

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

Tesi di Laurea

**OSOCIMAB: NUOVO ANTICORPO
MONOCLONALE ANTI FATTORE XI_a PER IL
TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO
VENOSO**

Relatore: Chiar.mo Prof. Nicola Ferri

Laureanda: Paola Rossetti

Matricola: 1167104

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

SOMMARIO

INTRODUZIONE	5
1 Fisiopatologia del processo emostatico.....	7
<i>1.1 Fisiologia del processo emostatico</i>	<i>7</i>
1.1.1 Emostasi	7
1.1.2 Fase coagulativa	8
<i>1.2 Alterazioni del processo emostatico.....</i>	<i>14</i>
1.2.1 Tromboembolismo venoso.....	14
2 Strategie terapeutiche tradizionali	20
<i>2.1 Anticoagulanti orali</i>	<i>20</i>
2.1.1 Antagonisti della vitamina k	20
2.1.2 Anticoagulanti orali diretti	22
<i>2.2 Anticoagulanti parenterali</i>	<i>25</i>
2.2.1 Altri anticoagulanti parenterali	28
<i>2.3 Farmaci fibrinolitici.....</i>	<i>29</i>
3 Strategie terapeutiche innovative	31
<i>3.1 Deficit congenito del FXI.....</i>	<i>31</i>
3.1.1 Agenti terapeutici per la gestione del deficit del FXI	33
3.1.2 Uso terapeutico dove FXI è bersaglio	35
<i>3.2 Nuovi agenti diretti contro il FXI.....</i>	<i>35</i>
3.2.1 Oligonucleotidi antisenso.....	37
3.2.2 Osocimab.....	38
CONCLUSIONE	47
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	48
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA IMMAGINI.....	50

INDICE IMMAGINI

Figura 1.1-1 La cascata della coagulazione.....	9
Figura 1.1-2 Sequenza dell'attivazione del sistema plasmatico attivabile da contatto (SPAC)	10
Figura 1.1-3 Attivazione del fattore X da parte del complesso tenasico.....	11
Figura 1.1-4 Via estrinseca. Formazione del complesso TF/FVII/ Ca^{2+}	12
Figura 1.1-5 Via comune della coagulazione. Formazione della trombina.....	13
Figura 1.1-6 Formazione di TVP e PE.....	15
Figura 1.2-7 Fattori di rischio del TEV.....	16
Figura 1.2-8 Schema del processo decisionale clinico per la diagnosi di TEV.....	18
Figura 2.1-1 Ciclo della vitamina K e meccanismo d'azione dei farmaci antagonisti.....	21
Figura 2.2-2 Meccanismo d'azione dell'eparina non frazionata (ENF) e dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM).....	26
Figura 2.2-3 Struttura del pentasaccaride dell'eparina che lega l'antitrombina.....	26
Figura 3.1-1 Schema del dimero FXI.....	32
Figura 3.2-2 Caratteristiche della popolazione arruolata nello studio FOXTROT.....	45
Figura 3.2-3 Tassi di TEV. Analisi effettuata sulla popolazione di protocollo.....	45
Figura 3.2-4 Arruolamento, randomizzazione e distribuzione della popolazione nel trial FOXTROT.....	46

INTRODUZIONE

L'emostasi è un meccanismo fisiologico fondamentale atto a garantire l'integrità dei vasi e la fluidità del sangue. Essendo un processo composto da diverse fasi (vascolare, piastrinica, coagulativa e fibrinolitica) ed essendo finemente regolato da numerosi fattori, può essere talvolta alterato. Queste alterazioni possono provocare manifestazioni emorragiche o trombotiche a seconda che l'attività emostatica diminuisca o aumenti rispettivamente.

Il presente elaborato si focalizza sulle manifestazioni trombotiche con particolare riguardo al tromboembolismo venoso. Questa patologia è la più comune causa di disturbo cardiovascolare dopo l'infarto del miocardio e l'ictus ischemico cerebrale; rappresenta la terza causa di morte nella popolazione generale ed è al primo posto nei pazienti ospedalizzati, questo perché difficile da diagnosticare. I sintomi che la caratterizzano sono infatti spesso aspecifici o simili a quelli di altre patologie.

Lo scopo di questa tesi è quello di valutare l'efficacia di nuovi agenti anticoagulanti, in particolar modo dell'osocimab, per la profilassi del tromboembolismo venoso.

Prima di presentare nel dettaglio le peculiarità di questo nuovo attivo è stato analizzato non solo il processo emostatico, valutandone sia aspetti fisiologici che patologici, ma anche i farmaci utilizzati nella terapia anticoagulante ad oggi in commercio.

Essendo l'osocimab un anticorpo monoclonale inibitore del FXIa, nel primo capitolo l'attenzione si è focalizzata sulla fase coagulativa del processo emostatico dove il FXI è un componente fondamentale della via intrinseca. Successivamente nel secondo capitolo sono stati esposti i farmaci più utilizzati nella terapia anticoagulante quali: anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K e anticoagulanti orali diretti), anticoagulanti parenterali (eparine, eparine a basso peso molecolare e fondaparinux) e farmaci fibrinolitici.

Infine, l'ultima parte della trattazione è dedicata all'osocimab. Il capitolo si apre analizzando i pazienti affetti da deficit del FXI, o emofilia C. Prosegue con una valutazione di alcuni studi epidemiologici che hanno vagliato la possibilità di

Introduzione

utilizzare il FXI come bersaglio nello sviluppo di farmaci anticoagulanti, dato che questo fattore sembra essere fondamentale nella stabilizzazione del trombo ma non nell'emostasi. L'elaborato si conclude con una caratterizzazione dell'osocimab ed un'analisi degli studi clinici di fase II riportati in letteratura, focalizzandosi sullo studio FOXTROT.

Questa tesi vuole, attraverso l'analisi del singolo caso dell'osocimab, mettere in luce come negli anni le strategie degli anticoagulanti si siano evolute, passando da un approccio multimirato ad uno sempre più specifico.

1 FISIOPATOLOGIA DEL PROCESSO EMOSTATICO

1.1 FISILOGIA DEL PROCESSO EMOSTATICO

1.1.1 EMOSTASI

L'emostasi consiste in una serie di reazioni biochimiche e cellulari, sequenziali e sinergiche, finalizzate ad impedire la perdita di sangue dai vasi. Si tratta di un meccanismo di difesa, che si autoregola, deputato al mantenimento dell'integrità dei vasi sanguigni e della fluidità del sangue.

I sistemi che partecipano al processo emostatico sono quattro: i vasi e i costituenti della parete vascolare, le piastrine, la cascata enzimatica della coagulazione ed il sistema fibrinolitico. Pertanto, il processo emostatico può essere suddiviso in quattro fasi: vascolare, piastrinica, coagulativa e fibrinolitica. I processi costituenti queste fasi sono intimamente connessi e si influenzano vicendevolmente.

Fase vascolare

Nella prima fase, ovvero quella vascolare, si verifica una risposta di immediata costrizione a seguito della lesione del vaso. Il meccanismo alla base di questo processo non è ancora del tutto chiaro, ma si pensa sia una risposta intrinseca indotta da un mediatore paracrino locale rilasciato dall'endotelio del vaso. Grazie a questo spasmo vascolare si ha un rallentamento del flusso ematico riducendo così al minimo la perdita di sangue.

Fase piastrinica

Nella seconda fase, quella piastrinica, le piastrine aderiscono al collagene, una proteina fibrosa del tessuto connettivo sottostante esposto, permettendo così la formazione di un tappo piastrinico emostatico nel punto della lesione. Le piastrine, una volta attivate, riorganizzano rapidamente i loro elementi citoscheletrici di actina per sviluppare processi appiccicosi, che facilitano così la propria adesione al collagene e ad altre piastrine. Le piastrine attivate rilasciano ADP che attiva altre piastrine circolanti, ma questo meccanismo per essere efficace deve operare strettamente a livello della lesione. Per questa ragione sono presenti puntuali sistemi

di controllo, costituiti da inibitori specifici come la prostaciclina e l'ossido nitrico, che vengono rilasciati da parte dell'endotelio non danneggiato per inibire l'aggregazione piastrinica e permettere che il tappo si formi solo nella sede della lesione.

Il tappo piastrinico ha non solo funzione di sigillare fisicamente la lesione del vaso, ma concorre anche a rilasciare sostanze vasocostrittrici, che rinforzano lo spasmo vascolare, e sostanze chimiche che stimolano la coagulazione del sangue ovvero la tappa successiva che compone il processo emostatico.^{1 2}

1.1.2 FASE COAGULATIVA

Il sistema della coagulazione è il terzo componente del processo emostatico e porta alla formazione del coagulo insolubile di fibrina, partendo dal precursore plasmatico solubile fibrinogeno. A questo risultato si giunge grazie all'attivazione di una serie di fattori plasmatici denominati fattori della coagulazione.

I fattori della coagulazione

Questi fattori vengono numerati progressivamente da I a XIII secondo una nomenclatura internazionale e quando sono attivati vengono designati dello stesso numero con l'aggiunta della lettera a. La nomenclatura trova un'eccezione nella precallieireina (PK o fattore di Fletcher) e nel chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK o fattore di Fitzgerald).

Tutti i fattori della coagulazione, inoltre si trovano normalmente nel plasma in forma inattiva, ad eccezione del fattore III o fattore tissutale (TF).

I fattori della coagulazione sono di varia natura, anche se per la maggior parte si tratta di proenzimi, zimogeni, in particolare sono serinoproteasi ovvero enzimi che presentano nel sito catalitico un amminoacido di serina ed hanno attività proteasica. Gli unici fattori che non hanno natura enzimatica sono il fattore VIII ed il fattore V. Altri componenti fondamentali per il processo coagulativo sono i fosfolipidi, che costituiscono un'adatta superficie di reazione e gli ioni calcio che favoriscono le interazioni tra enzimi, cofattori e fosfolipidi.

Meccanismi della coagulazione

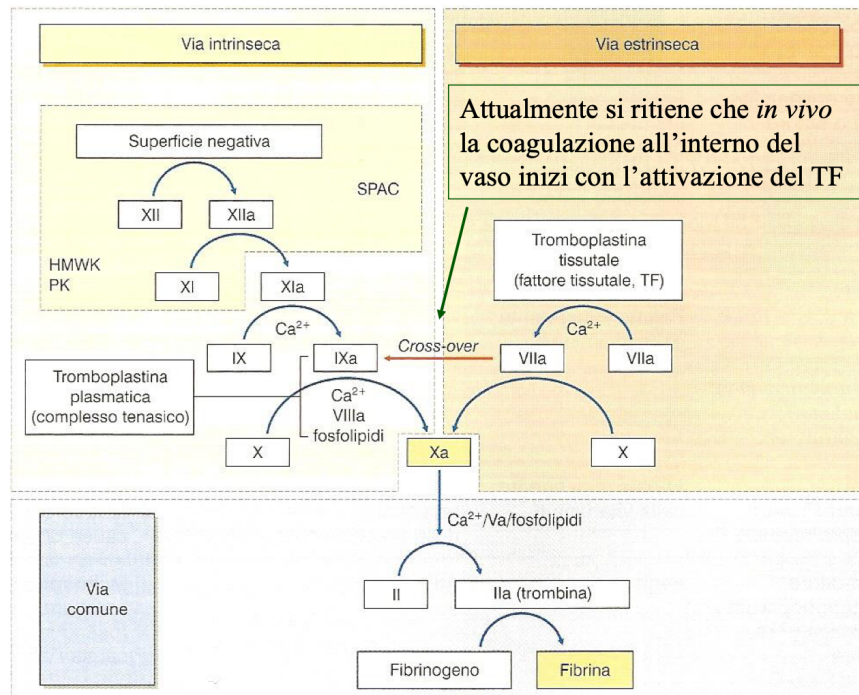


Figura 1.1-1 La cascata della coagulazione.

Secondo una teoria meno recente il processo coagulativo viene inteso come un meccanismo a cascata per il quale si ha l'attivazione sequenziale dei fattori della coagulazione. Questo processo è costituito da due principali vie una intrinseca ed una estrinseca che si intersecano in una via comune all'altezza del fattore X.

Attualmente, nonostante la distinzione tra le due vie sia ancora mantenuta, si considera che queste non sono in realtà separate, ma interconnesse. Infatti, fattori generati nella via estrinseca attivano fattori e complessi di quella intrinseca mediante un meccanismo definito di cross-over (Figura 1.1-1).

Inoltre, questa più moderna teoria suggerisce che il processo coagulativo fisiologicamente non ha inizio con l'attivazione del sistema plasmatico attivabile da contatto (SPAC), ovvero attraverso la via definita intrinseca, bensì con il TF, per cui attraverso la via estrinseca.

Il TF ha affinità per il FVII e questo porta alla formazione del complesso TF-FVIIa che ha la capacità di attivare non solo il FX in FXa, per poi proseguire nella via comune, ma anche il FIX della via intrinseca, favorendo così il processo di cross-over.

Via intrinseca della coagulazione

Con la via intrinseca inizia la coagulazione del sangue nei vasi danneggiati e tutti gli elementi necessari per indurre questo processo sono presenti nel sangue stesso.

La prima tappa di questa via è rappresentata dallo SPAC costituito da quattro proteine: FXII (fattore di Hageman), FXI, HMWK e PK. Questi fattori sono tutte serinoproteasi tranne il HMWK che è una proteina plasmatica non enzimatica. In particolare, PK e FXI sono delle γ -globuline, HMWK è una α -globulina e FXII è una β -globulina, che una volta attivata forma una molecola costituita da una catena pesante A ed una leggera B unite da un ponte disolfuro.

La via ha inizio nel momento in cui, in presenza di una superficie carica negativamente tipica di vaso lesionato, le proteine dello SPAC aderiscono alla superficie attivandosi vicendevolmente. L'adesione, in particolare, avviene a livello del FXII e del HMWK che riescono ad interagire con le cariche negative grazie a dei residui amminoacidici carichi positivamente. Al HMWK sono a sua volta legati PK e FXI sul lato della superficie non adesiva (Figura 1.1-2).

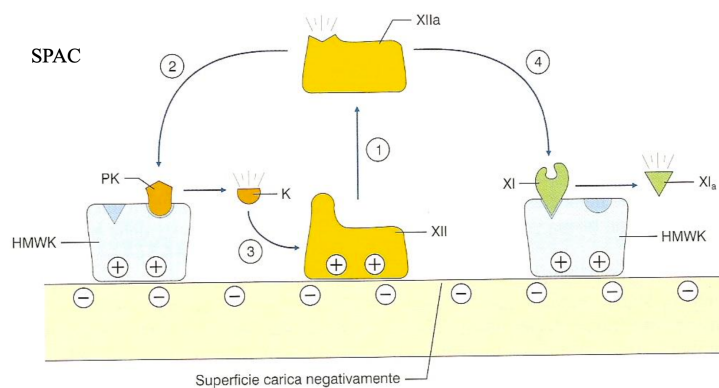


Figura 1.1-2 Sequenza dell'attivazione del sistema plasmatico attivabile da contatto (SPAC).

Al momento del legame del complesso SPAC con il sottoendotelio, lo zimogeno FXII passa nella sua forma FXIIa grazie alla callicreina che si forma nella zona della lesione a partire da PK. PK a sua volta viene attivata dal FXIIa a callicreina attiva contribuendo così ad amplificare il segnale del sistema in quanto in grado di attivare altre molecole di FXII (Figura 1.1-2).

FXI funge da substrato del FXIIa, diventando FXIa che ha la funzione di attivare il FIX, il quale è però attivato a sua volta anche dal complesso TF-FVIIa della via estrinseca secondo il meccanismo di cross-over (Figura 1.1-1).

FIX, che è una proteina vitamina K dipendente, viene attivato in FIXa mediante due tagli proteolitici, grazie ad un complesso che prende il nome di complesso tenasico.

Il complesso tenasico è costituito da FXIa, FVIIIa, fosfolipidi di membrana e ioni Ca^{2+} . La proteasi responsabile dell'attivazione del FIX è il FXIa, mentre FVIIIa ha la funzione di dirigere l'assemblaggio sulle superfici di tutti gli altri elementi che costituiscono questo complesso (Figura 1.1-3).

Il FVIII è attivato dalla trombina in FVIIIa e siccome la via estrinseca opera in maniera più rapida di quella intrinseca, è sempre presente una quota di trombina in modo da favorirne l'attivazione.

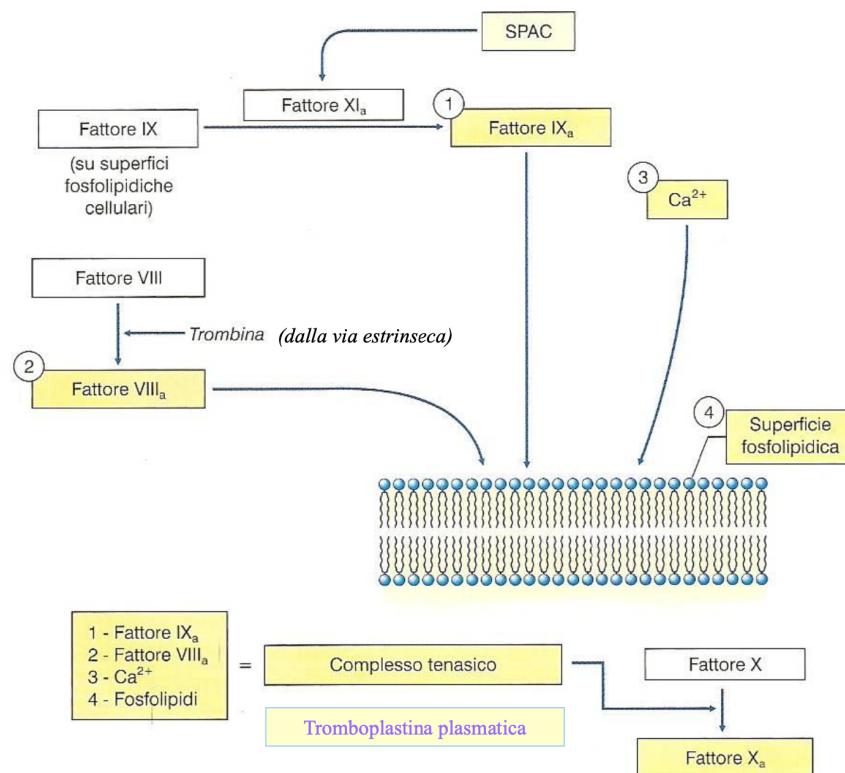


Figura 1.1-3 Attivazione del fattore X da parte del complesso tenasico.

Il ruolo del FIXa è quello di convertire il fattore X nella sua forma enzimaticamente attiva, FXa.

Via estrinseca della coagulazione

La via estrinseca risulta essere più rapida di quella intrinseca, si compone infatti di solo quattro tappe. Questa via si attiva nel momento in cui il sangue viene direttamente a contatto con il tessuto danneggiato grazie al TF presente nei tessuti e da questi esposto durante un danno cellulare. Normalmente il TF, che è una proteina integrale di membrana espressa dai fibroblasti, non si presenta sul lato luminale dei vasi ma è contenuto sulla membrana in vescicole che vengono rilasciate sul lato abluminale. In seguito alla lesione dell'endotelio però le vescicole cambiano la loro polarità secretiva andando così a liberare il TF sul lato luminale.

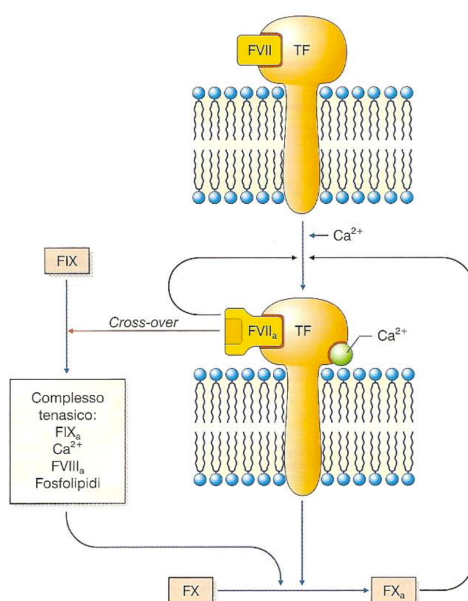


Figura 1.1-4 Via estrinseca. Formazione del complesso TF/FVII/Ca²⁺

Il TF lega il FVII e gli ioni Ca²⁺ andando a formare un complesso con attività enzimatica (Figura 1.1-4). Il FVII, o proconvezina, è una proteina plasmatica a singola catena, vitamina K-dipendente, che di per sé non ha attività enzimatica ma questa si manifesta nel momento in cui si lega al TF grazie agli ioni calcio che fanno da ponte. Il complesso che risulta (TF, FVII ioni Ca²⁺) possiede un'alta affinità per il FX e ne catalizza l'attivazione a FXa.

Via comune della coagulazione

La via comune della coagulazione comprende le fasi di formazione di trombina e fibrina in seguito all'attivazione del FX.

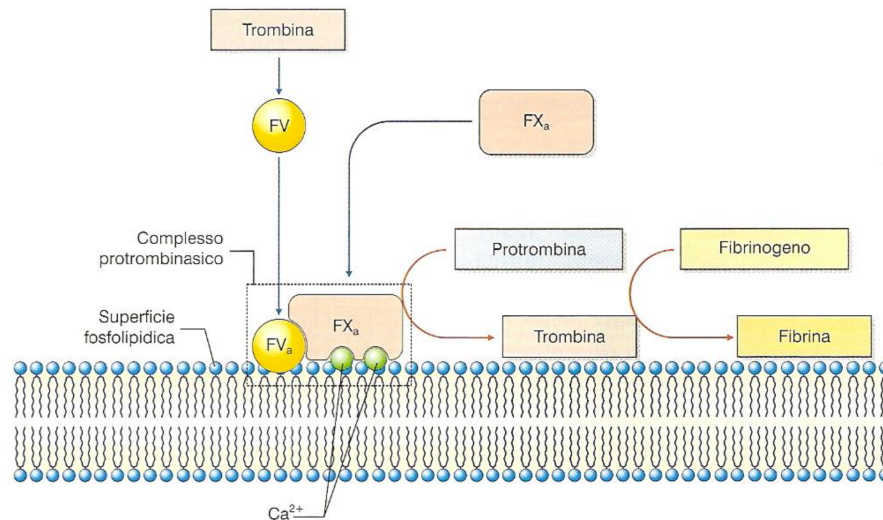


Figura 1.1-5 Via comune della coagulazione. Formazione della trombina.

Il FXa, interagendo con il FVa, gli ioni Ca^{2+} e i fosfolipidi di membrana, forma un complesso definito complesso protrombinasico che ha il compito di agire proteoliticamente sulla protrombina (glicoproteina plasmatica vitamina K-dipendente) trasformandola in trombina (Figura 1.1-5). La trombina nel processo coagulativo è definibile come un fattore multifunzionale in quanto è in grado non solo di attivare il fibrinogeno in fibrina ma anche i fattori: FV, FVIII, FXI e FXIII.

L'ultima fase della cascata coagulativa è la formazione della fibrina mediante tre tappe sequenziali. La prima consiste nella scissione proteolitica delle molecole di fibrinogeno in monomeri di fibrina e fibrinopeptidi da parte della trombina. La seconda fase porta alla polimerizzazione spontanea dei monomeri di fibrina con conseguente formazione del coagulo morbido di fibrina. Ed infine questo coagulo morbido solubile viene stabilizzato e reso insolubile per azione del FXIIIa, rendendo così stabile il polimero.

Fase fibrinolitica

La quarta ed ultima fase del processo emostatico è quella fibrinolitica per cui il coagulo di fibrina, grazie ad enzimi proteolitici, viene demolito dopo aver svolto la propria funzione. Questa fase è di fondamentale importanza, il coagulo infatti deve essere dissolto al fine di evitare problemi circolatori.

La dissoluzione del coagulo è mediata dal plasminogeno, una proteina plasmatica inattiva, che in seguito ad un taglio proteolitico viene trasformata in

plasmina. Quest'ultima demolisce la fibrina, formando prodotti di degradazione solubili, portando così alla lisi del coagulo.^{1 2}

1.2 ALTERAZIONI DEL PROCESSO EMOSTATICO

Il sistema emostatico è attivato anche in condizioni fisiologiche in quanto non esiste un'assoluta integrità vascolare, ma continui microtraumi determinano minime lesioni endoteliali. Per questa ragione viene continuamente convertito parte del fibrinogeno in fibrina secondo un processo definito di emostasi fisiologica. La fibrina prodotta viene poi eliminata tramite un processo fibrinolitico, ottenendo così equilibrio tra i processi favorenti il meccanismo emostatico ed i suoi antagonisti.

Lo spostamento dell'equilibrio nel senso di una diminuzione o di un aumento dell'attività emostatica causa importanti conseguenze patologiche. Nel primo caso si verificano manifestazioni emorragiche, mentre nel secondo caso hanno origine manifestazioni trombotiche.

Il trombo non è altro che un coagulo anomalo che aderisce alla parete vascolare, se questo fluttua liberamente prende invece il nome di embolo. Un trombo può continuare ad ingrandirsi fino ad occludere il lume vasale, trattandosi così di trombo occlusivo, oppure può interrompere il proprio sviluppo e limitarsi a ridurre il lume vasale formando un trombo parietale o murale.

Più di un secolo fa, nel 1884, Rudolf Virchow raggruppò, in quella che oggi viene definita la triade di Virchow, i principali fattori implicati nella formazione di trombi all'interno dei vasi sanguigni. Le alterazioni coinvolte riguardano il danno endoteliale (ad esempio: chirurgia e trauma), la stasi venosa (ad esempio: immobilità e insufficienza cardiaca congestizia) e l'ipercoagulabilità (ad esempio: cancro e trombofilia). La stasi venosa è il fattore più importante, ma la presenza di danno endoteliale e/o ipercoagulabilità aumenta il rischio di trombosi venosa profonda (TVP).³

1.2.1 TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Si definisce tromboembolismo venoso (TEV) l'ostruzione, parziale o completa, di una o più vene del circolo profondo.

È una malattia cardiovascolare associata a diversi sintomi quali: gonfiore doloroso alle gambe, dolore toracico, mancanza di respiro e può portare persino alla

morte. Si manifesta come trombosi venosa profonda (TVP nel 60% dei casi), embolia polmonare (EP nel 40% dei casi) o entrambi.⁴

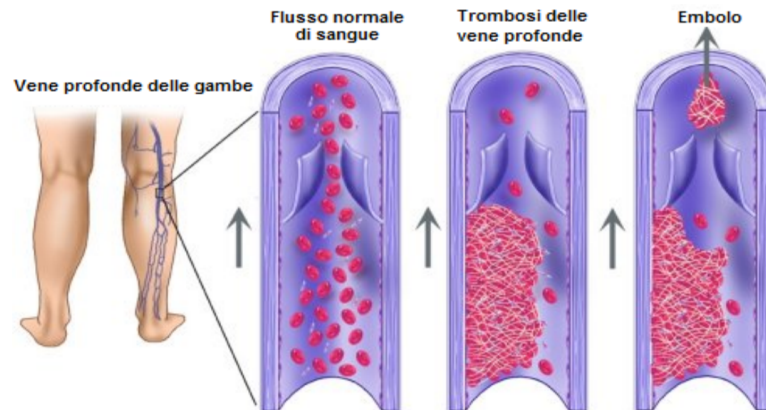


Figura 1.2-6 Formazione di TVP e PE.

La maggior parte delle TVP coinvolge le vene degli arti inferiori (vena femorale comune, profonda e superficiale, vena poplitea, vena tibiale anteriore e posteriore e vena peroneale) sebbene possano essere interessati anche il braccio, l'addome o l'area peri-cerebrale.⁵ Dalle vene del circolo profondo, il trombo può estendersi a livello delle vene prossimali e successivamente liberarsi nel circolo arterioso polmonare causando EP (Figura 1.2-6).⁶

Il TEV rappresenta la più comune causa di patologia cardiovascolare dopo l'infarto del miocardio e l'ictus ischemico cerebrale⁴, è al terzo posto tra le cause di morte nella popolazione generale ed al primo posto nei pazienti ospedalizzati.⁷

Il TEV può non venir diagnosticato o essere oggetto di diagnosi errata in quanto i segni ed i sintomi sono spesso aspecifici o simili a quelli di altre patologie.⁸

Patogenesi

La patogenesi di questa malattia è multifattoriale e coinvolge sia fattori acquisiti che ereditari. I fattori di rischio che possono concorrere allo sviluppo del TEV includono: l'aumento dell'età, l'immobilità prolungata, la chirurgia generale maggiore, i traumi multipli, i casi precedenti di TEV e lo scompenso cardiaco cronico. Tuttavia, è importante riconoscere che i valori predittivi di questi fattori non sono tutti uguali, bisogna considerare infatti sia il peso di ogni singolo fattore predittivo che il loro peso complessivo.

TABLE 1. Risk Factors Observed in 1231 Consecutive Patients Treated for Acute DVT and/or PE

Risk Factor	Patients (%)
Age \geq 40 years	88.5
Obesity	37.8
History of venous thromboembolism	26.0
Cancer	22.3
Bed rest \geq 5 days	12.0
Major surgery	11.2
Congestive heart failure	8.2
Varicose veins	5.8
Fracture (hip or leg)	3.7
Estrogen treatment	2.0
Stroke	1.8
Multiple trauma	1.1
Childbirth	1.1
Myocardial infarction	0.7
1 or more risks	96.3
2 or more risks	76.0
3 or more risks	39.0

Figura 1.2-7 Fattori di rischio del TEV.

Secondo uno studio osservazionale americano eseguito su 1231 pazienti trattati per TVP acuta e/o EP (Figura 1.2-7) il fattore di rischio maggiormente temuto è l'età avanzata, che risulta essere fattore determinante della patologia nel 88,5% dei pazienti. Numerosi studi supportano un'associazione tra l'aumento dell'età e una maggiore incidenza di TEV. I pazienti al di sopra dei 40 anni presentano un rischio significativamente maggiore di riscontrare la patologia rispetto ai pazienti più giovani ed il rischio raddoppia approssimativamente ogni decennio successivo. Il TEV risulta essere per cui rara nei bambini e nei pazienti giovani, ma qualora si dovesse verificare è indice di forti fattori predisponenti, come ad esempio traumi multipli o fratture delle gambe.

Altro fattore di rischio osservato nel 37.8% dei pazienti è l'obesità. Questo rappresenta però un parametro controverso in quanto numerosi studi non hanno riscontrato alcuna associazione tra l'aumento di rischio per la patologia e l'eccesso di peso. Studi su individui patologicamente obesi suggeriscono infatti che il rischio di TEV basato sulla sola obesità sia basso.

Elemento da non poter trascurare è un pregresso episodio di TEV; infatti, questi pazienti hanno un rischio notevolmente maggiore di recidiva, in particolare se esposti a condizioni quali: interventi chirurgici importanti, immobilità prolungata o malattia grave. Nello studio osservazionale riportato, il 19% dei pazienti ha avuto

almeno un precedente episodio di TEV clinicamente riconosciuto. A favore di questa tesi, in uno studio caso-controllo, i pazienti con una storia di TEV avevano una probabilità 8 volte maggiore di sviluppare un nuovo episodio durante un successivo periodo ad alto rischio rispetto ai pazienti senza una storia di TVP o EP.

Infine, altro parametro dal peso significativo nella valutazione dell'incremento del rischio è la chirurgia generale maggiore ed associata a questa anche l'immobilità prolungata. Sebbene il termine "chirurgia generale maggiore" sia impreciso, la maggior parte dei ricercatori applica questo termine a pazienti sottoposti a operazioni addominali o toraciche che richiedono un'anestesia generale della durata di almeno 30 minuti. Anche altri tipi di chirurgia sono associati ad un alto rischio di TEV, in particolare gli interventi ortopedici degli arti inferiori.

Per quanto riguarda l'immobilità è stato scoperto tramite autopsia, che il 15% dei pazienti allettati da una settimana presentava trombosi venosa e questa incidenza è salita all'80% nei pazienti allettati per un periodo più lungo. Mentre il riposo a letto prolungato o l'immobilità da soli non forniscono una ragione adeguata per prescrivere una terapia profilattica, l'immobilità prolungata combinata con altri importanti fattori di rischio aumenta la probabilità di TEV.⁸

Epidemiologia

Sono difficili da reperire in letteratura stime epidemiologiche in quanto la TEV è spesso asintomatica o frequentemente diagnosticata in modo errato e non riconosciuta come causa di morte.

Facendo valutazioni sulla base di analisi di database clinici amministrativi e studi ospedalieri, si stima che l'incidenza annuale complessiva di TEV negli Stati Uniti vari tra 1 e 2 casi ogni 1000 abitanti ovvero tra i 300.000 e i 600.000 nuovi casi all'anno ed il tasso di mortalità globale sia compreso tra 60.000 e 100.000 decessi l'anno.⁹

Per l'Italia si stima che la TVP abbia una incidenza che vari tra i 50 e 150 nuovi casi ogni 100.000 abitanti ed applicando questi indici alla popolazione generale italiana, si rileva una stima di incidenza della TVP tra i 30.000 e 90.000 nuovi casi all'anno. Ancora più complesso è il problema della EP per la quale si stimano circa 60.000 casi in Italia. La EP è una delle principali cause di morte dei pazienti ospedalizzati con circa 50.000 decessi l'anno.⁴

Diagnosi

La diagnosi del TEV si basa sul biomarcatore D-dimero, per escludere la presenza della patologia, se si pensa che vi siano basse probabilità che si manifesti e sulle tecniche di imaging per verificarne la presenza qualora invece vi siano probabilità elevate (Figura 1.2-8).

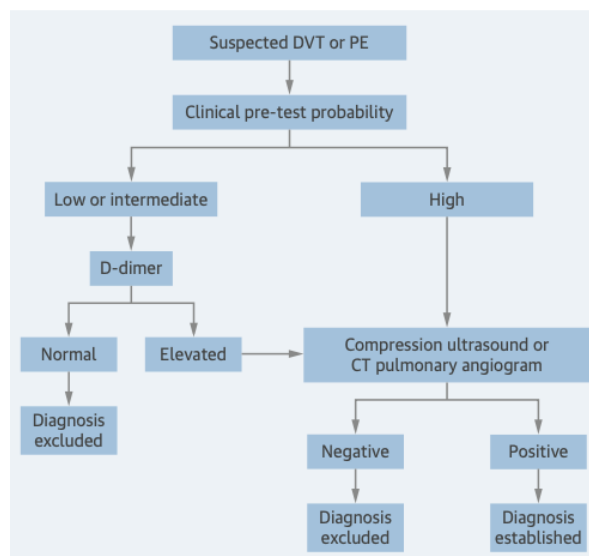


Figura 1.2-8 Schema del processo decisionale clinico per la diagnosi di TEV.

In questo ultimo caso esiste il rischio di diagnosi ritardata o errata perché i sintomi sono spesso diffusi e le tecniche di imaging richiedono tempo e denaro.

Nel caso di probabilità elevata di riscontrare la malattia la tecnica preferita per la verifica dell'EP è l'angiografia polmonare con tomografia computerizzata (CTPA), la quale è però associata all'esposizione a radiazioni e al contrasto endovenoso. L'esposizione ad entrambi questi fattori può comportare effetti avversi iatrogeni.

Il test del D-dimero ha invece generalmente un'elevata sensibilità diagnostica, ma la specificità è bassa a causa della fisiopatologia di questo biomarcatore.¹⁰ Il D-dimero è il prodotto specifico della degradazione del coagulo di fibrina e deriva dall'azione combinata di tre enzimi: la trombina, il FXIIIa e la plasmina.¹¹

Questo tipo di parametro non viene valutato osservando la sua concentrazione a livello plasmatico, bensì il suo valore di cut-off. Questo perché l'aumento della concentrazione plasmatica del D-dimero può essere causa anche di condizioni cliniche non trombotiche e quindi non è necessariamente indice di trombosi. Al contrario il valore di cut-off (nel caso specifico corrispondente a 500 µg/L)

rappresenta il limite inferiore di concentrazione al di sotto del quale la patologia può essere esclusa con ragionevole certezza.⁷ Il valore di cut-off ha quindi un valore predittivo negativo.

2 STRATEGIE TERAPEUTICHE TRADIZIONALI

Nel TEV una diagnosi accurata e il trattamento con farmaci appropriati sono gli elementi chiave che consentono di prevenire l'estensione dell'embolizzazione del trombo e il collasso cardiopolmonare, di alleviare i sintomi acuti e di ridurre il rischio di complicanze a lungo termine.¹²

Il TEV viene trattato in modo elettivo con farmaci anticoagulanti. La tipologia di anticoagulante da utilizzare dipende dall'indicazione, dalle condizioni di base del paziente e dal rischio di sanguinamento che viene valutato in tutti i pazienti prima e durante la terapia.¹³

Si possono distinguere tre diverse fasi di trattamento, per le quali è stata introdotta la seguente nomenclatura: fase iniziale, fase a lungo termine e fase estesa. Nella fase iniziale, che comprende i primi 5-10 giorni di trattamento, si utilizzano anticoagulanti parenterali o orali. Nella fase a lungo termine, che corrisponde ai primi 3 mesi di trattamento, ed in quella estesa, che si sviluppa dopo i 3 mesi di trattamento, vengono impiegati anticoagulanti orali diretti e gli antagonisti della vitamina K.

2.1 ANTICOAGULANTI ORALI

Gli anticoagulanti orali sono una classe di farmaci che può essere distinta in antagonisti della vitamina K e anticoagulanti orali diretti (DOAC *direct-acting oral anticoagulants*). Sono farmaci dal diffuso utilizzo e dalla facile assunzione, in quanto somministrati appunto per via orale.

2.1.1 ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K

I farmaci antagonisti della vitamina K interferiscono con il ciclo ossido-riduttivo della vitamina (Figura 2.1-1). Quest'ultima è un cofattore molto importante nella sintesi e nell'attivazione di alcuni fattori della coagulazione quali: la protrombina (FII), i fattori VII, IX e X e le proteine C ed S, tutti sintetizzati a livello epatico e biologicamente inattivi. Questi fattori coagulativi si attivano in seguito ad una γ -carbossilazione vitamina K dipendente. Questa reazione è associata ad una seconda reazione, catalizzata dall'enzima vitamina K epossido reduttasi (VKOR), che rigenera la vitamina K ridotta partendo dall'eossido. La vitamina K ridotta serve

infatti da cofattore per l'enzima γ -glutammina-carbossilasi, che catalizza il processo di γ -carbossilazione e quindi converte i prozimi in zimi capaci di legare lo ione Ca^{2+} e di interagire con la superficie dei fosfolipidi anionici.¹⁴

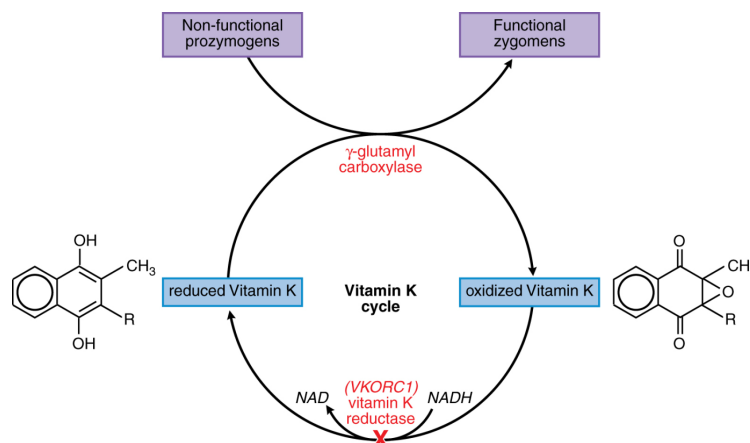


Figura 2.1-1 Ciclo della vitamina K e meccanismo d'azione dei farmaci antagonisti.

Questi farmaci quindi, bloccando l'interconversione ciclica della vitamina K, cofattore necessario per la γ -carbossilazione, bloccano l'attivazione dei fattori coagulativi stessi.

Warfarin

Il Warfarin è il capostipite degli antagonisti della vitamina K e molecola cardine nella terapia per il trattamento a lungo termine ed esteso del TEV.

Viene assunto per via orale, a dosi generalmente comprese tra 5 e 10 mg al giorno. Questi dosaggi sono stati verificati in base al rapporto internazionale normalizzato, INR, ovvero l'indice di monitoraggio universale basato sul tempo di protrombina.¹⁴ Se l'indice INR rimane compreso tra un valore di 2 e 3, che rappresenta il valore ottimale¹⁵, è stato verificato che l'incidenza di episodi emorragici è minore del 3% per anno. Le manifestazioni emorragiche sono infatti il maggior effetto indesiderato associato all'utilizzo del warfarin ed aumentano con l'intensità e la durata della terapia.

Alle dosi terapeutiche riportate il warfarin è in grado di ridurre del 30-70% la quantità totale di ciascuno dei fattori dipendenti dalla vitamina K, ma a causa della lunga emivita di alcuni di questi fattori, in particolare della protrombina, l'effetto antitrombotico non viene raggiunto prima di 4-5 giorni. Per questa ragione deve

essere co-somministrato inizialmente con eparina, eparina a basso peso molecolare (EBPM) o fondaparinux fino a quando l'INR si stabilizza al valore di 2 per 24 ore.¹³

Ha biodisponibilità pressoché completa, viene metabolizzato principalmente dall'isotipo 2C9 del citocromo P450 ed eliminato mediante le feci o l'urina. L'induzione o l'inibizione degli isoenzimi coinvolti nel metabolismo del warfarin e le alterazioni del consumo orale di vitamina K possono creare fluttuazioni significative nell'INR.¹⁴ Per questa ragione è necessario effettuare un controllo puntuale di questo indice. La necessità di eseguire questo tipo di monitoraggio rende l'utilizzo del farmaco adatto a tutti quei pazienti con scarsa compliance. Il warfarin risulta inoltre da preferire, rispetto ad altri anticoagulanti orali, in caso di individui con peso corporeo inferiore a 50kg o superiore a 150kg. Rimane l'opzione migliore anche per i pazienti che presentano patologie epatiche o renali, poiché la clearance non dipende dalla via di eliminazione renale.

Nonostante un indice terapeutico ristretto, un'ampia variabilità del dosaggio tra i pazienti, la predisposizione alle interazioni farmacologiche e alimentari e la necessità di un attento monitoraggio dell'intensità dell'effetto anticoagulante, il warfarin rimane un'opzione efficace per il trattamento del TEV.¹³

2.1.2 ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

Lo sviluppo degli anticoagulanti orali diretti ha rappresentato un enorme passo in avanti nella terapia alla prevenzione del TEV. Questa classe di farmaci, a cui appartengono ad oggi in Italia: dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban è in grado di inibire in modo selettivo e reversibile l'attività enzimatica del fattore IIa o Xa. È proprio la loro selettività il fattore che li distingue dagli antagonisti della vitamina K e rispetto a quest'ultimi offrono, a dose fissa, un profilo farmacocinetico più prevedibile con minori interazioni farmacologiche. Questi elementi sono stati messi in evidenza da studi clinici che hanno dimostrato un miglior rapporto rischio/beneficio in una popolazione eterogenea di pazienti, rispetto a quello valutato per il warfarin.¹⁶

Nonostante questi quattro composti appartengano ad un'unica classe terapeutica si possono osservare delle differenze riguardanti non solo il loro meccanismo d'azione, ma anche le loro caratteristiche cinetiche ed i risvolti clinici.

Dabigatran

Il dabigatran è l'unico tra gli anticoagulanti diretti che blocca in modo competitivo e reversibile il sito della trombina libera. Grazie alla sua azione impedisce la conversione del fibrinogeno in fibrina, l'attivazione del feedback della coagulazione e l'attivazione piastrinica. È indicato per tutte le tre diverse fasi di trattamento del TEV. Nel caso però di trattamento della fase iniziale, il dabigatran, deve essere somministrato dopo almeno 5 giorni di terapia anticoagulante parenterale con eparine. È l'unico dei composti che viene somministrato sotto forma di profarmaco, il dabigatran etexilato, rapidamente convertito a dabigatran dalle esterasi plasmatiche.¹⁵

Per quanto riguarda il suo profilo farmacocinetico presenta un'emivita di 12-14 ore, per questa ragione deve essere somministrato due volte al giorno. Considerando l'assorbimento, la sua velocità di assorbimento è ridotta quando lo si assume in presenza di cibo. L'assorbimento inoltre è in parte limitato, come per gli altri anticoagulanti orali diretti, dalle interazioni che coinvolgono il trasportatore di membrana glicoproteina P (P-gp). La metabolizzazione del dabigatran è indipendente da citocromi e questo fa sì che possa essere somministrato anche in pazienti affetti da insufficienza epatica. Tuttavia, non può essere utilizzato in pazienti con livelli di enzimi epatici al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali, poiché questa classe di pazienti è stata esclusa dagli studi clinici per cui non vi sono dati utili per effettuare una valutazione. Infine, per concludere l'analisi del profilo farmacocinetico di questo farmaco, l'eliminazione risulta essere prevalentemente renale (80%).¹⁶

Il dabigatran, al contrario del warfarin, produce una risposta farmacologica talmente prevedibile che non è necessario effettuare il controllo con INR. Questo fa sì che non vi sia la necessità di effettuare puntuali controlli, d'altra parte però la terapia con dabigatran non è consigliabile per quei pazienti con scarsa compliance.

Il sanguinamento, come per il warfarin, rimane il principale effetto collaterale. Si è valutato che il sanguinamento risulta inferiore a quello causato dal warfarin in caso di emorragia intracranica, è invece uguale nei pazienti anziani affetti da fibrillazione atriale e maggiore in caso di emorragie del tratto gastrico.¹⁵

Rivaroxaban, apixaban e edoxaban

Questi anticoagulanti orali diretti agiscono sul fattore Xa sia libero che associato al coagulo. La loro azione consente di ridurre la produzione di trombina e di conseguenza anche di sopprimere l'aggregazione piastrinica e la formazione di fibrina. Vengono impiegati per il trattamento della fase iniziale della trombosi venosa profonda acuta o dell'embolia polmonare, ma in questo ultimo caso l'edoxaban viene somministrato solo dopo un ciclo di trattamento di almeno 5 giorni con eparine.

Il profilo farmacocinetico di questi tre composti è piuttosto sovrapponibile, si riscontrano solo poche differenze. Hanno tutti un'emivita di circa 12 ore tranne il rivaroxaban che presenta un'emivita di 5 ore e questo fa sì che sia necessaria una duplice somministrazione giornaliera.¹⁵

I DOAC vengono assorbiti a livello gastrointestinale e nel caso del rivaroxaban la presenza di cibo aumenta in modo significativo la sua biodisponibilità, è quindi fondamentale assumere rivaroxaban con il cibo. L'assorbimento di apixaban ed edoxaban invece non varia con il cibo ed entrambi presentano una buona biodisponibilità. Sempre valutando l'assorbimento, come nel caso del dabigatran, risulta essere in parte limitato dall'interazione che coinvolge la P-gp. Questo tipo di interazione potrebbe essere causa di interazione farmacologica con inibitori o induttori della P-gp stessa.

Il metabolismo di rivaroxaban, apixaban ed edoxaban è mediato dall'isoforma 3A4 del citocromo P450 e questo li rende inadatti in caso di grave insufficienza epatica.

Vengono eliminati sia per via renale che epatica, per questa ragione monitorare la funzionalità renale è indispensabile per un loro corretto utilizzo; in ragione anche del fatto che l'insufficienza renale costituisce un fattore di rischio sia per i sanguinamenti sia per gli eventi tromboembolici.¹⁶

Anche per questi DOAC essendo somministrati a dosi fisse non è richiesto un controllo sistematico della coagulazione.

L'effetto collaterale più importante rimane l'emorragia: per rivaroxaban, apixaban ed edoxaban i livelli di emorragia intracranica sono inferiori del 50% rispetto a quelli del warfarin. L'eccezione si presenta per quanto riguarda i livelli di

emorragia gastrointestinale che risultano essere maggiori rispetto al warfarin nel caso di rivaroxaban ed edoxaban.¹⁵

2.2 ANTICOAGULANTI PARENTERALI

Gli anticoagulanti parenterali, che comprendono: eparine, eparine a basso peso molecolare (EBPM) e fondaparinux, non sono assorbiti per via orale. La somministrazione è pertanto per via endovenosa preferibilmente per infusione continua, o sottocutanea.

Eparina, EBPM e fondaparinux

L'eparina è un polisaccaride altamente solfatato utilizzato come importante anticoagulante clinico. Viene comunemente estratta da fonti animali tra cui bovini e suini, anche se tra queste due fonti ci sono delle differenze. Viene biosintetizzata nel reticolo endoplasmatico e nei Golgi dei mastociti, prevalentemente presenti nel fegato, nell'intestino e nei polmoni degli animali.¹⁵ L'eparina intestinale bovina è generalmente meno solfatata, più eterogenea e con un peso molecolare inferiore di quella suina. Questi fattori suggeriscono una maggior variabilità intrinseca legata all'utilizzo dell'eparina bovina sia dal punto di vista fisico che chimico. Utilizzando l'eparina di origine bovina è necessario somministrare il doppio della dose che si utilizzerebbe con l'eparina di origine suina per ottenere lo stesso effetto; tuttavia, i rischi di sanguinamento tra le due sono comparabili a dosi simili. Per ovviare alle differenze, legate alle diverse fonti animali nella produzione di eparine, ci si sta sempre più dirigendo verso la bioingegnerizzazione. L'eparina bioingegnerizzata (fondaparinux) è un'eparina sintetica, basata sulla sintesi chemioenzimatica e progettata per essere equivalente all'eparina di origine animale.¹⁷

L'eparina chimicamente è un glicosaminoglicano e viene sintetizzata a partire dal precursore UDP-zucchero come polimero di residui alternati di acido D-glucuronico e N-acetil-D-glucosammina.

Le eparine, le eparine a basso peso molecolare ed il fondaparinux mostrano due importanti effetti: hanno un'azione antilipemica, attivando le lipasi, ed un'attività anticoagulante dovuta alla loro capacità di inibire molteplici fattori nella cascata della coagulazione. Questo è possibile in quanto l'eparina si lega all'antitrombina III, come inibitore della serina proteasi, accelerando la reazione di neutralizzazione

di diversi fattori, tra cui il fattore Xa e la trombina (Figura 2.2-2).

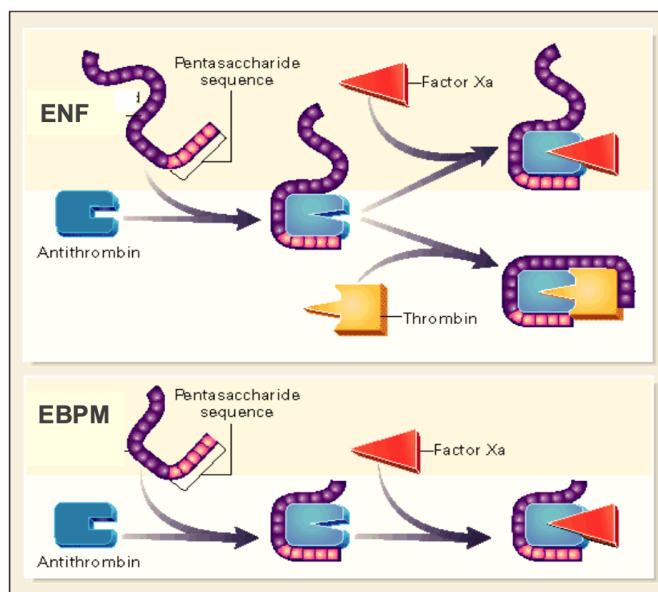


Figura 2.2-2 Meccanismo d'azione dell'eparina non frazionata (ENF) e dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM).

Il sito di legame dell'eparina sull'antitrombina III è rappresentato da una sequenza specifica pentasaccaridica contenente al centro un residuo di glucosamina-3-O-solfatata (Figura 2.2-3).

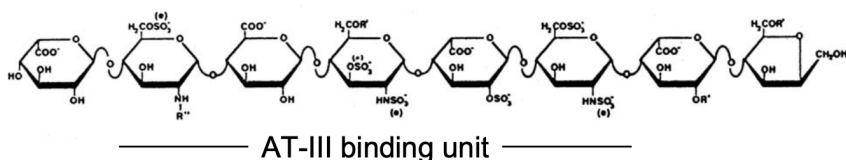


Figura 2.2-3 Struttura del pentasaccaride dell'eparina che lega l'antitrombina.

Una volta instaurato questo legame si verifica una modificazione conformazionale dell'antitrombina III che rende il suo sito reattivo più accessibile alle proteasi. Questa modifica conformazionale permette di aumentare l'effetto inibitorio sul fattore Xa ma non la velocità d'inibizione della trombina. Per incrementare l'inibizione della trombina da parte dell'antitrombina III è necessario che all'eparina si leghi sia l'inibitore che la proteasi.¹⁵ Per consentire la formazione del complesso ternario formato da eparina, antitrombina e trombina è però necessaria una catena polisaccaridica di almeno 18 residui, caratteristica delle eparine non frazionate (15.000 Da).¹⁷ Le eparine a basso peso molecolare (5.000

Da) ed il fondaparinux (1.500 Da), invece, non hanno catene abbastanza lunghe per formare il complesso ternario per cui si limitano ad inibire il fattore Xa (Figura 2.2-2).

Le eparine agiscono in modo catalitico, questo significa che una volta favorita la formazione dei complessi tra antitrombina III e proteasi si dissociano da questi in modo da agire come catalizzatori su altre molecole di antitrombina.

Per quanto riguarda il profilo farmacocinetico di questi composti, vengono somministrate per via parenterale attraverso infusione endovenosa continua, intermittente (ogni 4-6 ore) o per iniezione sottocutanea (ogni 8-12 ore). Con la somministrazione per via endovenosa, utilizzata per l'eparina non frazionata (ENF), l'effetto è immediato mentre risulta essere ritardato di 1-2 ore se viene prediletta l'iniezione sottocutanea, utilizzando eparine a basso peso molecolare (EBPM) o fondaparinux.

L'emivita dell'ENF dipende dal dosaggio, se si somministrano 100, 400 o 800 unità/kg l'emivita è rispettivamente di 1, 2,5 o 5 ore. Le EBPM e il fondaparinux invece hanno un'emivita più lunga, rispettivamente di 4-6 e 17 ore.

Per quanto riguarda l'eliminazione l'ENF viene degradata soprattutto dal sistema reticoloendoteliale del fegato e solo una piccola quantità non degradata compare nelle urine. Nel caso delle l'EBPM e del fondaparinux l'eliminazione è esclusivamente renale, per cui vi è la possibilità che questi frammenti si accumulino causando sanguinamento. Per questa ragione questi composti sono controindicati in pazienti con problematiche renali. Il fondaparinux inoltre è anche controindicato in quei pazienti che debbono sottoporsi ad interventi di sostituzione o frattura dell'anca, del ginocchio o di chirurgia addominale, con un peso corporeo inferiore ai 50kg.¹⁵

L'eparina tra i suoi diversi usi viene impiegata come farmaco per il trattamento e/o la prevenzione, in particolare della fase iniziale, del TEV. In questo caso ci sono vari requisiti di dosaggio a seconda della gravità della malattia, dell'eparina somministrata e di altri problemi medici preesistenti.¹⁷ Per il trattamento della fase iniziale TEV si effettua la somministrazione di un bolo a dose fissa di 5000 unità seguita da 800-1600 unità all'ora.¹⁵ Per monitorare la terapia e valutare se è stata stabilita la corretta posologia si utilizza il tempo di tromboplastina parziale o aPTT.

Questo indice determina l'attività dei fattori appartenenti alla via intrinseca della coagulazione, rapportata a quella normale, con un valore ottimale deve essere compreso tra 2 e 3. Se aPTT è allungato significa che alcuni fattori della via intrinseca potrebbero essere carenti o disfunzionali è quindi buona prassi effettuare altri test per identificare quale fattore causi il problema. Il parametro viene misurato inizialmente ogni 6 ore ed a posologia stabilizzata ogni 24.

Per scopo terapeutico si può somministrare ENF anche per iniezione sottocutanea 2 volte al giorno con dose giornaliera di 35000 unità, mentre quella a basso peso molecolare viene somministrata 2-3 volte al giorno a dose di 5000 unità. Il fondaparinux ha il vantaggio di essere somministrato solo 1 volta al giorno data la sua emivita.

L'effetto indesiderato principale che si può riscontrare a seguito dell'utilizzo di ENF, EBPM e fondaparinux, come per gli altri anticoagulanti orali, è il sanguinamento. Siccome l'effetto anticoagulante delle eparine dura solo poche ore, se viene cessata la somministrazione del farmaco si riesce a controllare anche la manifestazione emorragica. In caso così non fosse si può utilizzare un'antagonista, la protamina solfato, che legandosi all'eparina neutralizza il suo effetto anticoagulante. La protamina si lega in modo elettivo a molecole di ENF, ma è in grado di inibire solo parzialmente l'azione dell'EBPM e non ha alcuna attività nei confronti del fondaparinux.

Altro importante effetto collaterale è la trombocitopenia (carenza di piastrine nel sangue) che si manifesta solitamente dopo 5-10 giorni dall'inizio del trattamento con anticoagulanti parenterali, indipendentemente dalla dose e dalla modalità di somministrazione. Qualora dovesse manifestarsi la trombocitopenia è necessario interrompere la terapia e somministrare al paziente un diverso anticoagulante.¹⁵

2.2.1 ALTRI ANTICOAGULANTI PARENTERALI

Gli altri anticoagulanti parenterali presenti in commercio sono: desirudin e lepirudin (non disponibili negli Stati Uniti) bivalirudin e argatroban. Questi farmaci vengono generalmente impiegati sia per la profilassi che per il trattamento di trombocitopenia indotta da eparina.

Desirudin e lepirudin sono derivati ricombinati dell'irudina, hanno un'emivita di circa 2 ore e vengono eliminati per via renale. Per questa ragione sono

sconsigliati in pazienti che presentano patologie renali. Particolarmente indicati nella tromboprofilassi in pazienti che si devono sottoporre a chirurgia sostitutiva dell'anca.

Il bivalirudin è un polipeptide sintetico di 20 amminoacidi ed inibisce la trombina in modo diretto. Ha emivita di circa 25 minuti e anche in questo caso la somministrazione è sconsigliata per quei pazienti che sono affetti da patologie renali. Questo farmaco è utilizzato, in alternativa all'eparina, in pazienti che si sottopongono ad angioplastica coronarica o interventi di bypass coronarico.

Infine, l'argatroban, farmaco che deriva dalla L-arginina, ha un'emivita di 40-50 minuti e a differenza degli altri composti viene metabolizzato a livello epatico ed escreto con la bile. Per questa ragione può essere somministrato anche a coloro che hanno problematiche renali.¹⁵

2.3 FARMACI FIBRINOLITICI

I fibrinolitici sono farmaci di seconda scelta nella terapia del TEV rispetto agli anticoagulanti fino ad ora analizzati e vengono impiegati nei casi più gravi di EP o TVP. Possono essere più efficaci della sola eparina in alcuni pazienti selezionati, ma il rischio di sanguinamento risulta essere più elevato rispetto a quello dato dalla sola eparina.

Questi composti hanno un effetto sistemico sulla coagulazione causando una rapida lisi del trombo. L'effetto fibrinolitico e quindi antitrombotico è mediato da attivatori tissutali del plasminogeno (t-PA) ovvero enzimi umani, ottenuti grazie a tecniche di DNA ricombinante, che sono in grado di attivare il plasminogeno legato alla fibrina. Il fatto che il plasminogeno sia legato alla fibrina è un aspetto importante infatti, quando il t-PA si lega al complesso fibrina-plasminogeno, attiva quest'ultimo con una rapidità 100 volte maggiore di quanto non attivi il plasminogeno circolante.

Questi farmaci includono il t-PA ricombinante, l'anistreplasi, l'urochinasi e la streptochinasi anche se questi ultimi due composti sono usati meno frequentemente.¹⁵

L'anistreplasi è tra i composti elencati l'unico complesso, costituito da plasminogeno umano e streptochinasi.

La streptochinasi invece, è una proteina ottenuta dagli streptococchi che ha il

compito di catalizzare la trasformazione del plasminogeno a plasmina.

L'Urochinasi infine, ha la peculiarità di trasformare direttamente il plasminogeno in plasmina ed è un enzima umano sintetizzato a livello renale.¹⁸

Tutti questi composti vengono somministrati per via parenterale, in particolare per endovena, sono metabolizzati a livello epatico ed eliminati per via renale. Il principale effetto collaterale che possono causare, come per tutti gli altri anticoagulanti presentati, è l'emorragia, la cui l'incidenza varia a seconda dell'indicazione per il fibrinolitico.¹² L'emorragia si verifica in quanto i fibrinolitici sono in grado sia di degradare i trombi fisiologici presenti in sede di lesione vascolare sia di attivare a livello sistemico il plasminogeno, causando la degradazione non solo della fibrina, ma anche di altri fattori della coagulazione, in particolare del FV e del FVII.¹⁵

3 STRATEGIE TERAPEUTICHE INNOVATIVE

Gli anticoagulanti, come evidenziato nel capitolo 2, sono i farmaci di riferimento per il trattamento e/o la profilassi della trombosi e del TEV. Dato l'interesse per questa classe di farmaci, negli ultimi due decenni le strategie anticoagulanti si sono evolute passando così da un approccio multimirato ad uno più specifico. Questo cambiamento ha avuto inizio con il ridimensionamento dell'eparina portando allo sviluppo dell'EBPM e del fondaparinux. Con una conoscenza più approfondita nell'ambito biochimico, si sono sviluppati composti dalla selettività sempre maggiore, quali gli inibitori specifici per la trombina ed il fattore Xa (DOAC).

Considerando non solo che il targeting di specifici fattori coagulativi si è dimostrato un approccio praticabile, ma anche che la comprensione della patogenesi della trombosi si è affinata, gli studi struttura-funzione hanno portato alla produzione di inibitori selettivi e potenti. Questi inibitori mirano ad essere composti più sicuri rispetto agli anticoagulanti in commercio, in grado di ridurre il principale fattore avverso che li accomuna ovvero le manifestazioni emorragiche.¹⁹

I ricercatori hanno stabilito che i pazienti affetti da deficit del fattore XI non solo presentano un ridotto rischio trombotico ma anche un minor rischio di sanguinamento. Questo e l'importanza di questo fattore all'interno della cascata coagulativa. Ha fatto sì che si intraprendessero studi per la formulazione di anticoagulanti inibitori specifici del FXI.

Questo capitolo analizzerà la farmacologia e lo sviluppo clinico di uno dei più innovativi anticoagulanti target: l'osocimab.²⁰

3.1 DEFICIT CONGENITO DEL FXI

Il deficit congenito del fattore XI o emofilia C, è una malattia emorragica ereditaria caratterizzata da una riduzione dei livelli e dell'attività del fattore XI. Questo fattore, chiamato anche antecedente plasmatico della tromboplastina o PTA è stato descritto per la prima volta nel 1953 da Rosenthal.

È una proteina omodimerica costituita da due subunità identiche ognuna delle quali è formata da 4 domini. Le due subunità sono unite da un ponte disolfuro e questo dimero è essenziale per la coagulazione del sangue (Figura 3.1-1).

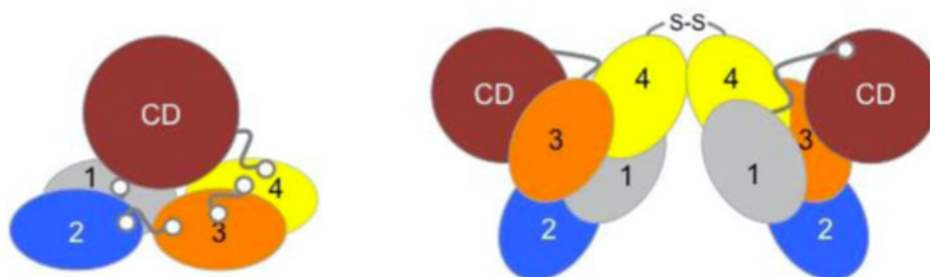


Figura 3.1-1 Schema del dimero FXI.

Come descritto nel sottoparagrafo 1.1.2 (Fase coagulativa - Via intrinseca della coagulazione) il FXI, coinvolto nella produzione di trombina, circola come zimogeno ed è substrato del FXIIa, diventando così FXIa. È un elemento di grande importanza in quanto ha la funzione di attivare il FIX, il quale è però attivato a sua volta anche dal complesso TF-FVIIa della via estrinseca secondo il meccanismo di cross-over. Attivando il FIX a FIXa quest'ultimo funge da substrato per il FX, trasformandolo in FXa e dando così inizio alla via comune della coagulazione e alla produzione di trombina e fibrina. Inibendo il FXI si è per cui in grado di bloccare la cascata coagulativa ad un livello antecedente rispetto a tutti gli anticoagulanti ad oggi in commercio.

Le mutazioni che coinvolgono il gene F11, presente sul cromosoma 4, sono la causa del deficit congenito del FXI. Sembrerebbe che la trasmissione della mutazione sia prevalentemente autosomica recessiva (la malattia si manifesta solo se entrambi gli alleli del gene F11 sono mutati), tuttavia sono stati osservati pazienti eterozigoti con sintomi emorragici, questo suggerisce la possibilità anche di una trasmissione autosomica dominante (la malattia si manifesta anche se solo uno dei due alleli del gene F11 è mutato).

La malattia si manifesta con maggior frequenza nella popolazione ebrea ashkenazita ed irachena, interessa in uguale misura entrambi i sessi ed esordisce a tutte le età. In queste popolazioni l'eterozigosità è di circa 1 persona su 11 e l'eterozigosità composta si manifesta in una 1 persona su 450. È stato inoltre valutato, sempre nella popolazione ebraica ed irachena, che ci sono due varianti genetiche che rappresentano oltre il 90% degli alleli anomali e sono: Glu117Stop (tipo II) e Phe283Leu (tipo III).

Si stima che una grave carenza del FXI colpisca circa 1 persona su un 1 milione.

Con il termine carenza grave ci si riferisce ad un livello di attività del FXI inferiore al 20% ed è caratteristica di pazienti omozigoti o eterozigoti composti, gli eterozigoti mantengono invece un livello di attività del FXI compreso tra il 20% ed il 60%.

La diagnosi di deficit del FXI si basa sulla valutazione del tempo di protrombina, di tromboplastina parzialmente attivata e sulla diminuzione dei livelli di FXI. Solitamente l'aPTT si prolunga nel momento in cui l'attività del fattore XI è inferiore al 30%, l'aPTT è per cui un parametro discriminante per la diagnosi; infatti, un valore normale esclude un grave deficit di FXI anche se potrebbe non rilevarne uno parziale. In questa tipologia di emofilia le emorragie spontanee sono rare, mentre risultano essere costanti le emorragie post traumatiche o chirurgiche.²¹

3.1.1 AGENTI TERAPEUTICI PER LA GESTIONE DEL DEFICIT DEL FXI

Prima di valutare il FXI come bersaglio farmacologico per il trattamento del TEV, viene di seguito effettuata una rapida analisi sulla possibile terapia per l'emofilia C.

Vi sono infatti diversi fattori che possono essere impiegati per gestire al meglio il deficit da FXI e sono: il plasma fresco congelato (FFP), i concentrati di FXI e il FVIIa a bassi dosaggi (Tabella 3.1-1).

PRODOTTO	DOSE (adulto)	INDICAZIONE	REAZIONE AVVERSA
PLASMA FRESCO CONGELATO (FFP)	15-20 mL/kg	A seguito di un'importante sfida emostatica (trauma o intervento chirurgico) in un contesto clinico appropriato.	Sovraccarico di volume. Reazioni di ipersensibilità. Rischio di sviluppare inibitori.
CONCENTRATO DI FXI	15-20 U/kg dove la dose di FXI in unità è pari al peso del paziente in kg.	A seguito di un'importante sfida emostatica in un contesto clinico appropriato.	Rischio di sviluppare inibitori. Rischio trombotico.

FVIIa	15-20 µg/kg in associazione ad acido tranexamico (agente antifibrinolitico)	A seguito di un'importante sfida emostatica in un contesto clinico appropriato.	Rischio trombotico ad elevati dosaggi (90 µg/kg). Non è approvato dall'FDA.
--------------	---	---	--

Tabella 3.1-1 Prodotti utilizzabili per il trattamento del deficit da FXI.

Il FXI presenta un'emivita di 50-70 ore pertanto sia la somministrazione di plasma fresco congelato che quella di concentrato di FXI può essere effettuata ogni 48-72 ore.

Le sfide cliniche nella gestione dei pazienti con deficit da FXI sono diverse. Non vi è una correlazione tra manifestazioni emorragiche spontanee ed i livelli di attività del FXI stesso, è necessario un elevato volume di plasma fresco congelato per raggiungere il livello emostatico ed inoltre è fondamentale che il concentrato di FXI sia sicuro ed efficace. Nonostante la correlazione tra l'emorragia e l'attività di FXI non sia lineare, da diverse analisi è emerso che alcune mutazioni sembrerebbero avere una correlazione fenotipica maggiore. Questo si manifesta in mutazioni di tipo II (Glu117Stop) e di tipo III (Phe283Leu): le prime introducono un codone di stop che porta ad una terminazione prematura del secondo dominio facendo così diminuire l'attività del FXI al di sotto dell'1%; le seconde invece, si instaurano nel quarto dominio interferendo con la formazione del dimero e riducendo la sintesi proteica e l'attività del FXI fino al 10%. Gli individui che presentano la mutazione di tipo II hanno una maggior probabilità di sviluppare inibitori del FXI, nonostante questo però il sanguinamento spontaneo risulta ancora una volta essere raro, si manifesta sempre dopo un trauma o un intervento chirurgico. Data la bassa probabilità di sanguinamento spontaneo non è necessario effettuare una terapia che eradichi gli inibitori del FXI.

Per queste ragioni è fondamentale eseguire sui pazienti affetti da emofilia C dei test genetici. Queste consulenze genetiche dovrebbero essere offerte sia agli individui affetti che ai parenti di primo grado.²¹

3.1.2 USO TERAPEUTICO DOVE FXI È BERSAGLIO

Dato che il sanguinamento spontaneo da deficit del fattore XI è raro e che lo stesso fattore sembra essere fondamentale nella stabilizzazione del trombo, ma non nell'emostasi, si sono effettuati studi per utilizzare il FXI come bersaglio nello sviluppo di farmaci anticoagulanti.

È stato infatti valutato, da studi epidemiologici, che pazienti con bassi livelli di FXI hanno un rischio ridotto di contrarre TEV ed ictus ischemico rispetto a quelli che presentano livelli di FXI normali o elevati, in cui al contrario il rischio di incorrere in queste patologie aumenta.

Gli inibitori del FXI hanno la capacità di attenuare la trombosi senza aver alcun effetto sull'emostasi. I due processi nonostante dipendano dalla formazione di trombina e fibrina differiscono nel percorso.

L'emostasi viene attivata in seguito alla lesione dell'involucro emostatico del fattore tissutale, portando così ad un'elevata produzione di trombina che porta alla formazione di un tappo emostatico che blocca la perdita di sangue. Dato questo processo, il FXII risulta essere superfluo così come l'attivazione a feedback del FXI.

Nel caso invece della trombosi, il processo ha inizio a basse concentrazioni di fattore tissutale esposto nei siti di rottura del vaso. La crescita e la stabilizzazione del trombo dipendono direttamente dall'attivazione a feedback del FXI, questo permette infatti sia la produzione di trombina che la formazione di fibrina.

Da quanto emerge per cui l'attivazione del feedback del FXI è un processo fondamentale per la trombosi ma non per l'emostasi, quindi il FXI è un parametro che risulta essere maggiormente coinvolto nel processo trombotico. Questa è la ragione per cui si pensa possa essere un bersaglio ottimale per lo sviluppo di nuovi anticoagulanti.¹⁹

3.2 NUOVI AGENTI DIRETTI CONTRO IL FXI

I nuovi farmaci anticoagulanti diretti contro il FXI dovranno affrontare una grande sfida per trovare un posto nel mercato dato il grande successo dei DOAC. Questa sfida è dettata non solo dall'ampio utilizzo che si ha degli anticoagulanti orali diretti, ma anche dal vantaggio nel loro impiego in termini economici, in quanto per i DOAC sono stati sviluppati i corrispettivi generici e questo li rende

estremamente competitivi. Per ciò, questi nuovi farmaci dovranno essere impiegati nei casi in cui i DOAC sono controindicati o in quelli in cui la loro utilità non è ancora stata stabilita. Ad oggi è stato valutato che i nuovi agenti diretti contro il FXI possono essere impiegati nella prevenzione di eventi avversi cardiovascolari maggiori in pazienti in emodialisi affetti da malattie renali allo stadio terminale (ESRD) o nella prevenzione ad eventi di tipo coagulativo in seguito all'impiego di dispositivi medici quali cateteri venosi centrali, valvole cardiache meccaniche o dispositivi di assistenza ventricolare. Inoltre, possono essere utili anche per prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale ad alto rischio di sanguinamento. Questi composti possono fornire un'opzione più sicura rispetto ai DOAC se utilizzati in associazione a composti anticoagulanti già in commercio per una terapia antiplastrinica.¹⁹

La valutazione clinica di questi nuovi agenti diretti contro il FXI ha avuto inizio in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, in particolare in seguito ad interventi di sostituzione, con protesi, dell'articolazione del ginocchio. Questo tipo di intervento rende i pazienti candidati perfetti per lo studio dei nuovi composti in quanto sono esposti ad elevato rischio di TVP. Il rischio di TVP e di TEV è così elevato per tre principali ragioni: il danno endoteliale che si manifesta in seguito alla procedura chirurgica, il verificarsi di uno stato di ipercoagulabilità e l'immobilizzazione prolungata, tutti fattori che compongono la triade di Virchow.²⁰

La TVP può essere facilmente rilevata tramite venografia e nonostante questi trombi asintomatici non siano di rilevanza clinica, consentono di testare l'efficacia antitrombotica dei nuovi anticoagulanti rispetto a quelli già presenti in commercio. Inoltre, il sanguinamento postoperatorio della ferita permette di effettuare delle valutazioni sulla dose, che deve essere sicura ed efficace.

I nuovi agenti contro il FXI si suddividono in due categorie: gli oligonucleotidi antisense e gli anticorpi monoclonali. Questi agenti sono ancora in via di sviluppo, si stanno effettuando test sugli esseri umani, in particolare sono ancora tutti in studi di valutazione di fase II, nessuno ha raggiunto la fase III.¹⁹

3.2.1 OLIGONUCLEOTIDI ANTISENSO

Con il termine oligonucleotide antisense (ASO) ci si riferisce ad un breve frammento di DNA contenente la sequenza nucleotidica complementare al filamento di DNA senso (codificante) o di mRNA. Grazie a questa specularità, il filamento antisense è in grado di appaiarsi al filamento codificante o all'mRNA annullandone l'attività biologica. Questa inibizione è possibile poiché dopo essersi instaurato il legame tra il DNA o l'mRNA e l'oligonucleotide antisense, quest'ultimo impedisce la decodificazione e il successivo processo di sintesi proteica. In particolare, nel caso di ASO contro il FXI, viene ridotta la produzione di mRNA epatico per il FXI riducendone così l'attività sistemica.

Il farmaco ad oggi in studio per questa classe è IONIS-FXIRx (IONIS416858). Questo composto viene somministrato per via sottocutanea e richiede dalle 3 alle 4 settimane per abbassare i livelli di FXI nell'intervallo terapeutico. Il vantaggio di questo farmaco è che ha un'emivita molto lunga per cui si può effettuare una sola somministrazione mensile. Gli FXI-ASO, dal punto di vista farmacocinetico, non essendo eliminati per via renale sono indicati per pazienti ad elevato rischio di sanguinamento affetti da patologie renali allo stadio terminale. Inoltre, non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non sono nemmeno substrato della glicoproteina P, questo rende improbabile la comparsa di interazioni farmaco-farmaco.

Studio di fase II

È stata valutata, in uno studio di fase II, l'azione dell'ASO rispetto all'enoxaparina per la tromboprofilassi postoperatoria in seguito ad un'operazione di artoplastica elettiva del ginocchio. I 300 pazienti arruolati nello studio hanno ricevuto, a partire da 35 giorni prima dell'intervento, iniezioni di IONIS-FXIRx a due dosaggi: 200 o 300 mg. Queste dosi sono state evidenziate come le più efficaci in uno studio di fase I, in quanto hanno ridotto i livelli di FXI rispettivamente del 60% e dell'80%.

Trascorso un periodo indicativo di 8-12 giorni dall'intervento è stata effettuata una venografia che ha dimostrato un'incidenza di TEV del 30% nel caso di utilizzo di enoxaparina e del 27% in seguito all'impiego di 200mg di IONIS-FXIRx. Quindi

con una dose di 200mg di ASO l'incidenza di TEV è paragonabile a quella con trattamento da eparina. Al contrario l'insorgenza di TEV è drasticamente inferiore, si riduce al 4%, in seguito alla somministrazione di 300mg di IONIS-FXIRx. Per quanto riguarda invece l'insorgenza di sanguinamenti non maggiori o clinicamente rilevanti è stata del 3% per entrambi i dosaggi di IONIS-FXIRx e dell'8% in seguito ad eparina, per cui le differenze non sono risultate statisticamente significative. Il principale effetto avverso, non considerato grave, causato dall'utilizzo di IONIS-FXIRx sembrerebbe essere arrossamento e reazione nel sito di iniezione.

È stato condotto poi un altro studio in doppio cieco, randomizzato e controllato che è stato effettuato su una popolazione di 43 pazienti affetti da patologie renali allo stadio terminale ed in emodialisi. Ad una parte di questi soggetti è stato somministrato lo IONIS-FXIRx a 200mg o 300mg, due volte a settimana per la prima settimana e poi una volta a settimana per le successive 11. Agli altri invece è stato somministrato il placebo per 12 settimane. Ciò che si è evidenziato alla tredicesima settimana è che entrambe le dosi di IONIS-FXIRx hanno ridotto drasticamente l'attività del FXI, rispettivamente del 56% e del 71% contro una riduzione del solo 4% mediata dall'utilizzo del placebo. Con questi dati si può affermare che la terapia con ASO risulta essere efficace per l'inibizione del FXI.¹⁹

3.2.2 OSOCIMAB

L'Osocimab (BAY 1213790) è un anticorpo monoclonale IgG1 totalmente umano. Questo composto legandosi adiacentemente al sito del FXIa blocca l'attivazione del FIX, impedendo così la sua attivazione e bloccando a monte la via comune della coagulazione. Questo comporta un'attenuazione della trombosi e una minima interruzione dell'emostasi.²⁰

Gli anticorpi o immunoglobuline sono complesse molecole prodotte dai linfociti B ed in grado di riconoscere e neutralizzare in modo specifico una sostanza estranea all'organismo, che prende il nome di antigene. Gli anticorpi monoclonali (MAb) svolgono la stessa funzione di quelli endogeni con la peculiarità di essere diretti contro uno ed un solo antigene. Vengono prodotti in laboratorio, grazie a tecniche di immunologia cellulare ed ingegneria genetica, a partire dai linfociti B estratti dalla milza del topo. Siccome l'isolamento e la coltura dei linfociti B in vitro causa un loro rapido deperimento, i linfociti B murini vengono fusi con cellule

mielomatose che sono superiori in termini sia di crescita che sopravvivenza. Queste cellule fuse, che prendono il nome di ibridoma, vengono coltivate in vitro ed hanno la capacità di produrre elevate quantità dell'anticorpo monospecifico. Gli anticorpi monoclonali così prodotti sono identici tra loro e agiscono contro un solo antigene predefinito.²²

Studio di fase I

È stato condotto uno studio di fase I da Thomas et al che ha dimostrato come dopo la somministrazione di osocimab si verificano: diminuzioni dose-dipendenti dell'attività di FXI, aumenti dose-dipendenti del tempo di aPTT e del tempo di coagulazione senza causare però aumenti nei tempi di sanguinamento.

Lo studio conta 9 gruppi di dosaggio formati da maschi in salute a cui è stato somministrato il farmaco o il placebo. Si è evidenziato come ad un dosaggio di 0,6mg/kg o superiore l'aPTT sia rimasto elevato al di sopra del livello basale per almeno 20 giorni; mentre a dosi di 1,6mg/kg o superiore si sono riscontrati alti valori di aPTT al giorno 55.

Da studi effettuati sul sangue intero è inoltre emerso che i tempi di sanguinamento nei pazienti che hanno ricevuto il farmaco ed in quelli a cui è stato somministrato il placebo erano comparabili.

Infine, grazie allo studio di fase I si sono potute fare delle considerazioni sul profilo farmacocinetico dell'osocimab. Si è evidenziato che la concentrazione plasmatica del farmaco aumenta all'aumentare del dosaggio. La clearance (0,13–0,29 L/die) ed il volume stazionario (4–11 L) risultano essere ridotti e questo è in linea con il profilo farmacocinetico di altri anticorpi monoclonali. La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta dopo 1-4 ore; l'emivita media di eliminazione è di 30-44 giorni e questo consente una sola somministrazione in seguito ad intervento chirurgico o una somministrazione mensile per altre potenziali indicazioni. Inoltre, l'eliminazione renale o epatica non è significativa, altro aspetto caratteristico degli anticorpi monoclonali.²⁰

Studio di fase II – studio FOXTROT

Lo studio FOXTROT è stato guidato da Jeffrey Weitz, del Thrombosis e Atherosclerosis Research Institute di East Hamilton nell'Ontario, in Canada.

È uno studio di fase II di non inferiorità che ha arruolato pazienti maggiorenni sottoposti ad un intervento di artroplastica del ginocchio, per valutare l'utilità dell'inibizione del fattore XIa nella tromboprolifassi pre e postoperatoria in seguito a chirurgia ortopedica.

Lo studio di non inferiorità mira a dimostrare che il farmaco in analisi (osocimab) non sia “peggiore” rispetto al farmaco di controllo (enoxaparina e apixaban). Il nuovo farmaco viene considerato “non inferiore” se il limite inferiore di confidenza per la differenza tra i composti non è minore di un valore prefissato, che nel caso dello studio in questione è del 5%. Questo non esclude la possibilità che il nuovo attivo possa essere migliore rispetto a quello di controllo. Una volta testata la non inferiorità si possono infatti applicare ulteriori test per verificarne la superiorità.

Lo studio era randomizzato ed in aperto per l'assegnazione del trattamento, ma in cieco rispetto all'assegnazione delle diverse dosi di osocimab da somministrare. I principali criteri di esclusione per la recluta dei partecipanti sono stati i seguenti:

- elevato rischio di sanguinamento o sanguinamento attivo;
- storia di chirurgia spinale o oftalmica nei 3 mesi precedenti all'operazione di chirurgia ortopedica;
- ipertensione;
- peso corporeo superiore ai 135 kg;
- negli uomini livelli di emoglobina inferiore a 10 ml/dl e nelle donne inferiori a 11 ml/dl;
- aPTT superiore alla norma;
- livelli di creatinina inferiori a 60 ml/min;
- patologie epatiche significative;
- storia familiare o personale di TVP;
- l'analgesia epidurale dopo l'intervento chirurgico per il dosaggio postoperatorio;

- l'anestesia spinale e l'analgesia epidurale dopo l'intervento chirurgico per il dosaggio preoperatorio.

Seguendo i criteri di inclusione ed esclusione (Figura 3.2-2) sono stati arruolati 945 pazienti, di cui 813 (in 54 centri in 13 paesi) sono stati randomizzati, da ottobre 2017 ad aprile 2018, utilizzando un metodo a braccio singolo (tutti i partecipanti alla sperimentazione sono trattati allo stesso modo) e a blocco (tipo di randomizzazione che permette di bilanciare l'asimmetria quantitativa dei pazienti nei diversi gruppi). Secondo questo protocollo sono stati generati tramite un software SAS standard due elenchi di numeri casuali. Il primo elenco è servito per randomizzare i pazienti in un rapporto 5:1:1 a osocimab, enoxaparina e apixaban con una dimensione del blocco di 14, mentre secondo elenco è stato utilizzato per randomizzare i pazienti in modo uguale tra le dosi di osocimab con una dimensione del blocco di 15 (Figura 3.2-4).

I partecipanti avevano un'età media di 66,5 anni e di questi il 74,2% erano donne. Della coorte totale, 600 (73,8%) hanno preso il farmaco loro assegnato e avevano venografie valide, per cui sono stati inclusi nell'analisi principale.

Lo studio è stato condotto in due fasi: una postoperatoria ed una preoperatoria. Nella prima fase sono state somministrate ai pazienti 4 diverse dosi di osocimab: 0,3 mg/kg, 0,6 mg/kg, 1,2 mg/kg e 1,8 mg/kg, il giorno successivo all'intervento chirurgico. La seconda fase è invece iniziata solo dopo aver ottenuto i dati sull'outcome primario di efficacia del 75% dei pazienti. In seguito, per cui, sono state valutate 2 dosi di osocimab: 0,3 mg/kg e 1,8 mg/kg, somministrate il giorno precedente all'intervento. Ogni dose di osocimab, in ambedue le fasi, è stata somministrata con una singola infusione endovenosa dalla durata di 1 ora. Inoltre, in entrambe le fasi sono stati inoltre istituiti due gruppi di controllo: al primo sono stati somministrati 40 mg di enoxaparina una volta al giorno (6-8 ore dopo l'intervento o la sera prima dell'operazione), al secondo 2,5mg di apixaban due volte al giorno (12-24 ore dopo l'intervento). La somministrazione dei farmaci di controllo è durata fino a quando non è stata eseguita la venografia, 10-13 giorni dopo l'operazione.

Gli outcome primari riguardavano l'incidenza di TEV (Figura 3.2-3). In particolare, è stato valutato l'impatto di TVP sia asintomatica che sintomatica e di

EP sia fatale che non. È stato inoltre tenuto presente nell'outcome primario la morte inspiegabile per cui non è stato possibile escludere l'EP. I dati relativi alla TVP e all'EP sono stati valutati nei 10-13 giorni in seguito all'operazione.

Gli outcome secondari invece, riguardavano l'incidenza di TVP, asintomatica o sintomatica, rilevata con venografia nei 10-13 giorni successivi all'intervento e l'incidenza di EP non fatale, EP fatale o morte inspiegabile per la quale non è stato possibile escludere EP nei 150 giorni successivi alla randomizzazione.

Prima di valutare l'efficacia dell'attivo in esame sono stati valutati sia l'aPTT che l'INR.

L'analisi di efficacia primaria ha verificato l'ipotesi che osocimab non sarebbe inferiore all'enoxaparina nella popolazione per protocollo. Con popolazione per protocollo ci si riferisce a quei pazienti che avevano ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio e che avevano un venogramma valutabile da 10 a 13 giorni dopo l'intervento. Sono inclusi nel protocollo anche coloro che hanno manifestato un evento di TEV sintomatico o fatale, oggettivamente confermato. Questi pazienti, pertanto, non hanno influenzato l'esito primario di efficacia.

L'outcome primario, quindi la manifestazione di TEV, nella fase postoperatoria è stato osservato in:

- 18 pazienti (23,7%) che sono stati trattati con una dose di osocimab di 0,3 mg/kg;
- 8 pazienti (15,7%) che sono stati trattati con una dose di osocimab di 0,6 mg/kg;
- 13 pazienti (16,5%) che sono stati trattati con una dose di osocimab di 1,2 mg/kg;
- 14 pazienti (17,9%) che sono stati trattati con una dose di osocimab di 1,8 mg/kg.

Tra i pazienti che hanno ricevuto osocimab prima dell'intervento, l'outcome primario si è verificato in:

- 23 pazienti (29,9%) che sono stati trattati con una dose di osocimab di 0,3 mg/kg;
- 9 pazienti (11,3%) che sono stati trattati con una dose di osocimab di 1,8 mg/kg.

Infine, l'esito primario si è verificato in:

- 20 (26,3%) di coloro che hanno ricevuto enoxaparina;
- 12 (14,5%) che hanno ricevuto apixaban.

Dai dati ottenuti è stato possibile valutare che nella fase postoperatoria l'osocimab ha soddisfatto il criterio di non inferiorità rispetto all'enoxaparina, con una differenza di rischio del 10,6% alla dose di 0,6 mg/kg; del 9,9% alla dose di 1,2 mg/kg e del 8,4% alla dose di 1,8 mg/kg. Nella fase preoperatoria, invece, l'osocimab si è rilevato addirittura superiore all'enoxaparina dimostrando una differenza di rischio del 15,1% alla dose di 1,8 mg/kg.

Gli outcome primari e secondari sono anche risultati di sicurezza, per cui permettono di analizzare il rischio di sanguinamento. Il sanguinamento rimane insieme alla trombocitopenia, all'ipersensibilità e a possibili reazioni avverse causate dall'infusione, uno dei principali effetti collaterali da monitorare. Sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti sono stati osservati nel 4,7% dei pazienti trattati con osocimab, nel 5,9% dei pazienti trattati con enoxaparina e nel 2% dei pazienti trattati con apixaban, pertanto il tasso di eventi avversi gravi, tra i 3 composti, è paragonabile. La somministrazione postoperatoria di osocimab è stata associata a tassi di sanguinamento clinicamente rilevante che andavano dall'1% con la dose di 0,3 mg/kg al 4,7% con la dose di 1,8 mg/kg. La dose più alta di osocimab (1,8 mg/kg) è stata associata a più sanguinamenti quando somministrata prima dell'intervento rispetto a quando somministrata dopo l'operazione, mentre la dose più bassa (0,3 mg/kg) non è stata associata ad eventi emorragici importanti. Non si sono verificati eventi emorragici clinicamente rilevanti nemmeno dopo la somministrazione del farmaco in studio con le dosi di 0,6 o 1,2 mg/kg di osocimab. Pertanto, le dosi di osocimab comprese tra 0,6 e 1,2 mg/kg sembrerebbero essere le più promettenti da portare avanti negli studi futuri.

Questo è il primo studio che è stato effettuato per valutare l'utilità dell'inibizione del fattore XIa nella tromboprofilassi preoperatoria e postoperatoria in seguito ad artroplastica di ginocchio. I risultati di non inferiorità rispetto ai farmaci di controllo nella fase postoperatoria e quelli di superiorità nella fase preoperatoria hanno supportato che l'inibizione a monte del fattore XIa è in grado di prevenire la

trombosi in misura simile all'inibizione a valle a livello del fattore Xa o della trombina.²³

Vantaggi dell'osocimab

Dall'analisi effettuata nel paragrafo 3.2 (Nuovi agenti diretti contro il FXI) si è evidenziato come i composti in fase di studio per il blocco del FXI siano ad oggi lo IONIS-FXIRx e l'osocimab.

Vi sono importanti differenze tra questi due agenti: la prima è una differenza insita nel meccanismo d'azione, difatti l'ASO blocca la sintesi epatica del FXI mentre l'osocimab si lega al FXIa inibendolo. Altra discrepanza riguarda invece i tempi necessari per ridurre l'attività del FXI a livelli terapeutici. L'ASO richiede alcune settimane per manifestare questa azione, mentre l'osocimab necessita solamente di 2 ore e questo è stato evidenziato dall'aumento dose-dipendente del tempo di tromboplastina parziale attivata. Infine, un altro elemento di diversità tra i due composti riguarda i tempi di somministrazione: lo IONIS-FXIRx viene somministrato a diversi dosaggi quasi un mese prima dell'intervento chirurgico, al contrario l'osocimab è da somministrare una sola volta ad intervento completato. Questo è un enorme vantaggio poiché la sua somministrazione non è legata alla pianificazione dell'intervento.

Valutando gli studi clinici e il profilo farmacocinetico dei due agenti inibitori del FXI, si può quindi affermare che l'osocimab sia più vantaggioso rispetto allo IONIS-FXIRx.²³

Volendo fare una considerazione in termini economici, essendo ancora questi composti in fase di studio, non si ha un'idea precisa su quale sia il loro prezzo all'acquisto. Per questa ragione non si possono fare né delle comparazioni tra i due né delle valutazioni rispetto ad alternative di anticoagulanti già presenti in commercio.

Attualmente sono in corso altri studi di fase II per una valutazione ancora più precisa del dosaggio ottimale. Il futuro dell'osocimab dipenderà dai risultati che si otterranno dagli studi di fase III, attualmente in pianificazione, che verranno effettuati su popolazioni target.²⁰

	No. (%) of Patients							
	Postoperative Osocimab, mg/kg				Preoperative Osocimab, mg/kg			
	0.3 (n = 76)	0.6 (n = 51)	1.2 (n = 79)	1.8 (n = 78)	0.3 (n = 77)	1.8 (n = 80)	Enoxaparin (n = 76)	Apixaban (n = 83)
Age, mean (SD), y	65.6 (7.7)	66.1 (9.9)	66.1 (8.4)	68.0 (7.4)	66.2 (8.2)	67.8 (7.3)	67.0 (8.8)	64.9 (8.4)
Women	53 (69.7)	35 (68.6)	59 (74.7)	51 (65.4)	58 (75.3)	60 (75.0)	55 (72.4)	65 (78.3)
Men	23 (30.3)	16 (31.4)	20 (25.3)	27 (34.6)	19 (24.7)	20 (25.0)	21 (27.6)	18 (21.7)
Race, No. ^b	75	51	77	77	75	78	74	82
White	73 (97.3)	48 (94.1)	75 (97.4)	77 (100)	75 (100)	77 (98.7)	72 (97.3)	77 (93.9)
Black	2 (2.7)	3 (5.9)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.7)	5 (6.1)
Asian	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Native Hawaiian ^c	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0
Weight, mean (SD), kg	88.1 (16.9)	85.0 (13.5)	88.6 (17.3)	84.6 (14.1)	86.5 (18.7)	88.9 (16.0)	87.9 (17.9)	87.2 (16.7)
BMI, mean (SD)	32.5 (5.5)	31.2 (5.1)	33.4 (5.6)	31.3 (5.3)	32.2 (6.3)	33.8 (5.9)	32.4 (5.5)	32.6 (5.8)
Creatinine clearance, mean (SD), mL/min/1.73 m ²	88.5 (24.8)	85.8 (23.3)	85.0 (24.0)	82.4 (22.0)	81.5 (18.4)	84.1 (21.5)	82.4 (17.8)	86.8 (17.8)
Duration of surgery, median (IQR), min	90 (75-110)	85 (70-105)	85 (75-106)	80 (70-100)	80 (70-105)	85 (72.5-102)	85 (65-109)	85 (75-105)
Type of anesthesia								
Spinal ^d	63 (82.9)	41 (80.4)	63 (79.7)	66 (84.6)	0	1 (1.2)	33 (43.4)	37 (44.6)
General	13 (17.1)	7 (13.7)	12 (15.2)	12 (15.4)	77 (100)	79 (98.8)	43 (56.6)	43 (51.8)
Other	0	3 (5.9)	4 (5.1)	0	0	0	0	3 (3.6)
Tourniquet applied	55 (72.4)	33 (64.7)	50 (63.3)	39 (50.0)	51 (66.2)	51 (63.8)	47 (61.8)	56 (67.5)
Duration of tourniquet use, median (IQR), min	65 (44-90)	65 (50-89)	76 (62.5-95)	70 (52-85)	79 (69-95)	75 (61-85)	74 (55-95)	69 (50-99)
aPTT at baseline, mean (SD), s	29.6 (2.2)	30.6 (6.6)	29.3 (2.9)	29.6 (2.9)	32.4 (22.6)	29.4 (2.3)	29.5 (2.2)	29.8 (2.7)
Duration of comparator treatment, median (range), d							13 (10-16)	12 (4-16)

Abbreviations: aPTT, activated partial thromboplastin time; BMI, body mass index, calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; IQR, interquartile range.

SI conversion factor: to convert creatinine clearance from mL/min/1.73 m² to mL/s/m², multiply by 0.0167.

^a The per-protocol population included all patients who received at least 1 dose of study medication who could be evaluated for the primary efficacy outcome and did not have an important deviation from the protocol with an impact on the primary efficacy variable.

^b Excluding those for whom race was not reported.

^c Or other Pacific Islander.

^d Spinal anesthesia was an exclusion criterion for preoperative administration of osocimab; however, 1 patient receiving osocimab 1.8 mg/kg preoperatively accidentally underwent spinal anesthesia without complications.

Figura 3.2-2 Caratteristiche della popolazione arruolata nello studio FOXTROT.

	Postoperative Osocimab, mg/kg				Preoperative Osocimab, mg/kg			
	0.3 (n = 76)	0.6 (n = 51)	1.2 (n = 79)	1.8 (n = 78)	0.3 (n = 77)	1.8 (n = 80)	Enoxaparin (n = 76)	Apixaban (n = 83)
Primary VTE Outcome, No. (%) [90% CI] ^a	18 (23.7) [15.9 to 33.1]	8 (15.7) [8.1 to 26.5]	13 (16.5) [10.0 to 24.9]	14 (17.9) [11.2 to 26.6]	23 (29.9) [21.4 to 39.6]	9 (11.3) [6.0 to 18.8]	20 (26.3) [18.2 to 35.9]	12 (14.5) [8.6 to 22.4]
Noninferiority of Osocimab vs Enoxaparin, % (1-Sided 95% CI)								
Risk difference	2.6 (-8.9 to ∞)	10.6 (-1.2 to ∞)	9.9 (-0.9 to ∞)	8.4 (-2.6 to ∞)	-3.6 (-15.5 to ∞)	15.1 (4.9 to ∞)		
P value	.14	.01	.01	.02	.42	<.001		
Superiority of Osocimab vs Enoxaparin, % (2-Sided 90% CI) ^c								
Risk difference		10.6 (-1.2 to 22.4)	9.9 (-0.9 to 20.6)	8.4 (-2.6 to 19.3)		15.1 (4.9 to 25.2)		
P value		.07	.07	.10		.007		
Exploratory Comparison of Osocimab vs Apixaban, % (90% CI) ^d								
Risk difference	-9.2 (-19.5 to 1.0)	-1.2 (-11.7 to 9.3)	-2.0 (-11.3 to 7.4)	-3.5 (-13.1 to 6.1)	-15.4 (-26.1 to -4.7)	3.2 (-5.4 to 11.8)		
DVT Components of the Primary Outcome, No. (%) ^b								
Asymptomatic	18 (23.7)	7 (13.7)	13 (16.5)	14 (17.9)	22 (28.6)	9 (11.3)	20 (26.3)	11 (13.3)
Symptomatic	1 (1.3)	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.2)
Proximal ^e	2 (2.6)	3 (5.9)	3 (3.8)	3 (3.8)	5 (6.5)	2 (2.5)	3 (3.9)	2 (2.4)
Distal ^e	18 (23.7)	8 (15.7)	13 (16.5)	13 (16.7)	24 (31.2)	9 (11.3)	19 (25.0)	12 (14.5)

Abbreviations: DVT, deep vein thrombosis; VTE, venous thromboembolism.

^a The primary outcome was assessed in the per-protocol population, which comprised all patients who received at least 1 dose of study medication who could be evaluated for the primary efficacy outcome and did not have an important deviation from the protocol with an impact on the primary efficacy variable.

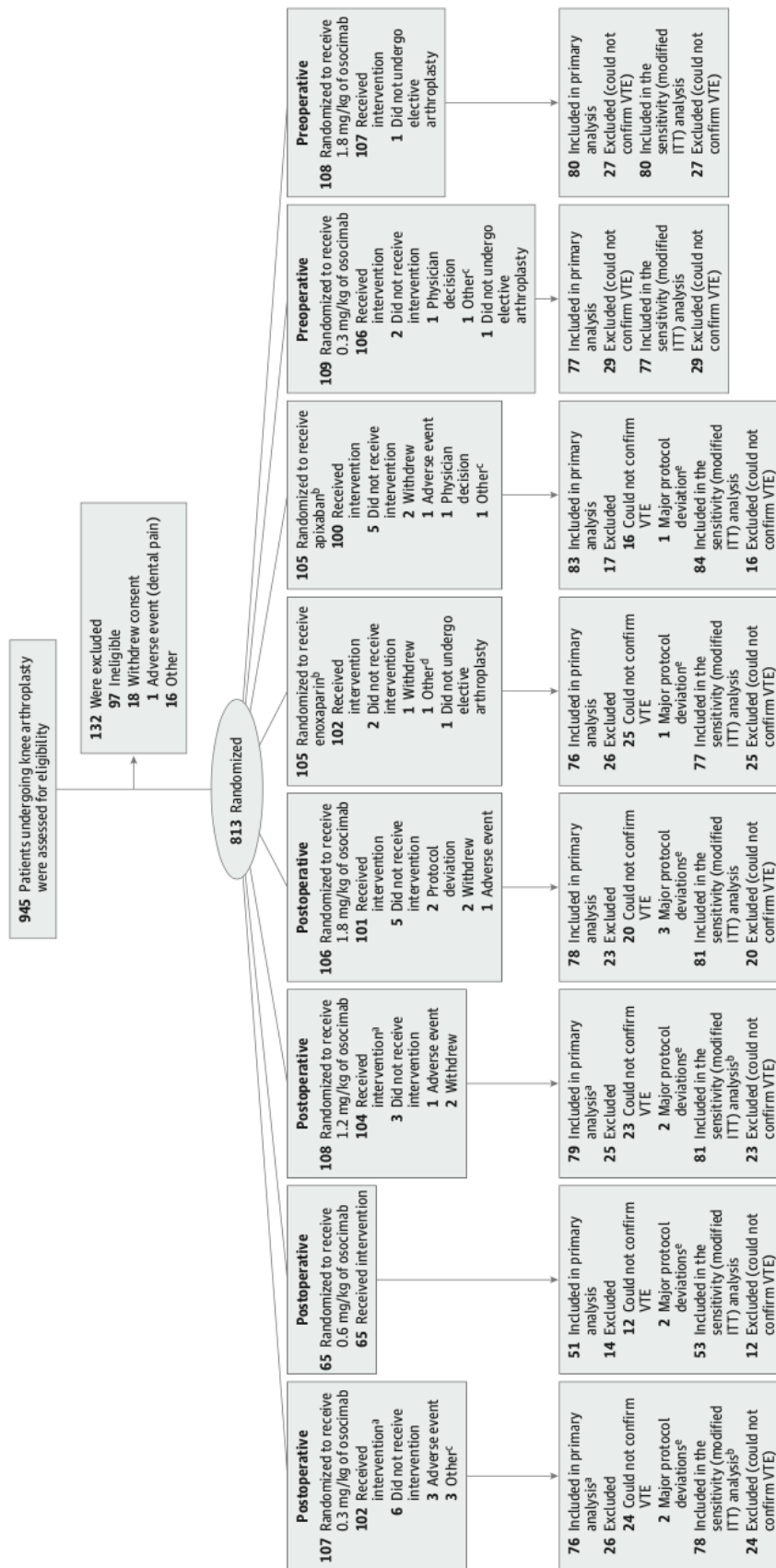
^b The primary outcome was the incidence of a composite of asymptomatic and symptomatic VTE up to 10 to 13 days postoperatively, which corresponded to study days 12 to 15. None of the patients had pulmonary embolism, and there were no deaths.

^c A hierarchical scheme was used in which testing for superiority of osocimab vs enoxaparin was permitted if noninferiority was achieved.

^d No statistical hypothesis was defined for the exploratory comparison with apixaban; only confidence intervals were calculated.

^e Proximal and distal DVT that occurred between randomization and up to 10 to 13 days postoperatively, which corresponded to study days 12 to 15. A patient may have been included in both categories if they had both proximal and distal DVT.

Figura 3.2-3 Tassi di TEV. Analisi effettuata sulla popolazione di protocollo.



^a A patient assigned to receive osocimab 1.2 mg/kg postoperatively received 0.3 mg/kg.

^b Of these patients, 62 and 43 were randomized as part of the postoperative and preoperative osocimab phases.

^c Rescheduled or canceled knee arthroplasty.

^d Received commercial enoxaparin instead of study drug.

^e Deviations from inclusion or exclusion criteria, use of prohibited concomitant medications impacting on the primary outcome, and significant changes to study drug intake were considered major protocol deviations.

Figura 3.2-4 Arruolamento, randomizzazione e distribuzione della popolazione nel trial FOXTROT.

CONCLUSIONE

A conclusione di questo elaborato, è bene ribadire come il TEV sia una patologia silente, ma insidiosa e causa di numerosi decessi, soprattutto in ambito ospedaliero. I farmaci tradizionali per la profilassi o la terapia del TEV causano importanti effetti collaterali, di cui il principale è il sanguinamento, devono essere somministrati giornalmente se non due volte al giorno e possono provocare interazione con altri composti, a causa della natura del loro metabolismo. Per tutti questi aspetti la ricerca di nuovi anticoagulanti che siano più selettivi e specifici nella loro azione, che causino minori effetti collaterali, mirando sempre ad aumentare la compliance del paziente verso la terapia, si è rivelato un argomento di alto interesse.

I dati raccolti permettono di valutare in modo particolare l'osocimab. Questo anticorpo monoclonale totalmente umanizzato agendo sul FXIa ha la peculiarità di bloccare la fase coagulativa del processo emostatico prima di tutti i farmaci in commercio. Questo attivo inoltre non causa interazioni farmacologiche, in quanto non viene metabolizzato né dal citocromo P450 né dalla glicoproteina G, inoltre a seconda delle necessità può essere somministrato una tantum prima o dopo l'operazione chirurgica rendendolo estremamente indicato per coloro che hanno difficoltà ad aderire alla terapia. Il farmaco si trova ancora in fase di studi di fase II e solo i dati che si otterranno dagli studi di fase III potranno determinarne il futuro.

Per concludere, come si è cercato di dimostrare in questa tesi, le strategie anticoagulanti si stanno evolvendo ed affinando e si tende ad un approccio sempre più specifico. Anche se questi nuovi composti non sovrasteranno i farmaci anticoagulanti ormai consolidati, potranno essere uno strumento essenziale in quei casi in cui (come evidenziato nel paragrafo 3.2) gli anticoagulanti tradizionali (eparine e DOAC prevalentemente) sono controindicati o in quelli in cui la loro utilità non è ancora stata stabilita.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] Conti, F. *Fisiologia medica*. Seconda edizione ed.; Edi.Ermes Ed.; Vol. 2; 2012; pp 83-94.
- [2] Sherwood, L. *Fondamenti di fisiologia umana*. 2012; pp 330-339.
- [3] *Deep venous thrombosis prophylaxis*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534865/>
- [4] *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*
SE Ed Medical Publishers S.r.l, Via Magenta,35 - 10128, Torino, Italy, 2013.
- [5] *Tromboembolismo venoso, BioMérieux*.
<https://www.biomerieux.it/servizi/informazioni-sulla-sanita/tromboembolismo-venoso>
- [6] Kearon, C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003, *107* (23 Suppl 1), I22-30. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78.
- [7] *Trombosi venosa profonda. Il D-dimero nella pratica di laboratorio*.
<https://www.inrca.it/inrca/files/PAGINE/SANITARIA/CASATENOVO/DOCUMENTI/TROMBOSI%20VENOSA%20PROFONDA%20IL%20D-DIMERO%20NELLA%20PRATICA%20DI%20LABORATORIO.pdf>
- [8] Anderson, F. A.; Spencer, F. A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003, *107* (23 Suppl 1), I9-16. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
- [9] Beckman, M. G.; Hooper, W. C.; Critchley, S. E.; Ortel, T. L. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med* 2010, *38* (4 Suppl), S495-501. DOI: 10.1016/j.amepre.2009.12.017.
- [10] Farm, M.; Siddiqui, A. J.; Onelöv, L.; Järnberg, I.; Eintrei, J.; Maskovic, F.; Kallner, A.; Holmström, M.; Antovic, J. P. Age-adjusted D-dimer cut-off leads to more efficient diagnosis of venous thromboembolism in the emergency department: a comparison of four assays. *J Thromb Haemost* 2018, *16* (5), 866-875. DOI: 10.1111/jth.13994.
- [11] Weitz, J. I.; Fredenburgh, J. C.; Eikelboom, J. W. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol* 2017, *70* (19), 2411-2420. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.
- [12] Wilbur, J.; Shian, B. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Therapy. *Am Fam Physician* 2017, *95* (5), 295-302.

- [13] Bartholomew, J. R. Update on the management of venous thromboembolism. *Cleve Clin J Med* 2017, 84 (12 Suppl 3), 39-46. DOI: 10.3949/ccjm.84.s3.04.
- [14] Harter, K.; Levine, M.; Henderson, S. O. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med* 2015, 16 (1), 11-17. DOI: 10.5811/westjem.2014.12.22933.
- [15] Knollmann, B. C.; Brunton, L. L.; Hilal-Dandan, R. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. In *Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia*, 13 ed.; Zanichelli Ed.; Vol. Volume unico; 2019; p da pagina 622 a pagina 642.
- [16] Ferri, N.; Corsini, A. *Farmacologia clinica degli anticoagulanti diretti*; 10.17473/1971-6818-2017-4-9; 2017. DOI: 10.17473/1971-6818-2017-4-9.
- [17] Onishi, A.; St Ange, K.; Dordick, J. S.; Linhardt, R. J. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016, 21 (7), 1372-1392. DOI: 10.2741/4462.
- [18] Farmaci fibrinolitici. Farmacoteca.com.
http://www.farmacoteca.com/farmaci/farmaci_fibrinolitici.asp
- [19] Fredenburgh, J. C.; Weitz, J. I. Factor XI as a Target for New Anticoagulants. *Hamostaseologie* 2021, 41 (2), 104-110. DOI: 10.1055/a-1384-3715.
- [20] Beavers, C. J.; Wayne, N. B. Osocimab: A Novel Agent in Preventing Venous Thromboembolism. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020, 76 (6), 645-649. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000921.
- [21] Lewandowska, M. D.; Connors, J. M. Factor XI Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021, 35 (6), 1157-1169. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.07.012.
- [22] *Anticorpi monoclonali (MAB)*. Istituto Superiore di Sanità. 2018.
<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/a/anticorpi-monoclonali-mab>
- [23] Weitz, J. I.; Bauersachs, R.; Becker, B.; Berkowitz, S. D.; Freitas, M. C. S.; Lassen, M. R.; Metzger, C.; Raskob, G. E. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020, 323 (2), 130-139. DOI: 10.1001/jama.2019.20687.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA IMMAGINI

Figura 1.1-1 Conti, F. Fisiologia medica. Seconda edizione ed.; Edi.Ermes Ed.; Vol. 2; 2012; pp 83-94.

Figura 1.1-2 Conti, F. Fisiologia medica. Seconda edizione ed.; Edi.Ermes Ed.; Vol. 2; 2012; pp 83-94.

Figura 1.1-3 Conti, F. Fisiologia medica. Seconda edizione ed.; Edi.Ermes Ed.; Vol. 2; 2012; pp 83-94.

Figura 1.1-4 Conti, F. Fisiologia medica. Seconda edizione ed.; Edi.Ermes Ed.; Vol. 2; 2012; pp 83-94.

Figura 1.1-5 Conti, F. Fisiologia medica. Seconda edizione ed.; Edi.Ermes Ed.; Vol. 2; 2012; pp 83-94.

Figura 1.1-6 *Trombosi venosa profonda. Il D-dimero nella pratica di laboratorio.*
<https://www.inrca.it/inrca/files/PAGINE/SANITARIA/CASATENOVO/DOCUMENTI/TROMBOSI%20VENOSA%20PROFONDA%20IL%20D-DIMERO%20NELLA%20PRATICA%20DI%20LABORATORIO.pdf>

Figura 1.2-7 Anderson, F. A.; Spencer, F. A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003, 107 (23 Suppl 1), I9-16. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.

Figura 1.2-8 Weitz, J. I.; Fredenburgh, J. C.; Eikelboom, J. W. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol* 2017, 70 (19), 2411-2420. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.

Figura 2.1-1 Knollmann, B. C.; Brunton, L. L.; Hilal-Dandan, R. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. In *Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia*, 13 ed.; Zanichelli Ed.; Vol. Volume unico; 2019; p da pagina 622 a pagina 642.

Figura 2.2-2 *Le terapie antitrombotiche: eparine.*
<http://www.centrifcsa.it/Content/DocumentiCorsi/Corso148/Ria.pdf>

Figura 2.2-3 *Le terapie antitrombotiche: eparine.*
<http://www.centrifcsa.it/Content/DocumentiCorsi/Corso148/Ria.pdf>

Figura 3.1-1 Lewandowska, M. D.; Connors, J. M. Factor XI Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021, 35 (6), 1157-1169. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.07.012.

Figura 3.2-2 Weitz, J. I.; Bauersachs, R.; Becker, B.; Berkowitz, S. D.; Freitas, M.

C. S.; Lassen, M. R.; Metzigg, C.; Raskob, G. E. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020, 323 (2), 130-139. DOI: 10.1001/jama.2019.20687.

Figura 3.2-3 Weitz, J. I.; Bauersachs, R.; Becker, B.; Berkowitz, S. D.; Freitas, M. C. S.; Lassen, M. R.; Metzigg, C.; Raskob, G. E. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020, 323 (2), 130-139. DOI: 10.1001/jama.2019.20687.

Figura 3.2-4 Weitz, J. I.; Bauersachs, R.; Becker, B.; Berkowitz, S. D.; Freitas, M. C. S.; Lassen, M. R.; Metzigg, C.; Raskob, G. E. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty: The FOXTROT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020, 323 (2), 130-139. DOI: 10.1001/jama.2019.20687

*Grazie al Professor. Ferri per avermi aiutata ed accompagnata nella
realizzazione della tesi.*

*Grazie alla mia mamma, al mio papà e a mia sorella Simona per avermi sempre
supportata e sopportata. Grazie perchè non mi fate sentire mai sbagliata e
credete sempre nei miei sogni aiutandomi ed incoraggiandomi a perseguirli.*

*Grazie ad Elisabetta e Camilla, siete state le migliori compagne di viaggio che
potessi desiderare. In voi ho trovato delle coinquiline, delle compagne di studio,
delle alleate di merende, ma soprattutto delle amiche sincere.*

*Grazie a Federico, Andrea e Nicola che siete al mio fianco ormai da 10 anni ed
avete contribuito a plasmare la persona che sono oggi. Grazie per la pazienza, la
sincerità e l'amicizia che mi avete sempre dimostrato.*

*Infine, un grazie speciale alla mia nonna a cui dedico questa tesi. Grazie per
avermi trasmesso i tuoi valori genuini e per avermi sempre fatto sentire amata.*