

**ФЛЕБОЛОГИЯ****PHLEBOLOGY**

DOI:10.33529/ANGIO2021108

**РИСК РАЗВИТИЯ ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ЛОКАЛИЗАЦИЯ ТРОМБА ИЛИ РЕЗИДУАЛЬНЫЙ ТРОМБОЗ?****БОСЕВСКИ М.<sup>1</sup>, КРСТЕВСКИ Г.<sup>1</sup>, ДИ МИККО П.<sup>2</sup>, ФИДАЛЬГО А.<sup>3</sup>, ЛОРИНГ М.<sup>4</sup>, ПОРРАС Х.А.<sup>5</sup>, МЕЛЛАДО М.<sup>6</sup>, САНЧЕС МУНЬОС-ТОРРЕРО Х.Ф.<sup>7</sup>, ВЕЛА Х.Р.<sup>8</sup>, ТЗОРАН И.<sup>9</sup>, МОНРЕАЛЬ М.<sup>10</sup> И ИССЛЕДОВАТЕЛИ РЕГИСТРА RIETE\***<sup>1</sup> Университетская клиника кардиологии, сосудистый центр, медицинский факультет, Скопье, Р.С. Македония,<sup>2</sup> Отделение внутренних болезней и неотложной помощи, Госпиталь Вуон Consiglio Fatebenefratelli, Неаполь, Италия,<sup>3</sup> Отделение внутренних болезней, Университетская клиника Саламанки, Саламанка,<sup>4</sup> Отделение внутренних болезней, Госпиталь Comarcal de Axarquía, Малага,<sup>5</sup> Отделение внутренних болезней, Университетский госпиталь Joan XXIII de Tarragona, Таррагона,<sup>6</sup> Отделение ангиологии и сосудистой хирургии, Госпиталь del Mar, Барселона,<sup>7</sup> Отделение внутренних болезней, Госпиталь San Pedro de Alcántara, Касерес,<sup>8</sup> Отделение внутренних болезней, Университетский госпиталь Miguel Servet, Сарагоса, Испания,<sup>9</sup> Отделение гематологии и трансплантации костного мозга, Рамбамский медицинский центр, Хайфа, Израиль,<sup>10</sup> Отделение внутренних болезней, Госпиталь Germans Trias i Pujol Badalona, Автономный университет Барселоны, Барселона, Испания

**Введение.** В последнее время много работ было посвящено определению факторов, влияющих на возникновение посттромбофлебитического синдрома после острого эпизода тромбоза глубоких вен. Целью нашего исследования явилось сравнение прогностической ценности локализации наиболее проксимально расположенной части тромба (при проксимальном и дистальном тромбозе глубоких вен) и резидуальной венозной обструкции, выявляемыми при ультразвуковом исследовании во время динамического наблюдения.

**Метод.** Мы провели ретроспективное исследование проспективно подобранных когортных пациентов ( $n=1183$ ) из регистра RIETE после первого эпизода тромбоза глубоких вен с оценкой у них посттромбофлебитического синдрома через 12 месяцев.

**Результаты.** Многофакторный анализ показал, что для возникновения посттромбофлебитического синдрома важное прогностическое значение имели резидуальная венозная обструкция (ОШ – 1,40; 95% ДИ 0,88–2,21), наличие онкологического заболевания (ОШ – 1,38; 95% ДИ 0,64–2,97), иммобилизация (ОШ – 1,31; 95% ДИ 0,70–2,43) и прием эстроген-содержащих препаратов (ОШ – 2,08; 95% ДИ 0,63–6,83).

**Заключение.** Наши результаты демонстрируют, что для посттромбофлебитического синдрома после эпизода тромбоза глубоких вен большей прогностической ценностью обладает наличие резидуальной венозной обструкции по ультразвуковому исследованию, чем проксимальная граница тромба. Данные большой группы пациентов из регистра RIETE это подтверждают.

**Ключевые слова:** посттромбофлебитический синдром, тромбоз глубоких вен, факторы риска, резидуальная венозная обструкция.

**ВВЕДЕНИЕ**

Посттромбофлебитический синдром (ПТФС) – это хроническое проявление венозной недостаточности, возникающее после тромбоза глубоких

вен (ТГВ), как правило, на нижних конечностях [1]. Наиболее серьезным осложнением ПТФС становится венозная язва, что связано с плохим прогнозом, а также серьезным социально-эконо-

\* Полный список исследователей RIETE приведен в приложении.

мическим воздействием [2]. Сообщаемая частота ПТФС варьирует в зависимости от характеристик пациента и ТГВ, включая уровень ТГВ, временной интервал между оценкой ТГВ и ПТФС, лечение ТГВ в анамнезе [3–10]. В повседневной клинической практике непростой задачей считается прогнозирование, у каких пациентов с острым ТГВ имеется высокий риск развития признаков и/или симптомов ПТФС через несколько месяцев или лет. Поскольку не существует успешной терапии ПТФС, лучшее лечение заключается в его профилактике [11–13].

RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica) представляет собой непрерывный многоцентровый регистр пациентов с объективно подтвержденными венозными тромбоемболическими осложнениями (ВТЭО). Сведения из этого реестра использовались для оценки последствий ВТЭО, таких как частота рецидивных ВТЭО, кровотечения и летальный исход, а также факторов риска для них [14–16]. Основание и методология RIETE были опубликованы в других статьях [17]. В данном исследовании мы стремились сравнить прогностическую ценность проксимальной границы тромбоза (проксимального и дистального ТГВ) с резидуальной венозной обструкцией (РВО), выявленными с помощью проведенного ультразвукового исследования в процессе динамического наблюдения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В RIETE (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT02832245) включались пациенты с острым симптомным ТГВ или тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА), подтвержденными объективными методами обследования (ультразвуковое исследование вен или контрастная флебография при ТГВ; спиральная компьютерная томография грудной клетки, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких или ангиография для ТЭЛА). Пациенты исключались в том случае, если они в настоящее время участвовали в другом терапевтическом клиническом исследовании. Все пациенты (или их родственники) давали письменное или устное

*Таблица 1*

<b>Клинические характеристики на исходном уровне в соответствии с наличием или отсутствием остаточного тромбоза или ПТФС во время наблюдения</b>				
<b>Характеристика</b>	<b>Только РВО</b>	<b>Только признаки или симптомы ПТФС</b>	<b>РВО и признаки ПТФС</b>	<b>Отсутствие РВО и клинических признаков ПТФС/Ничего</b>
Пациенты, количество	545	103	64	471
Клинические характеристики				
Мужчины	327	54	38	234
Возраст (средний±SD)	57,4±17,4	58,9±17,9	61,3±15,8	58,6 ±17,9
Факторы риска ВТЭО				
Малоподвижность ≥4 дней	97	16	12	110
Хирургическое вмешательство	41	15	10	74
Активное онкологическое заболевание	60	10	4	66
Применение эстроген-содержащих препаратов	39	4	2	50
Беременность/послеродовой период	8	1	0	8
Ничего из вышеперечисленного				
РВВ нижних конечностей	126	41	24	99
Первичное ВТЭО	73	20	56	60
Характеристика ТГВ				
Проксимальный	485	91	56	401

*Примечание. РВО – резидуальная венозная обструкция; ПТФС – посттромбофлебитический синдром; ВТЭО – венозные тромбоемболические осложнения; SD – стандартное отклонение; ТГВ – тромбоз глубоких вен.*

информированное согласие на участие в регистре в соответствии с требованиями местного комитета по этике.

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включались только пациенты с острым симптоматическим и объективно подтвержденным ТГВ нижних конечностей, у которых имелась либо РВО через 3–6 месяцев или признаки и симптомы ПТФС через 12 месяцев. ПТФС диагностировался при наборе 5 баллов по шкале Villalta. Мы исключили пациентов с ТГВ верхних конечностей и тех, у кого развились рецидивы ТГВ во время проведения исследования. Основным результатом было появление признаков или симптомов ПТФС на той же конечности во время первого года наблюдения согласно оценке врача, обученного ведению пациентов с сосудистыми заболеваниями. Признаки и симптомы венозной недостаточности, полученные в исследовательских центрах, не отличались от тех, которые необходимы для оценки по шкале Villalta и инструментального исследования, рекомендованного Международным обществом тромбозов и гемостаза. Признаки оценивались врачом, а симптомы – пациентом; отмечалось наличие или отсутствие каждого критерия. Мы считали, что участники исследования имеют ПТФС только в том случае, если определялось наличие не менее 5 симптомов или признаков по шкале Villalta [1]. Критериями РВО являлись снижение степени ком-

*Таблица 2*

Мультивариантный анализ факторов риска развития ПТФС					
Факторы риска	В	S.E.	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Проксимальный тромбоз	-0,510	0,446	0,601	0,250	1,440
Онкологический процесс	0,322	0,391	1,380	0,641	2,972
Предшествующее оперативное вмешательство	-0,545	0,321	0,580	0,309	1,087
Малоподвижность	0,269	0,316	1,309	0,704	2,432
Применение эстроген-содержащих препаратов	0,731	0,607	2,076	0,631	6,826
Варикозная болезнь	-1,044	0,229	0,352	0,225	0,551
Путешествие более 8 часов	-0,659	0,469	0,517	0,206	1,297
Резидуальный тромбоз	0,334	0,234	1,397	0,883	2,209
Константа	2,695	0,585	14,807		

*Примечание. В – коэффициент в уравнении регрессии при соответствующем предикторе; S.E. – стандартная ошибка среднего; Exp (В) – отношение шанса события при изменении предиктора на одну единицу.*

прессии вены и наличие организованного тромба в том же месте при ультразвуковом исследовании через 12 месяцев после эпизода ТГВ [2].

#### ПЕРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В RIETE записаны следующие параметры: базовые характеристики пациента; клиническое состояние, включая факторы риска для ВТЭО. Имобилизованные больные определялись как нехирургические пациенты, которые были малоподвижны (т. е. общий постельный режим с наличием или отсутствием банных процедур) в течение  $\geq 4$  дней в 2-месячный период до развития ВТЭО. В хирургическую группу входили пациенты, перенесшие операцию за 2 месяца до ВТЭО. Активным онкологическим заболеванием считалась впервые диагностированная онкология ( $< 3$  месяцев назад) или патология у тех пациентов, кто на момент исследования получал противоопухолевое лечение любого типа (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия, гормональная терапия, поддерживающая терапия или комбинированная терапия). Состоявшимся кровотечением считался эпизод сильного кровотечения  $< 30$  дней до ВТЭО.

#### ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Дальнейшее наблюдение за пациентами проводилось в соответствии с клинической практикой каждой участвующей больницы (т. е. не было стандартизации лечения). После постановки диагноза ТГВ пациенты находились под наблюдением в поликлинике не менее 12 месяцев. Во время каждого посещения отмечались любые признаки

или симптомы, указывающие на рецидивы ВТЭО или кровотечения. Каждый эпизод с клиническим подозрением на рецидив ВТЭО оценивали при помощи повторного ультразвукового исследования вен, спиральной компьютерной томографии легких или легочной ангиографии в зависимости от ситуации.

#### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Качественные данные были представлены в виде чисел (1 или 0), а количественные – в виде средних значений со стандартным отклонением или медианой с межквартильными интервалами. С использованием метода Каплана–Мейера был оценен совокупный показатель ПТФС

за один год. Изучена взаимосвязь между каждым потенциальным фактором риска/причиной ПТФС и относительным риском развития ПТФС в течение одного года, применяя модель Кокса со случайными эффектами. Были рассчитаны отношения шансов (ОШ) и соответствующие 95% доверительные интервалы (ДИ). Значения P считались статистически значимыми на уровне 0,05 или менее. Данные были обработаны и проанализированы с помощью программного обеспечения SPSS (версия 20).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С января 2013 года по январь 2018 гг. в исследование включено 1183 пациента с острым симптоматическим ТГВ нижних конечностей с проведением оценки по наличию РВО через 3–6 месяцев после диагностики ТГВ и клинических признаков ПТФС и/или симптомов через 12 месяцев после диагностики ТГВ. Пациентов мужского пола было 623 (53%), средний возраст составлял  $45,3 \pm 14,7$  года, проксимальный ТГВ отмечен у 983 (83%) включенных пациентов. Их клинические характеристики приведены в табл. 1. Во время наблюдения у 545 фиксировались признаки РВО при компрессионном ультразвуковом исследовании. Через 12 месяцев после постановки диагноза ТГВ у 167 пациентов (14%) развились клинические признаки и/или симптомы ПТФС, РВО выявлена у 545 пациентов (50,3%).

Мультивариантный анализ не показал более высокого риска развития признаков и/или симптомов ПТФС через год у пациентов с проксимальным ТГВ в начале исследования. Прогностически значимыми факторами оказались активный онкологический процесс (ОШ – 1,38; 95% ДИ 0,64–2,97), мало-

подвижность и факт применения эстроген-содержащих препаратов (ОШ – 1,31; 95% ДИ 0,70–2,43 и ОШ – 2,08; 95% ДИ 0,631–6,826 соответственно). РВО показала положительную прогностическую ценность (ОШ – 1,40; 95% ДИ 0,88–2,21), в то время как для проксимального тромбоза таких данных не получено (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты, полученные от большой когорты пациентов, поступивших с первым эпизодом ТГВ нижних конечностей, показывают, что у 14% из них развились признаки и/или симптомы ПТФС через год. При этом у 2,5% появилась венозная язва – наиболее опасное осложнение после ТГВ.

Риск возникновения ПТФС после первого эпизода ТГВ является областью для дальнейших исследований. L.W. Tick, et al. и T. Yamaki, et al. в своих исследованиях продемонстрировали, что проксимальный тромбоз и РВО независимо друг от друга являются предикторами для развития ПТФС [14, 15]. Другие исследования также разделяют позицию, что множественные ТГВ, преимущественно подвздошно-бедренной локализации, как и повторные тромбозы на той же конечности, с большей долей вероятности приведут к ПТФС [16–18]. Прогностическое значение имеет и хирургическое вмешательство, предшествующее эпизоду ТГВ [19]. Была подтверждена и акцентирована важность использования компрессионных изделий в профилактике ПТФС после ТГВ в соответствии со шкалой Villalta. Кроме того, более обширные ТГВ связаны с ПТФС [20]. Наличие варикозного расширения вен нижних конечностей увеличивает риск венозных язв при ПТФС [21]. В прогрессировании ПТФС определенную роль играет и недостаточный контроль международного нормализованного отношения [22, 23]. J.P. Galanaud, et al. в 2013 г. провели большое исследование, в котором показали, что РВО является положительным прогностическим фактором для ПТФС [11]. S. Siragusa, et al. рассматривали РВО и роль прекращения антикоагулянтной терапии, придя к выводу, что пациентам при отсутствии РВО в течение одного года после ТГВ можно отменять антикоагулянтную терапию [5]. В обзоре S.R. Kahn 2014 г. подчеркнута критическая роль клинических шкал, специально разработанных для диагностики ПТФС после ТГВ, в частности клинических шкал Villalta, Ginsberg и Brandjes [1]. Исследование, проведенное J.J. Michiels, et al. в 2015 г., подтвердило значимость шкалы Villalta в соответствии с компрессионным ультразвуковым исследованием вен нижних конечностей как часть регулярного последующего наблюдения за развитием ПТФС [24]. A. Rabinovic, et al. в 2017 г. обозначили, что РВО

совместно с венозным рефлюксом являются краеугольным камнем в возникновении ПТФС. В данной обзорной статье сделан акцент на том, что РВО вместе с клапанным рефлюксом вызывают хроническую венозную гипертензию, которая, как полагают, имеет особое значение в патофизиологии ПТФС. Кроме того, авторы отмечают существенную роль проксимального ТГВ, а также рецидивирующего ипсилатерального ТГВ как двух основных факторов риска развития ПТФС [25]. В резюме работы P.K. Henke, et al. (2010 г.) подчеркнута важность использования шкалы Villalta в первую очередь, а затем применение классификации СЕАР. Авторы также определяют рецидивирующий ипсилатеральный ТГВ в качестве основного фактора риска для развития ПТФС [26]. В исследовании L.W. Tick, et al. в 2010 г. сделан вывод, что мужской пол, возраст  $\geq 50$  лет, проксимальная локализация тромба, резидуальный венозный тромбоз и клапанный рефлюкс в системе поверхностных вен через 6 недель являются наиболее важными предикторами ПТФС. Если говорить более детально, резидуальный тромбоз и клапанный рефлюкс были установлены в качестве прогностического фактора на основе дуплексного сканирования 17 сегментов вены, выполненного по всем стандартам [27]. G.L. Gal, et al. изучали роль РВО как предиктора тромбоэмболических осложнений после первого эпизода ТГВ. Исследование продемонстрировало, что у больных с минимальными изменениями стенок вены в начале исследования не было значительно повышенного риска по сравнению с пациентами, у которых изменения стенок не обнаружено. Авторы пришли к выводу, что РВО во время отмены пероральной антикоагулянтной терапии не связана с более высоким риском повторного ТГВ [28]. Исследование, проведенное J.P. Galanaud, et al., показало, что РВО, о которой свидетельствует ультразвуковое исследование вен, ассоциирована с развитием ПТФС [11]. N. Labropoulos, et al. установили, что рецидивирующий тромбоз является фактором риска ПТФС [16]. В своей статье M. Janakiram, et al. в 2013 г. исследовали роль РВО в риске развития рецидивов ТГВ. Авторы отмечают, что РВО действительно представляет собой фактор риска со значительным уровнем достоверности (ОШ – 1,93; 95% ДИ 1,29–2,89,  $I^2=64\%$ ) [29]. Наиболее серьезное ограничение нашего исследования сопряжено с тем, что оно не является рандомизированным. Большая неоднородная популяция пациентов составляла исследуемую группу, причем пациентов отбирали из международных центров. Еще одно ограничение – отсутствие данных о типе медикаментозного лечения, а также об использовании компрессии для всех включенных пациентов. Одна из сильных сторон исследования заключается

в том, что нам удалось включить в него большую группу пациентов с ПТФС, что, в свою очередь, позволяет считаться одним из крупнейших исследований на данную тему в настоящее время. Хотя диагноз ПТФС и был установлен в разных центрах, специалисты по визуализации, включенные в реестр RIETE, обладают высоким уровнем подготовки, что придает достоверность диагнозу с сохраняющейся низкой вариабельностью между наблюдателями.

Мы обнаружили, что при ТГВ с наличием РВО был повышен риск развития ПТФС, как и у пациентов с онкологическим заболеванием. Раннее выявление пациентов из группы риска, вероятно, поможет предоставить этим больным точную информацию о том, какие меры им следует предпринять для профилактики ПТФС. В ближайшем будущем нам понадобится более актуальное новое исследование с целью определения предикторов ПТФС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показывают, что развитие ПТФС после эпизода ТГВ, наличие РВО по данным ультразвукового исследования являются более прогностически ценными, чем обнаруженный проксимально расположенный тромб. Мы все еще можем использовать классические факторы риска, добавленные к ультразвуковой диагностике и оценке РВО для прогнозирования ПТФС после эпизода ТГВ, что подтверждают реальные данные от большой группы пациентов из реестра RIETE.

### **Конфликт интересов отсутствует.**

*Статья подготовлена при поддержке гранта Sapofl Spain по программе непрерывного образования.*

## ПРИЛОЖЕНИЕ

**Координатор регистра RIETE:** Monreal M.

**Члены руководящего комитета RIETE:** Prandoni P., Brenner B., Farge-Bancel D.

**Национальные координаторы RIETE:** Barba R. (Испания), Di Micco P. (Италия), Bertoletti L. (Франция), Schellong S. (Германия), Tzoran I. (Израиль), Reis A. (Португалия), Bosevski M. (Р.С. Македония), Bounameaux H. (Швейцария), Malý R. (Чешская республика), Verhamme P. (Бельгия), Caprini J.A. (США), Bui H.M. (Вьетнам).

**Координационный центр регистра RIETE:** S & H Medical Science Service.

**Члены группы RIETE:**

ИСПАНИЯ: Adarraga M.D., Agud M., Aibar M.A., Alfonso J., Amado C., Arcelus J.I., Ballaz A., Barba R., Barbagelata C., Barrón M., Barrón-Andrés B., Blanco-Molina A., Camon A.M., Cañas I., Castro J., de Miguel J., del Toro J., Demelo-Rodríguez P., Díaz-Pedroche C., Díaz-Peromingo J.A., Díez-Sierra J., Domínguez I.M., Encabo M., Escribano J.C., Fernández-Capitán C., Fernández de Roitegui K., Fidalgo M.A., Flores K., Font C., Font L., Francisco I., Furest I., García M.A., García-Bragado F., García-García M., García-Raso A., Gavín-Sebastián O., Gil-Díaz A., Gómez V., Gómez-Cuervo C., González-Martínez J., Grau E., Guirado L., Gutiérrez J., Hernández-Blasco L.M., Jara-Palomares L., Jaras M.J., Jiménez D., Jiménez R., Joya M.D., Jou I., Lecumberri R., Lima J., Llamas P., Lobo J.L., López-Jiménez L., López-Meseguer M., López-Miguel P., López-Núñez J.J., López-Reyes R., López-Sáez J.B., Lorente M.A., Loring M., Maestre A., Marchena P.J., Martín-Martos F., Martínez-García M.A., Mellado M., Moisés J., Monreal M., Morales M.V., Nieto J.A., Núñez M.J., Olivares M.C., Olivera P.E., Osorio J., Otalora S., Otero R., Panadero-Macia M., Parra V., Pedrajas J.M., Pellejero G., Pérez-Ductor C., Pérez-Jacoiste A., Pérez-Rus G., Peris M.L., Pesantez D., Porras J.A., Portillo J., Riera-Mestre A., Rivas A., Rodríguez-Cobo A., Rodríguez-Hernández A., Rodríguez-Matute C., Ruiz-Artacho P., Ruiz-Giménez N., Ruiz-Sada P., Sahuquillo J.C., Sala-Sainz M.C., Salazar V., Salgueiro G., Sampérez A., Sánchez-Muñoz-Torrero J.F., Soler S., Suárez S., Suriñach J.M., Torres M.I., Tolosa C., Trujillo-Santos J., Uresandi F., Valle R., Vela J.R., Vidal G., Villares P.; АРГЕНТИНА: Gutiérrez P., Vázquez F.J.; БЕЛЬГИЯ: Vanassche T., Vandenbrielle C., Verhamme P.; ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА: Hirmerova J., Malý R.; ЭКВАДОР: Salgado E.; ФРАНЦИЯ: Benzidia I., Bertoletti L., Bura-Riviere A., Debourdeau P., Courtois M.C., Farge-Bancel D., Helfer H., Hij A., Mahé I., Moustafa F.; ГЕРМАНИЯ: Schellong S.; ИЗРАИЛЬ: Braester A., Brenner B., Tzoran I.; ИТАЛИЯ: Bilora F., Bortoluzzi C., Bucherini E., Ciammaichella M., Dentali F., Di Micco P., Grandone E., Imbalzano E., Maida R., Mastroiacovo D., Pace F., Pesavento R., Pinelli M., Pomero F., Prandoni P., Quintavalla R., Rocci A., Siniscalchi C., Tiraferri E., Tufano A., Visonà A., Vo Hong N.; ЛАТВИЯ: Gibietis V., Kigitovica D., Skride A.; ПОРТУГАЛИЯ: Ferreira M.; РЕСПУБЛИКА С. МАКЕДОНИЯ: Bosevski M.; ШВЕЙЦАРИЯ: Bounameaux H., Mazzolai L.; США: Caprini J.A.; ВЬЕТНАМ: Bui H.M.

## RISK FOR POST-THROMBOTIC SYNDROME AFTER LOWER-LIMB DEEP VEIN THROMBOSIS: LOCATION OF THE THROMBUS OR RESIDUAL THROMBI?

BOSEVSKI M.<sup>1</sup>, KRSTEVSKI G.<sup>1</sup>, DI MICCO P.<sup>2</sup>, FIDALGO A.<sup>3</sup>, LORING M.<sup>4</sup>, PORRAS J.A.<sup>5</sup>, MELLADO M.<sup>6</sup>, SÁNCHEZ MUÑOZ-TORRERO J.F.<sup>7</sup>, VELA J.R.<sup>8</sup>, TZORAN I.<sup>9</sup>, MONREAL M.<sup>10</sup>, AND THE RIETE INVESTIGATORS\*

<sup>1</sup> University Cardiology Clinic, Vascular Centre, Faculty of Medicine, Skopje, R.N. Macedonia,

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine and Emergency Room, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli, Naples, Italy,

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca,

<sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Comarcal de Axarquía, Málaga,

<sup>5</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, Tarragona,

<sup>6</sup> Department of Angiology and Vascular Surgery, Hospital del Mar, Barcelona,

<sup>7</sup> Department of Internal Medicine, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres,

<sup>8</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain,

<sup>9</sup> Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel,

<sup>10</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Germans Trias i Pujol Badalona, Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

*Background.* Many works aimed to determine factors that influence the onset of postthrombotic syndrome after an acute episode of deep venous thrombosis. We aimed to compare the prognostic value of the most proximal extent of thrombus (proximal and distal DVT) versus the residual thrombosis as identified by venous ultrasonography performed during follow-up.

*Method.* We conducted a retrospective study of prospectively collected 1183 consecutive cohort patients in the RIETE registry after a first episode of deep venous thrombosis and assessed for postthrombotic syndrome after 12 months.

*Results.* Multivariate analysis revealed that: residual thrombosis (OR 1.40; 95% CI 0,88–2,21), the presence of cancer (OR 1.38; 95% CI: 0,64–2,97), immobility (OR 1.31; 95% CI 0,70–2,43) and estrogen-containing drugs use (OR 2.08, 95% CI 0,63–6,83), all had a predictive value for the occurrence of PTS.

*Conclusion.* Our study results revealed that ultrasound finding of residual thrombosis is more predictive than proximal location of thrombus for postthrombotic syndrome after episode of deep venous thrombosis. Real life data from a large group of patients from the RIETE registry substantiates that.

**Key words:** post-thrombotic syndrome, deep vein thrombosis, risk factors

### INTRODUCTION

Post-thrombotic syndrome (PTS) is a chronic manifestation of venous insufficiency following a deep vein thrombosis (DVT), usually in the lower limbs [1]. The most serious complication of PTS is the occurrence of a venous ulcer, that is associated with a poor prognosis and has an important socio-economic impact [2]. The reported incidence of PTS varies widely according to patient and DVT characteristics, including the location of the DVT, time lag between DVT and PTS assessment and the use of treatment for DVT [3–10]. A challenging issue in routine clinical practice for clinicians is to try to predict what patients with acute DVT are at an increased risk to develop signs and/

or symptoms of PTS several months or years later. As there is no successful curative therapy for PTS, the best treatment lies in its prevention [11–13].

The RIETE (Registro Informatizado Enfermedad Trombo Embólica) registry is an ongoing, multicenter, observational registry of consecutive patients with objectively confirmed acute venous thromboembolism (VTE). Data from this registry have been used to evaluate outcomes after acute VTE, such as the frequency of recurrent VTE, major bleeding or mortality, and risk factors for these outcomes [14–16]. The rationale and methodology of RIETE have been published elsewhere [17]. In the current study, we aimed to compare the prognostic value of the most proximal extent of thrombus (proximal and distal DVT) versus

\* A full list of the RIETE investigators is given in the appendix.

Table 1

Clinical characteristics at baseline, according to the presence or absence of residual thrombosis or PTS during follow-up				
Characteristic	Residual thrombus only	PTS signs or symptoms only	Both Conditions	Neither
Patients, N	545	103	64	471
Clinical characteristics, Male	327	54	38	234
Age (mean years±SD)	57,4±17,4	58,9±17,9	61,3±15,8	58,6±17,9
Risk factors for VTE, Immobility ≥4 days	97	16	12	110
Surgery	41	15	10	74
Active cancer	60	10	4	66
Estrogen use	39	4	2	50
Pregnancy/postpartum	8	1	0	8
None of the above				
Leg varicosities	126	41	24	99
Prior VTE	73	20	56	60
DVT characteristics, Proximal	485	91	56	401

as present or absent. We considered patients to have PTS when having at least 5 symptoms or signs of the Villalta score [1]. Residual thrombosis was defined as a loss of compressibility and presence of organized thrombus on same location at ultrasound examination at 12 months after the DVT episode [2].

#### STUDY VARIABLES AND DEFINITIONS

The following parameters are recorded in RIETE: patient's baseline characteristics; clinical status including risk factors for VTE.

Immobilized patients were defined as non-surgical patients who had been immobilized (i.e., total bed rest with or without bathroom privileges) for ≥4 days in the 2-month period prior to VTE diagnosis. Surgical patients were defined as those who had undergone an operation in the 2 months prior to VTE. Active cancer was defined as newly diagnosed cancer (<3 months before) or when receiving anti-neoplastic treatment of any type (i.e., surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal, support therapy or combined therapies). Recent bleeding was considered in those patients suffering major bleeding <30 days prior to VTE.

#### FOLLOW-UP

Patients were managed according to the clinical practice of each participating hospital (i.e., there was no standardization of treatment). After DVT diagnosis, patients were followed-up in the outpatient clinic for at least 12 months. During each visit, any signs or symptoms suggesting VTE recurrences or bleeding complications were noted. Each episode of clinically suspected recurrent VTE was investigated by repeat venous ultrasonography, lung scanning, helical-CT scan or pulmonary angiography as appropriate.

#### STATISTICAL ANALYSIS

Qualitative data were reported as numbers (1 or 0). Quantitative data were reported as mean with standard deviation or median with interquartile ranges. We estimated the cumulative rate of PTS at one year using the Kaplan-Meier method. We examined the relationship between each potential risk factor/confounder of PTS and the relative risk of PTS at one year using random-effects Cox model. Odds ratios (OR) and corresponding 95% confidence intervals (CI) were

the residual thrombosis as identified by venous ultrasonography performed during follow-up.

### PATIENTS AND METHODS

Consecutive patients with acute symptomatic DVT or pulmonary embolism (PE) confirmed by objective tests (venous ultrasonography or contrast venography for DVT; helical CT-scan of the chest, ventilation-perfusion lung scintigraphy or angiography for PE) were enrolled in RIETE (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02832245). Patients were excluded if they were currently participating in a blind therapeutic clinical trial. All patients (or their relatives) provided written or oral informed consent for participation in the registry, in accordance with local ethics committee requirements.

#### STUDY DESIGN

For this study, only patients with acute symptomatic and objectively confirmed DVT in the lower-extremities who had been assessed for either residual thrombosis between 3 and 6 months after presentation or for PTS signs and symptoms after 12 months, were considered. PTS was defined with at least 5 points in the Villalta score. We excluded patients with: upper limb DVT and those who developed DVT recurrences during the study period. The major outcome was the occurrence of PTS signs or symptoms in the ipsilateral leg during the first year of follow-up, as assessed by a physician trained in the management of vascular diseases. Signs and symptoms of venous insufficiency collected at the study centres were the same than those required for the Villalta score and instrumental examinations recommended by the International Society on thrombosis and Haemostasis to assess PTS.1 Signs are physician-rated, whereas symptoms are patient self-rated; each item is noted

calculated. P values were considered statistically significant at a level of 0.05 or less. Data were processed and analysed using SPSS software (version 20).

## RESULTS

From January 2013 to January 2018, 1183 patients presenting with acute symptomatic DVT in the lower limbs were evaluated for residual thrombosis 3–6 months after DVT diagnosis and for PTS signs and/or symptoms 12 months after DVT diagnosis. Of these, 623 (53%) were men, mean age was  $45.3 \pm 14.7$  years, and 983 (83%) had proximal DVT. Their clinical characteristics are shown in Table 1. During follow-up, 545 patients had signs of residual thrombosis on compression ultrasonography. Twelve months after DVT diagnosis, 167 patients (14%) had developed signs and/or symptoms of post-thrombotic syndrome. Residual thrombosis was found in 545 patients (50.3%).

On multivariable analysis, patients with proximal DVT at baseline did not have a significantly higher risk to develop signs and/or symptoms of PTS one year later (Table 2). Notable results were that the presence of cancer had prognostic value (OR 1.38; 95% CI: 0,64–2,97). Furthermore, immobility and the use of estrogens-containing drugs proved their prognostic values (OR 1.31; 95% CI 0,70–2,43 and OR 2.08; 95% CI 0,631–6,826, respectively). Lastly, residual thrombosis also held a prognostic value (OR 1.40; 95% CI 0,88–2,21), while proximal thrombosis did not show prognostic value (Table 2).

## DISCUSSION

Our findings, obtained from a large cohort of consecutive patients with a first episode of lower-limb DVT, reveal that 14% of them had developed PTS signs and/or symptoms one year later. Of these, 2,5% had developed a venous ulcer, the most feared complication after DVT.

The risk of developing PTS after an initial DVT episode is a field that does leave some room for further research. Studies by Tick, et al. and by Yamaki, et al. found proximal thrombosis at entry and residual thrombosis, as independent predictors for PTS [14–15]. Other studies also have reiterated multiple DVT and ipsilateral thrombosis recurrence as positive prognostic factors for PTS, as well as the ilio-femoral localization as more likely to develop PTS [16–18]. Surgery previous to the DVT episode also holds predictive value [19]. The role of compressive stockings in PTS prevention

**Multivariate analysis on risk factors on PTS**

Table 2

Risk factors	B	S.E.	Exp (B)	95% C.I. for EXP (B)	
				Lower	Upper
Proximal thrombosis	-,510	,446	,601	,250	1,440
Cancer	,322	,391	1,380	,641	2,972
Previous surgery	-,545	,321	,580	,309	1,087
Immobility	,269	,316	1,309	,704	2,432
Use of estrogens-containing drugs	,731	,607	2,076	,631	6,826
Varices	-1,044	,229	,352	,225	,551
Travel longer than 8 hours	-,659	,469	,517	,206	1,297
Residual thrombosis	,334	,234	1,397	,883	2,209
Constant	2,695	,585	14,807		

post-DVT has been reaffirmed, and accentuated when used in concordance with the Villalta score assessment. Also, more extensive DVT was associated with PTS [20]. Furthermore, preexisting leg varicosities independently increase the risk of PTS venous ulcers [21]. Poor INR control is also cemented as a risk factor for PTS [22–23]. Galanaud, et al., in 2013, had a great study that affirmed residual venous thrombosis as a positive prognostic factor for PTS [11]. Siragusa, et al., looked at residual thrombosis and the role of discontinuing anticoagulant therapy, and identified that patients without residual thrombosis at one year were relatively safe to discontinue anticoagulant therapy [5]. A review by Kahn in 2014 accentuated the critical role of the clinical scales that were specifically designed for diagnosing PTS after DVT, specifically the Villalta, Ginsberg and Brandjes clinical scales [1]. A study by Michiels, et al., in 2015, affirmed the role of the Villalta score in concordance with compression ultrasonography of the leg veins, as part of regular follow-up evaluation for PTS [24]. A study by Rabinovic, et al., in 2017, affirms that residual thrombosis, together with venous reflux, is a cornerstone of PTS occurrence [25]. This review article, more specifically confirms that residual venous obstruction, together with valvular reflux, cause chronic venous hypertension, itself believed to play a major role in the pathophysiology of PTS [25]. The authors also note the important role of proximal DVT, as well as recurrent ipsilateral DVT, as two principal established risk factors for PTS [25]. Symposium summary, by Henke, et al., in 2010, accentuated the importance of the use of the Villalta scale primarily, with a secondary use of the CEAP classification. The authors also affirm recurrent ipsilateral DVT as a primary risk factor for developing PTS [26]. A study by Tick, et al., in 2010, establishes the male sex, age of  $\geq 50$  years, proximal localization of the thrombus at entry, residual proximal thrombosis and superficial valvular reflux at 6 weeks, as the most important predictors for PTS [27]. More specifically,



residual thrombosis and valvular reflux were established as a predictive factors based on duplex measurements of 17 vein segments, an elaborate examination by any standards [27]. Le Gal, et al. studied the role of residual vein thrombosis as a predictor for thromboembolic events after the initial DVT episode [28]. The study found that patient with minimal vein wall changes at baseline had no significantly increased risk in comparison to patients with no wall changes. They concluded that residual vein obstruction at the time of oral anticoagulation therapy withdrawal was not associated with a higher risk of recurrent DVT [28]. A study by Galanaud, et al. showed that residual thrombosis evidenced by venous ultrasound is associated with PTS [11]. Concordantly, a study by Labropoulos, et al., established recurrent thrombosis as a risk factor for PTS [16]. An excellent research article by Janakiram, et al, in 2013, explored the role of residual venous obstruction as a risk for recurrent DVT. The authors showed that residual venous obstruction is a risk factor, with a significant level of confidence (OR 1.93, 95% CI: 1.29–2.89, I<sup>2</sup>=64%) [29]. The most notable limitation of our study is the fact that the study is not randomized. A large non-homogenous population of patients formed the study population, with patients selected from international centres. Another limitation of our study is the fact that the absence of data on the type of medicamentous treatment implemented, as well as the absence of data regarding the use of compressive stockings for all patients included. One strength of the study is that the large population of patients with PTS analyzed is certainly one of the largest to date from real life. Although the diagnosis PTS was made in many different centres, the imaging specialists included in the RIETE registry are at a high level, giving weight and certainty to the formed diagnosis with continued low inter-observer variability.

We found that DVT patients with residual thrombosis were at an increased risk to develop PTS, as were patients with cancer. Early identification of at-risk patients would likely help to provide these patients with accurate information on what measures should they reinforce, and which measures should be avoided. In near future we need a more relevant new study trying to identify predictors of PTS.

## CONCLUSION

Our study results reveal that ultrasound finding of residual thrombosis is more predictive than proximal location of thrombus for postthrombotic syndrome after episode of deep venous thrombosis. We can still use classical risk factors added to ultrasound findings of residual thrombosis in prediction of postthrombotic syndrome after an episode of deep venous thrombosis. Real life data from a large group of patients from the RIETE registry substantiates that.

## Conflict of interest: none declared.

We express our gratitude to Sanofi Spain for supporting this Registry with an unrestricted educational grant.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al.** The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies. *Circulation*. 2014; 130: 18: 1636–1661. doi: 10.1161/CIR.0000000000000130
2. **Kayssi A, Roche-Nagle G** Postthrombotic syndrome. *Canad. Med. Assoc. J.* 2014; 186: 1: 62. doi: 10.1503/cmaj.130085
3. **Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, et al.** Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood*. 2012; 119: 6: 1561–1565. doi: 10.1182/blood-2011-11-391961
4. **Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, et al.** Postthrombotic syndrome: a clinical review. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 5: 795–805. doi: 10.1111/jth.12180
5. **Siragusa S, Malato A, Anastasio R, et al.** Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood*. 2008; 112: 3: 511–515. doi: 10.1182/blood-2008-01-131656
6. **Baglin T** Prevention of post-thrombotic syndrome: a case for new oral anticoagulant drugs or for heparins? *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 8: 1702–1703. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04806.x
7. **Dongen CJJ, Prandoni P, Frulla M, et al.** Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the post-thrombotic syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 5: 939–942. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01333.x
8. **Burgstaller JM, Steurer J, Held U, Amann-Vesti B** Efficacy of compression stockings in preventing post-thrombotic syndrome in patients with deep venous thrombosis: a systematic review and metaanalysis. *Vasa*. 2016; 45: 2: 141–147. doi: 10.1024/0301-1526/a000508
9. **Spiezia L, Tormene D, Pesavento R, et al.** Thrombophilia as a predictor of persistent residual vein thrombosis. *Haematologica*. 2008; 93: 3: 479–480. doi: 10.3324/haematol.12205
10. **Latella J, Desmarais S, Miron M-J, et al.** Relation between D-dimer level, venous valvular reflux and the development of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 10: 2169–2175. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04001.x
11. **Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, et al.** Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 3: 474–480. doi: 10.1111/jth.12106
12. **Soosainathan A, Moore HM, Gohel MS, Davies AH** Scoring systems for the post-thrombotic syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2013; 57: 1: 254–261. doi: 10.1016/j.jvs.2012.09.011
13. **Wik HS, Enden TR, Ghanima W, et al.** Diagnostic scales for the post-thrombotic syndrome. *Thrombosis Research*. 2018; 164: 110–115. doi: 10.1016/j.thromres.2017.10.022
14. **Tick LW, Kramer MHH, Rosendaal FR, et al.** Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 12: 2075–2081. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03180.x
15. **Yamaki T, Hamahata A, Soejima K, et al.** Factors predicting development of post-thrombotic syndrome in patients with a first episode of deep vein thrombosis: preliminary report. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011; 41: 1: 126–133. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.09.018
16. **Labropoulos N, Waggoner T, Sammis W, et al.** The effect of ve-

nous thrombus location and extent on the development of post-thrombotic signs and symptoms. *J. Vasc. Surg.* 2008; 48: 2: 407–412. doi: 10.1016/j.jvs.2008.03.016

17. **De Wolf MAF, Wittens CHA, Kahn SR** Incidence and risk factors of the post-thrombotic syndrome. *Phlebology. J. Venous Disease.* 2012; 27 (1 Suppl.): 85–94. doi: 10.1258/phleb.2011.012s06
18. **Foley TR, Waldo SW, Armstrong EJ** Iliofemoral deep vein thrombosis. *American College of Cardiology.* 2015
19. **Wille-Jørgensen P, Jørgensen L, Crawford M** Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome. *Thromb. Haemost.* 2005; 93: 2: 236–241. doi: 10.1160/TH04–09-0570
20. **Kahn S, Shapiro S, Wells P** Predictors of the post-thrombotic syndrome in a large cohort of patients with proximal DVT: secondary analysis of the sox trial. *Blood.* 2012; 122: 460
21. **Galanaud JP, Bertoletti L, Amirano M, et al.** Predictors of post-thrombotic ulcer after acute DVT: the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2018; 118: 2: 320–328. doi: 10.1160/TH17–08-0598
22. **Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR** Predictors of the post-thrombotic syndrome and their effect on the therapeutic management of deep vein thrombosis. *J. Vasc. Surg. Ven. Lymphatic Disorders.* 2016; 4: 4: 531–534. doi: 10.1016/j.jvs.2015.08.005
23. **Bosevski M, Srbinovska-Kostovska E** Venous thromboembolism – current diagnostic and treatment modalities. Open access maced. *J. Med. Sci.* 2016; 4: 3: 523–525. doi: 10.3889/oamjms.2016.087
24. **Michiels JJ, Michiels JM, Moossdorff W, et al.** Diagnosis of deep vein thrombosis, and prevention of deep vein thrombosis recurrence and the post-thrombotic syndrome in the primary care medicine setting anno 2014. *World J. Crit. Care Med.* 2015; 4: 1: 29–39. doi: 10.5492/wjccm.v4.i1.29
25. **Rabinovich A, Kahn SR** The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15: 230–241. doi: 10.1111/jth.13569
26. **Henke PK, Vandy FC, Comerota AJ, et al.** Prevention and treatment of the postthrombotic syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2010; 52 (5 Suppl.): 21–28. doi: 10.1016/j.jvs.2010.05.070
27. **Tick LW, Doggen CJM, Rosendaal FR, et al.** Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients 6 weeks after a first episode of deep vein thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 12: 2685–2692. doi: 10.1111/j.1538–7836.2010.04065.x
28. **Gal GL, Carrier M, Kovacs MJ, et al.** Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode: data from the REVERSE cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 6: 1126–1132. doi: 10.1111/j.1538–7836.2011.04240.x
29. **Janakiram M, Sullivan M, Shcherba M, et al.** A systematic review of the utility of Residual vein obstruction studies in primary and secondary venous thrombosis. *Thrombosis.* 2013; 2013: 1–9. doi: 10.1155/2013/247913

## APPENDIX

**Coordinator of the RIETE Registry:** Monreal M.

**RIETE Steering Committee Members:** Prandoni P., Brenner B., Farge-Bancel D.

**RIETE National Coordinators:** Barba R. (Spain), Di Micco P. (Italy), Bertoletti L. (France), Schellong S. (Germany), Tzoran I. (Israel), Reis A. (Portugal), Bosevski M. (R.N. Macedonia), Bounameaux H. (Switzerland), Malý R. (Czech Republic), Verhamme P. (Belgium), Caprini J.A. (USA), Bui H.M. (Vietnam).

**RIETE Registry Coordinating Center:** S & H Medical Science Service.

### Members of the RIETE Group:

SPAIN: Adarraga M.D., Agud M., Aibar M.A., Alfonso J., Amado C., Arcelus J.I., Ballaz A., Barba R., Barbagelata C., Barrón M., Barrón-Andrés B., Blanco-Molina A., Camon A.M., Cañas I., Castro J., de Miguel J., del Toro J., Demelo-Rodríguez P., Díaz-Pedroche C., Díaz-Peromingo J.A., Díez-Sierra J., Domínguez I.M., Encabo M., Escribano J.C., Fernández-Capitán C., Fernández de Roitegui K., Fidalgo M.A., Flores K., Font C., Font L., Francisco I., Furest I., García M.A., García-Bragado F., García-García M., García-Raso A., Gavín-Sebastián O., Gil-Díaz A., Gómez V., Gómez-Cuervo C., González-Martínez J., Grau E., Guirado L., Gutiérrez J., Hernández-Blasco L.M., Jara-Palomares L., Jaras M.J., Jiménez D., Jiménez R., Joya M.D., Jou I., Lecumberri R., Lima J., Llamas P., Lobo J.L., López-Jiménez L., López-Meseguer M., López-Miguel P., López-Núñez J.J., López-Reyes R., López-Sáez J.B., Lorrente M.A., Loring M., Maestre A., Marchena P.J., Martín-Martos F., Martínez-García M.A., Mellado M., Moisés J., Monreal M., Morales M.V., Nieto J.A., Núñez M.J., Olivares M.C., Olivera P.E., Osorio J., Otalora S., Otero R., Panadero-Macia M., Parra V., Pedrajas J.M., Pellejero G., Pérez-Ductor C., Pérez-Jacoiste A., Pérez-Rus G., Peris M.L., Pesantez D., Porras J.A., Portillo J., Riera-Mestre A., Rivas A., Rodríguez-Cobo A., Rodríguez-Hernández A., Rodríguez-Matute C., Ruiz-Artacho P., Ruiz-Giménez N., Ruiz-Sada P., Sahuquillo J.C., Sala-Sainz M.C., Salazar V., Salgueiro G., Sampérez A., Sánchez-Muñoz-Torrero J.F., Soler S., Suárez S., Suriñach J.M., Torres M.I., Tolosa C., Trujillo-Santos J., Uresandi F., Valle R., Vela J.R., Vidal G., Villares P.; ARGENTINA: Gutiérrez P., Vázquez F.J.; BELGIUM: Vanassche T., Vandenbrielle C., Verhamme P.; CZECH REPUBLIC: Hirmerova J., Malý R.; ECUADOR: Salgado E.; FRANCE: Benzidia I., Bertoletti L., Bura-Rivière A., Debourdeau P., Courtois M.C., Farge-Bancel D., Helfer H., Hij A., Mahé I., Moustafa F.; GERMANY: Schellong S.; ISRAEL: Braester A., Brenner B., Tzoran I.; ITALY: Bilora F., Bortoluzzi C., Bucherini E., Ciammaichella M., Dentali F., Di Micco P., Grandone E., Imbalzano E., Maida R., Mastroiaco D., Pace F., Pesavento R., Pinelli M., Pomero F., Prandoni P., Quintavalla R., Rocci A., Siniscalchi C., Tiraferri E., Tufano A., Visonà A., Vo Hong N., LATVIA: Gibietis V., Kigitovica D., Skride A.; PORTUGAL: Ferreira M.; REPUBLIC OF N.MACEDONIA: Bosevski M.; SWITZERLAND: Bounameaux H., Mazzolai L.; USA: Caprini J.A.; VIETNAM: Bui H.M.