

FOCUS ON : FLEBOLOGIA

Le terapie mediche per la flebostasi e per il rischio di evoluzioni flebotrombotiche

Ruggiero CURCI
Direttore UOC di chirurgia vascolare ed endovascolare
ASST Lodi
Ospedale Maggiore





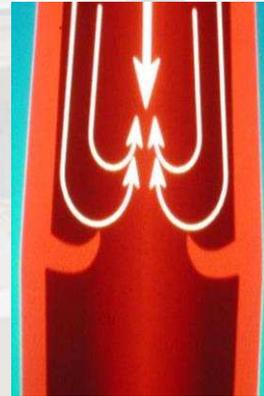
Varicose veins

- It does not recognize an obvious direct causal factor
 - pathogenetic hypothesis
 - contributing factors



Pathogenetic hypothesis

- Incontinence of the ostial valve (saphenous-femoral, saphenous-popliteal) or iliac-femoral valves
- Primitive weakness of the vein wall to decrease of the elastic elements



Contributing factors

- Familiarity
- Living habits
- Working activity
- Body weight
- Pregnancy
- Drugs (estrogen-progestin)
- Diet
- Smoke

Natural history

Venous hypertension → stasis

Capillary hypertension →

Acidosis release and accumulation of biogenic amines (serotonin and histamine) and plasma kinins (bradykinin) with vasodilating action and vasopermeabilizing action

→ edema

Hygienic and prophylactic rules

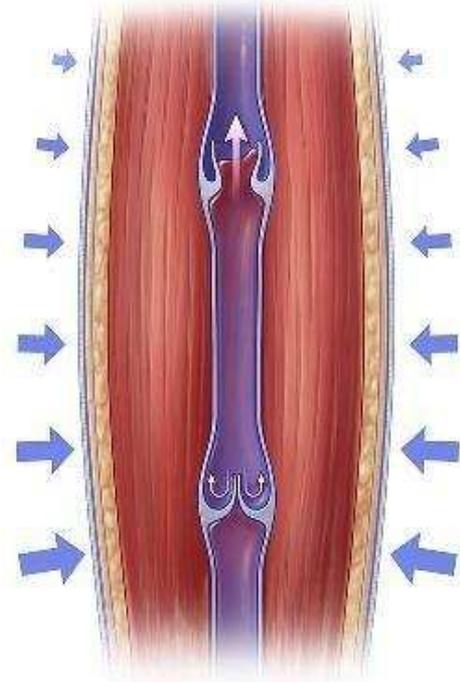
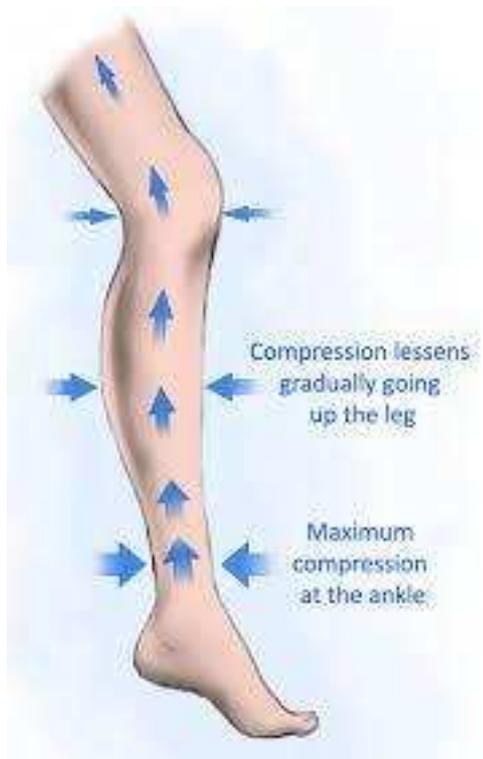
- Practicing some regular "soft" physical activity: swimming, cycling and exercise bikes.
- Avoid prolonged orthostatic immobility
- Avoiding overweight
- Avoid too tight clothing
- During the night to keep the legs slightly raised with respect to the heart
- Do not take baths or showers with very hot water
- Avoid all direct sources of heat in the legs (sun, stoves, radiators)
- Do not wear shoes flat or with high heels



Compression therapy



- Elastic stockings
 - Elastic bandages
 - Elastic-adhesive bandages
- It exerts external compression on the veins, enhancing the activity of the calf muscle pump
 - It increases the interstitial pressure, opposing the increased venous and capillary pressure
 - Active drainage through the lymphatic

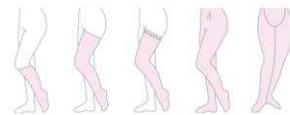




LADY GLORIA 18
18-20 mmHg **Maglia a Rete** - Taglie 1-5

PUNTA CHIUSA

PUNTA APERTA

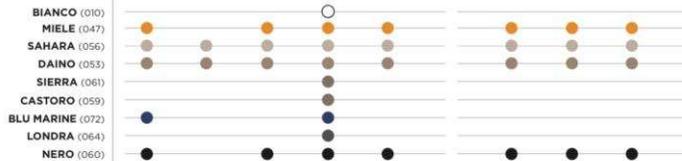


AD AG AGH AT* ATM

AD AGH AT

Grip top

Grip top



* Modello AT corpetto con tassello calibrato in tutte le taglie.

MAGLIA RETE



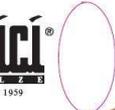
70 den - 12/15 mmHg
140 den - 18/20 mmHg

MISURA	1°	2**	3**	4**	5**
Piede	35/36	37/38	38/39	39/40	40/41
Caviglia	18/20	21/23	23/26	26/29	+ di 29
Taglia	38/40	42/44	44/46	46/48	50/52
Altezza	136/155	147/163	150/173	160/183	163/183

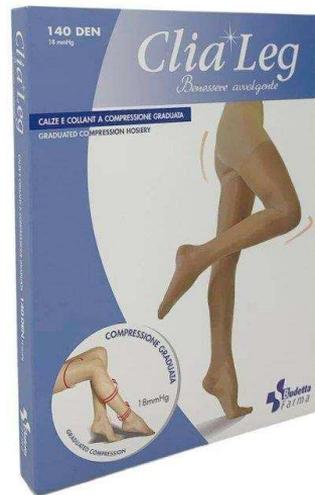
Le misure della caviglia e dell'altezza sono in cm



SALUTE + BENES



Colant 70 den support medio, elasticizzato, velato, maglia a rete.
Consigliato per prevenire problemi di pesantezza e di gonfiore alle gambe.
11/14 mmHg
15/19 hPa



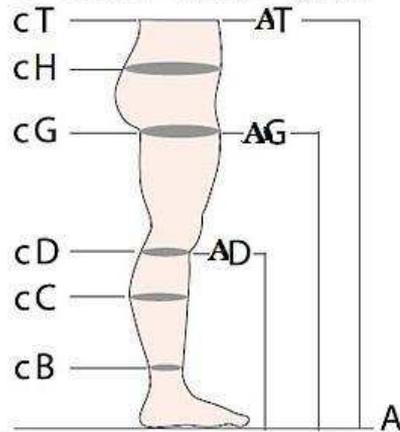
ITALIAN LEGWEAR
a cura di L'ESCLUSIVA
1105796-1

Punti riferimento misure

A = base / B = caviglia (sopra il malleolo)

C = polpaccio / D = sotto ginocchio

G = coscia / H = bacino / T = giro vita



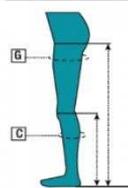
C = circonferenza - ℓ = lunghezza

c T	giro vita
c H	punto più largo del bacino
c G	5 cm sotto l'inguine
c D	3 cm sotto la piega posteriore del ginocchio (fossa poplitea)
c C	a metà polpaccio
c B	caviglia sopra al malleolo (nella zona più stretta)
AT	dalla base del tallone A fino a c T
AD	dalla base del tallone A fino a c D **
AG	dalla base del tallone A fino a c G ***

** ℓD REGULAR: fino a 39 cm / ℓD LONG: oltre 39 cm
 *** ℓG REGULAR: fino a 72 cm / ℓG LONG: oltre 72 cm

TABELLA IDENTIFICAZIONE TAGLIE CALZA COSCIA

CIRCONFERENZA G COSCIA	CIRCONFERENZA C POLPACCIO	LUNGHEZZA GAMBA (CM)	TAGLIA	CODICE
INFERIORE A 63 CM	FINO A 31 CM	FINO A 74	S-SHT	00041
		DA 74 A 80	S-REG	00051
		DA 80 IN POI	S-LNG	00061
	DA 31 A 36 CM	FINO A 74	M-SHT	00042
		DA 74 A 80	M-REG	00052
		DA 80 IN POI	M-LNG	00062
DA 63 A 81 CM	SUP. A 38 CM	FINO A 74	L-SHT	00043
		DA 74 A 80	L-REG	00053
		DA 80 IN POI	L-LNG	00063
		FINO A 72 SUP. A 72	XL-REG XL-LNG	00054 00064



- Misurare la circonferenza della coscia nel punto G.
- Se la misura è inferiore a 63 cm selezionare le taglie S - M - L.
- Se la misura è compresa fra 63 cm e 81 cm si consiglia di utilizzare la taglia XL nei modelli calza coscia e monocollant con cintura.
- Misurare la circonferenza del polpaccio nel punto C per determinare la taglia finale.
- Misurare la distanza del tallone all'inguine, per determinare la lunghezza.

Tabella misure circonferenze

MISURE STANDARD	I	II	III	IV	V	VI	VII
CEN CALZA AUTOREGOLANTE	MORFALLE 43 - 48	45 - 52	49 - 56	53 - 60	56 - 64	60 - 68	64 - 72
	PLUS 49 - 57	53 - 62	57 - 67	61 - 72	65 - 77	69 - 81	73 - 85
	g 43 - 57	45 - 61	49 - 67	53 - 72	56 - 77	60 - 81	64 - 85
	f 39 - 52	41 - 56	44 - 60	47 - 65	50 - 69	53 - 73	57 - 78
	e 30 - 37	33 - 40	35 - 43	37 - 45	39 - 48	41 - 51	42 - 53
	d 27 - 33	29 - 36	32 - 39	34 - 42	36 - 45	38 - 48	40 - 50
	c 28 - 34	30 - 37	33 - 40	35 - 43	37 - 46	39 - 49	41 - 51
	h1 23 - 27	24 - 29	26 - 32	29 - 35	31 - 37	33 - 39	35 - 41
	b 18 - 20	20 - 22	22 - 24	24 - 26	26 - 28	28 - 30	30 - 32
	h 26 - 31	28 - 33	29 - 35	31 - 37	32 - 38	33 - 40	34 - 42
	a 17 - 22	19 - 24	21 - 26	23 - 29	25 - 32	27 - 34	28 - 35

Punto di misura circonferenza	g	f	e	d	c	h1	b	h	a
Collanti / Monocollanti / Calza coscia	Lunghezza gamba A-G: lungo oltre 71 cm.								
	Lunghezza gamba A-G: corto fino a 71 cm.								
A-D Gambaletto	Lunghezza gamba A-D: lungo oltre 38 cm.								
	Lunghezza gamba A-D: lungo fino a 38 cm.								
	A	G	lunghezza						
	a	B	Circonferenza						

CIRCONFERENZE			
SMALL	MEDIUM	LARGE	SUPER EXTRA LARGE
cm. 43-50	cm. 50-56	cm. 56-64	oltre 64 cm.
cm. 28-34	cm. 34-40	cm. 40-46	oltre 46 cm.
cm. 19-22	cm. 22-25	cm. 25-28	oltre 28 cm.

(Solo modello lungo)

LUNGHEZZE		
— CORTO fascia colorata bassa per statura piccola (1,50 Mt. circa)		AG corto fino a 80 cm.
— MEDIO fascia colorata media per statura media (1,70 Mt. circa)		AG medio 60 - 70 cm.
— LUNGO fascia colorata alta per statura alta (1,80 Mt. circa)		AG lungo oltre 72 cm.

La calza elastica **terapeutica** è fabbricata con particolari telai ed è costituita da una maglia elastica entro cui scorre un filo di caucciù naturale o sintetico. Deve determinare una pressione progressiva maggiore alla caviglia che decresce progressivamente. È determinata in “millimetri di Mercurio” (mmHg) come la pressione del sangue o quella atmosferica.

La calza elastica di sostegno (**preventiva**) presenta solo la maglia elastica senza il filo di trama, per cui non è certa la pressione determinata in ogni punto. In ogni caso la pressione non supera i 18 mmHg alla caviglia (punto di determinazione della misura in ogni caso).

Calza elastica in genere è quella la cui pressione è determinata dal peso del filo utilizzato il Denar o Denaro. In sostanza un denar è il peso in grammi di 9000 metri di filo. Quindi non si misura una pressione ma un peso. Di conseguenza l'attendibilità è molto variabile in relazione al manufatto ecco perché spesso a parità di Denari non esiste la stessa compressione.

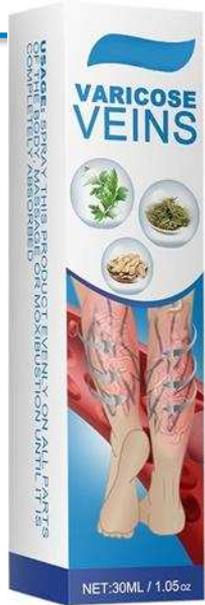
Calza **antitrombo** è una calza terapeutica costruita con modalità tali da renderla tollerabile a riposo. Pressione alla caviglia massima di 18 mmHg e alla coscia di 8mmHg. Non è adeguata ad una deambulazione in un paziente post chirurgico, è utile in un paziente allettato.

Pharmacological therapy

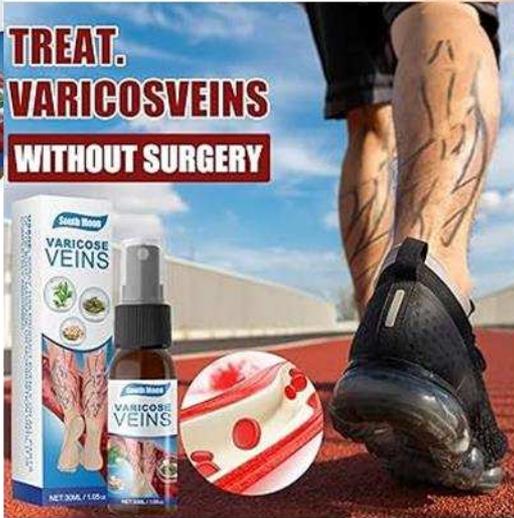
- Increases venous tone, reduce venous stasis
- Restores normal capillary permeability, reducing, standing, the passage of macromolecules in the peri-capillary space, responsible for edema

- Bioflavonoids
- Centella asiatica
- Diosmin
- Extracts of blueberry
- Red vine extracts





Treat WITHOUT Surgery



TREAT. VARICOSVEINS WITHOUT SURGERY

Safety Mildness

Great for all skin types, Moisturizes your skin while helping aid in circulation



Before



After



Varicose Vein Spray

- ✓ Minimize Varicose Veins and Spider Veins
- ✓ Relieve Swelling and Pain
- ✓ Improve Blood Circulation

Net.30ml



Prima del trattamento con i prodotti Livariz



Dopo il trattamento con i prodotti Livariz



Arrossamento della pelle: le aree di pelle arrossata, in particolare intorno alle caviglie e ai polpacci, possono indicare un'inflammatione legata alla stasi venosa.

Prurito: questo è spesso il primo sintomo notato dai pazienti. Il prurito, talvolta intenso, è causato dall'irritazione e dall'inflammatione della pelle.

Pelle **secca e desquamata**: la pelle può diventare secca e desquamata, simile a piccole squame.

Ispessimento della pelle: con il tempo, la pelle può ispessirsi e indurirsi, un fenomeno noto come lipodermatosclerosi.

Fuoriuscita o **trasudazione**: Nei casi più gravi, la pelle può trasudare e formare croste.

Dolore: il dolore può accompagnare gli altri sintomi, soprattutto durante i movimenti.

Vene varicose: vene visibilmente dilatate e tortuose sono spesso associate all'eczema varicoso.

Cambiamento del **colore** della pelle: si può osservare una pigmentazione marrone o una colorazione rossastra, dovuta al sangue che fuoriesce dalle vene interessate e si riversa sulla pelle.

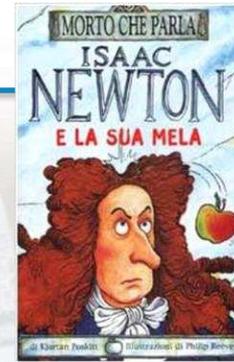


The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease

Ricardo Castro-Ferreira,^{1,2} Rita Cardoso,¹ Adelino Leite-Moreira,¹ and Armando Mansilha,²
Porto, Portugal

Chronic venous disease is a potentially prevalent and debilitating condition affecting millions of individuals, mostly in Western world. Predisposing genetic and environmental factors contribute to its development. However, the main etiology remains to be elucidated. An extensive literature search was conducted in Medline using the following key words algorithm: ("Chronic venous disease" OR "Chronic venous insufficiency" OR "varicose veins") AND ("endothelial dysfunction" OR "inflammation"). Besides being a multifactorial disease, it is now recognized that the hallmark of chronic venous disease pathophysiology likely remains in inflammation, possibly triggered by sustained venous hypertension and valvular incompetence. Shear stress changes are directly sensed by endothelial cells, leading to its activation and subsequent recruitment of leukocytes and release of proinflammatory agents. Dysfunctional endothelium has a pivotal role perpetuating the inflammatory cascade, with consequent pathological venous changes and chronic venous disease worsening. Endothelial dysfunction may be the central player in the link between varicose veins and deep vein thrombosis. In this article, we aim to analyze the crucial role of endothelial activation in the persistent inflammatory cycle that characterizes chronic venous disease.

Given that VVs do not always develop in a descending direction, one may argue that antegrade VV progression are more likely caused by changes in the vein wall that lead to valve dysfunction.²⁸





Review

Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review

Davide Costa ^{1,2}, Michele Andreucci ³, Nicola Ielapi ⁴, Giuseppe Filiberto Serraino ⁵,
Pasquale Mastroroberto ⁵, Umberto Marcello Bracale ⁶ and Raffaele Serra ^{2,7,*}

Endothelial dysfunction is druggable and can respond to some pharmacological treatments such as the use of sulodexide or mesoglycan, which have pleiotropic effects on the vascular system including anti-inflammatory, endothelial protective, and vasoregulatory effects [103–105]. In this regard, a study showed a preventive effect on varicose vein development after MCP-1 expression suppression [106]. Moreover, there are also some clinical studies that confirmed MCP-1 serum concentration changes after venous invasive procedures and also after venoactive drug treatment, and this may account for its role as an effective biomarker in CVD clinical management [107–110].

Original Paper

Smooth muscle cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. An *in situ* study

Cécile Badier-Commander¹*, Anne Couvelard², Dominique Henin², Tony Verbeuren³, Jean-Baptiste Michel¹ and Marie-Paule Jacob¹

¹INSERM U460, UFR X, Bichat, 16 Rue H. Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France

²Service d'Anatomie Pathologique, CHU Bichat Claude Bernard, 46 Rue H. Huchard, 75018 Paris, France

³Institut de Recherches Servier, 11 Rue des Moulineaux, 92150 Suresnes, France

* Correspondence to:

Cécile Badier-Commander,

INSERM U460, 16 Rue H.

Huchard, 75870 Paris Cedex 18,

France.

E-mail: U460@bichat.inserm.fr

Abstract

The exact aetiology and pathophysiology of varicose disorders remain unclear. The aim of the present work was to study, *in situ*, the morphology and composition of cellular and matrix components in varicose veins compared with control veins and to identify factors that could contribute to varicose remodelling. A combined histological, immunohistochemical, and biochemical approach was used. Longitudinal sections of varicose ($n=12$) and control veins ($n=9$) were studied to assess the organization, structure, and phenotype of smooth muscle cells; the localization of microvascular endothelial cells; the distribution of connective tissue proteins; and the localization of cytokines. These cytokines were further quantified by ELISA. Considerable heterogeneity of the varicose vein wall was observed, with a succession of hypertrophic and atrophic segments, presenting severe disorganization of the medial layer and numerous areas of intimal thickening. In hypertrophic portions, medial smooth muscle cells showed marked alterations suggesting modulation from a contractile to a proliferative and synthetic phenotype; furthermore, the number of vasa vasorum was increased. In contrast, in atrophic portions, both cellular and matrix components were decreased. TGF β 1 ($p \leq 0.005$) and bFGF ($p \leq 0.001$) were increased and VEGF was not significantly modified in varicose veins when the results were expressed per mg of DNA. These results show that phenotypic modulation of smooth muscle cells, altered extracellular matrix metabolism, and angiogenesis are the main mechanisms contributing to the morphological and functional modifications of varicose remodelling. The increased expression of bFGF and TGF β 1 by varicose vein cells may play a pivotal role in the hypertrophy of the venous wall, but the exact mechanism leading to aneurysmal dilatations remains to be elucidated. Copyright © 2001 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords: human; varicose veins; immunohistochemistry; smooth muscle cells; growth factors

Received: 1 May 2000

Revised: 5 September 2000

Accepted: 26 September 2000

Published online:

26 January 2001

- Analisi strutturale + immuno di vena varicosa vs controllo
- Confronto organizzazione, struttura, fenotipo delle cellule muscolari lisce
- Localizzazione delle cellule endoteliali dei microvasi
- Distribuzione del tessuto connettivo
- Localizzazione e quantificazione delle citochine
- Parete venosa eterogenea se varicosa
- Ispessimento segmentario della tonaca media alternato a zone ipotrofiche
- Nelle zone ipertrofiche, proliferazione delle CML ; aumento della neoangiogenesi
- Non incrementi del VEGF
- Modulazione fenotipica delle CML, alterazione del metabolismo della matrice extracellulare e neoangiogenesi sono responsabili del rimodellamento strutturale venoso per varici



Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis

Angelo A. Bignamini · Jiří Matuška

Received: December 20, 2019 / Published online: January 27, 2020
© The Author(s) 2020

ABSTRACT

Introduction: Chronic venous disease (CVD) is a common condition associated with valvular dysfunction, venous hypertension and endothelial inflammation. Sulodexide facilitates the healing of venous ulcers and is frequently used in patients with CVD without ulcer. This review assessed the efficacy and safety of sulodexide for treatment of signs and symptoms of lower extremity CVD.

Methods: We searched MEDLINE, EMBASE, CINAHL and AMED as well as the Cochrane Central Register of Controlled Trials and the World Health Organisation (WHO) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. We also manually searched potentially relevant journals, conference proceedings and journal supplements. Any study monitoring

any effect of sulodexide in patients with CVD at any stage of the disease, classified or non-classified, was considered. Treatment effects were estimated using standardised mean differences (SMDs), mean differences (MDs) and risk ratios (RRs), as appropriate. We calculated 95% confidence intervals (CIs) and heterogeneity (I^2 , tau and I^2).

Results: The search found 64 studies, but only 23 provided data on 7153 participants (mean age 55 years; 68% female). The 13 studies providing extractable quantitative information included 1901 participants (mean age 55.2 years; 65% female). Sulodexide decreased the intensity of pain, cramps, heaviness, oedema and total symptom score and reduced inflammatory mediators in patients with CVD. The risk of adverse events (AEs) was not different between sulodexide and placebo or heparan sulphate (RR 1.31, 95% CI 0.74–2.32; $I^2 = 0\%$; 270 participants). The overall risk of AEs with sulodexide was low: 3% (95% CI 1–4%) estimated from 3656 participants.

Conclusion: Sulodexide was found to have a beneficial venoactive effect on the major signs and symptoms of CVD such as pain, cramps, heaviness and oedema without increasing the risk of AEs. It is also likely to exert a systemic effect on the course of CVD by interfering with inflammatory chemokines.

Keywords: Chronic venous disease; Efficacy; Meta-analysis; Safety; Sulodexide

Enhanced Digital Features To view enhanced digital features for this article go to <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11590920>.

A. A. Bignamini (✉)
Department of Pharmaceutical Sciences, School of Specialisation in Hospital Pharmacy, University of Milan, Milano, Italy
e-mail: angelo@aabignamini.it

J. Matuška
Angiologická Ambulance, Hodonín, Czech Republic

Vascular Medicine

OPEN

Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism

The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Giuseppe M. Andreozzi, MD; Angelo A. Bignamini, PhD; Giovanni Davi, MD;

Gualtiero Palareti, MD; Jiří Matuška, MD; Martin Holý, MD;

Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel, MD; Andrej Džupina, MD; German Y. Sokurenko, MD;

Yury P. Didenko, MD; Laurentia D. Andrei, MD; Gianfranco Lessiani, MD; Adriana Visonà, MD;

on behalf of the SURVET Study Investigators*

Background—Patients with a first episode of unprovoked venous thromboembolism have a high risk of recurrence after discontinuation of anticoagulant therapy. Extending anticoagulation reduces the risk of recurrence but is associated with increased bleeding. Sulodexide, a glycosaminoglycan, exerts antithrombotic and profibrinolytic actions with a low bleeding risk when administered orally, but its benefit for preventing recurrent venous thromboembolism is not well known.

Methods and Results—In this multicenter, double-blind study, 615 patients with first-ever unprovoked venous thromboembolism who had completed 3 to 12 months of oral anticoagulant treatment were randomly assigned to sulodexide 500 lipasemic units twice daily or placebo for 2 years, in addition to elastic stockings. The primary efficacy outcome was recurrence of venous thromboembolism. Major or clinically relevant bleeding was the primary safety outcome. Venous thromboembolism recurred in 15 of the 307 patients who received sulodexide and in 30 of the 308 patients who received placebo (hazard ratio, 0.49; 95% confidence interval [CI], 0.27–0.92; $P=0.02$). The analysis in which lost to follow-up was assigned to failure yielded a risk ratio among treated versus control subjects of 0.54 (95% confidence interval, 0.35–0.85; $P=0.009$). No major bleeding episodes occurred; 2 patients in each treatment group had a clinically relevant bleeding episode. Adverse events were similar in the 2 groups.

Conclusion—Sulodexide given after discontinuation of anticoagulant treatment reduced the risk of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism, with no apparent increase of bleeding risk.

Clinical Trial Registration—URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. Identifier: EudraCT number 2009-016923-77.

(*Circulation*. 2015;132:1891–1897. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930.)

Key Words: glycosaminoglycans ■ randomized controlled trial ■ recurrence ■ venous thromboembolism

Review Article

Mesoglycan: Clinical Evidences for Use in Vascular Diseases

**Antonella Tufano, Claudia Arturo, Ernesto Cimino, Matteo Nicola Dario Di Minno,
Mirko Di Capua, Anna Maria Cerbone, and Giovanni Di Minno**

*Regional Reference Centre for Coagulation Disorders, Department of Clinical and Experimental Medicine,
AOU "Federico II" Naples 80131, Italy*

Correspondence should be addressed to Antonella Tufano, atufano@unina.it

Received 1 March 2010; Revised 4 June 2010; Accepted 12 July 2010

Academic Editor: Alun H. Davies

Copyright © 2010 Antonella Tufano et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Vascular glycosaminoglycans (GAG) are essential components of the endothelium and vessel wall and have been shown to be involved in several biologic functions. Mesoglycan, a natural GAG preparation, is a polysaccharide complex rich in sulphur radicals with strong negative electric charge. It is extracted from porcine intestinal mucosa and is composed of heparan sulfate, dermatan sulfate, electrophoretically slow-moving heparin, and variable and minimal quantities of chondroitin sulfate. Data on antithrombotic and profibrinolytic activities of the drug show that mesoglycan, although not indicated in the treatment of acute arterial or venous thrombosis because of the low antithrombotic effect, may be useful in the management of vascular diseases, when combined with antithrombotics in the case of disease of cerebral vasculature, and with antithrombotics and vasodilator drugs in the case of chronic peripheral arterial disease. The protective effect of mesoglycan in patients with venous thrombosis and the absence of side effects, support the use of GAG in patients with chronic venous insufficiency and persistent venous ulcers, in association with compression therapy (zinc bandages, multiple layer bandages, etc.), elastic compression stockings, and local care, and in the prevention of recurrences in patients with previous DVT following the standard course of oral anticoagulation treatment.

A Placebo-controlled, Double-blind Study of Mesoglycan in the Treatment of Chronic Venous Ulcers

E. Arosio*¹, G. Ferrari², L. Santoro², F. Gianese² and S. Coccheri³ for the Mesoglycan Venous Insufficiency Group

¹Division of Vascular Medicine and Rehabilitation, University of Verona, ²Medical Department, Mediolanum Farmaceutici, Milano and ³Chair and Division of Angiology, University of Bologna, Italy

Objectives: to assess the effect of treatment with mesoglycan, a sulphated polysaccharide compound, on the healing of venous ulcers.

Design: randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre trial.

Methods: non-diabetic outpatients with chronic venous insufficiency confirmed by duplex ultrasound, normal ankle/arm pressure index and presence of a leg ulcer were eligible. Patients were randomised to mesoglycan, 30 mg/day intramuscularly for 3 weeks followed by 100 mg/day orally, or matching placebo, as an adjunct to compression therapy and topical wound care. Treatment and observation were continued until complete ulcer healing or for 24 ± 1 weeks. Time to ulcer healing and healing rates were estimated with the Kaplan–Meier method.

Results: One hundred and eighty-three patients were randomised and included in the analysis (92 mesoglycan, 91 placebo). Median ulcer area upon inclusion was 3.6 cm² in the mesoglycan group and 3.9 cm² in the placebo group. The estimated time to heal 75% of the patients was 90 days on mesoglycan versus 136 days on placebo, while the cumulative rate of healing by the end of observation was 97% versus 82%, respectively. The difference in favour of mesoglycan was statistically significant ($p < 0.05$, centre-stratified Cox's model). The relative risk of ulcer healing with mesoglycan was 1.48. The rate of adverse events was 7/92 on mesoglycan and 6/91 on placebo.

Conclusions: treatment with mesoglycan in addition to established venous ulcer therapy resulted in a significantly faster and more frequent ulcer healing, and did not raise any safety concerns.

Key Words: Chronic venous insufficiency; Venous ulcers; Mesoglycan; Randomised clinical trial.

Mesoglycan exerts its fibrinolytic effect through the activation of annexin A2

Raffaella Belvedere¹ | Elva Morretta¹ | Emanuela Pessolano^{1,2} |
Nunzia Novizio¹ | Alessandra Tosco¹ | Amalia Porta¹ | James Whiteford² |
Mauro Perretti² | Amelia Filippelli³ | Maria Chiara Monti¹ | Antonello Petrella¹

¹Department of Pharmacy, University of Salerno, Fisciano (SA), Italy

²The William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK

³Department of Medicine, Surgery, and Dentistry, University of Salerno, Baronissi (SA), Italy

Correspondence

Antonello Petrella, Department of Pharmacy, University of Salerno, Via Giovanni Paolo II, 132, 84084 Fisciano (Salerno), Italy.
Email: apetrella@unisa.it

Funding Information

Altergo Italia Srl, Grant/Award Number: CDS 000463; Università degli Studi di Salerno, Grant/Award Numbers: FARB 2018, 2019

Abstract

Mesoglycan is a drug based on a mixture of glycosaminoglycans mainly used for the treatment of blood vessel diseases acting as antithrombotic and profibrinolytic drugs. Besides the numerous clinical studies, there is no information about its function on the fibrinolytic cascade. Here, we have elucidated the mechanism of action by which mesoglycan induces the activation of plasmin from endothelial cells. Surprisingly, by a proteomic analysis, we found that, following mesoglycan treatment, these cells show a notable amount of annexin A2 (ANXA2) at the plasma membrane. This protein has been widely associated with fibrinolysis and appears able to move to the membrane when phosphorylated. In our model, this translocation has proven to enhance cell migration, invasion, and angiogenesis. Furthermore, the interaction of mesoglycan with syndecan 4 (SDC4), a coreceptor belonging to the class of heparan sulfate proteoglycans, represents the upstream event of the ANXA2 behavior. Indeed, the activation of SDC4 triggers the motility of endothelial cells culminating in angiogenesis. Interestingly, mesoglycan can induce the release of plasmin in endothelial cell supernatants only in the presence of ANXA2. This evaluation suggests that mesoglycan triggers the formation of a chain mechanism starting from the activation of SDC4, and the related cascade of events, including src complex and PKC α activation, promoting the phosphorylation of ANXA2 and its translocation to plasma membrane. This indicates a connection among mesoglycan, SDC4 (PKC α -src), and ANXA2 which, in turn, links the tissue plasminogen activator bringing it closer to plasminogen. This latter is so cleaved to release the plasmin and degrade fibrin sleeves.

KEYWORDS

annexin A2, endothelial cells, fibrinolysis, mesoglycan, syndecan 4

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine



ELS

Refi
a m

Tere:
Ange

^a Istituti
^b Unit of
^c Math 1
^d Compun
^e Istituti
^f Carholi

Regarding statement 19 in choice of venoactive drugs, it was held that agents that act on the pathogenetic mechanisms of CVD should be preferred. In this light, mesoglycan, a natural glycosaminoglycan preparation, was mentioned as a preferred agent attenuates proliferation of vascular smooth muscle cells through activation of AMP-activated protein kinase and mTOR [74]. Another potential benefit of mesoglycan is that the compound has been shown to decrease capillary permeability, enhancing systemic fibrinolysis and preventing clinical formation of venous thrombus [75]. As such, mesoglycan may have beneficial effects on vascular proliferative disorders. In CVD, mesoglycan has shown benefit improving in microvascular function after 3 months of treatment in C1-C4 women [76]. In a randomised clinical trial vs pla-

Pharmacological therapy.
Consensus was reached on all 3 statements in the subarea on pharmacological treatments. For statement 18, best pharmacological treatment in symptomatic C0-C1 patients was held to be drugs with anti-inflammatory and endothelial repair activity. Indeed, drugs can attenuate various elements of the inflammatory cascade, particularly leukocyte-endothelium interactions which are fundamental in many aspects of the disease, should be preferred whenever possible [71]. Biochemical, immunohistochemical and functional studies have all indicated that the vein wall and valve are involved in the primary events leading to venous disease [72]. Inflammatory cells have a central role in the pathophysiology of CVD and venous leg ulcers. In addition, considering the pathogenesis of CVD, and in particular the relationship between haemodynamics, venous hypertension and inflammation, an increase in venous pressure with consequent alteration of shear stress can modify the valve walls, thereby favouring venous reflux and inducing a state of chronic inflammation [72,73]. The experts agreed that it is important to intervene on these mechanisms, especially in the in-
ated that the increase in
: the activation of MMP,
nooth muscle cells [72].
its in CVD with an en-

ctive drugs, it was held
nisms of CVD should be
glycosaminoglycan pre-
tenuates proliferation of
tion of AMP-activated
al benefit of mesoglycan
:rease capillary perme-
venting clinical forma-
can may have beneficial
CVD, mesoglycan has
action after 3 months of
ed clinical trial vs pla-
therapy, mesoglycan was
frequent ulcer healing,
idence would appear to
: effect in patients with
its with chronic venous
association with com-
kings [78]. As already
rolled METRO study
can is being studied in

secondary prevention of superficial venous thrombosis.
In the last statement in this subarea (#20), the experts fully agreed that the evidence for use of dietary integrators is insufficient. In this regard, antioxidants were mentioned as some data has shown encouraging results in treatment of CVD and VTS, although there is little solid



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejphar



Immunopharmacology and inflammation

Gene expression profiling reveals novel protective effects of Aminaphtone on ECV304 endothelial cells



Giulia Salazar^{a,*}, Chiara Bellocchi^a, Katia Todoerti^b, Federica Saporiti^c, Luca Piacentini^c, Raffaella Scorza^a, Gualtiero I. Colombo^c

^a Referral Centre for Systemic Autoimmune Diseases, University of Milan and Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

^b Laboratory of Preclinical and Translational Research, IRCCS-CROB, Referral Cancer Centre of Basilicata, Rionero in Vulture, Italy

^c Laboratory of Immunology and Functional Genomics, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milan, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 June 2015

Received in revised form

7 April 2016

Accepted 11 April 2016

Available online 12 April 2016

Keywords:

Endothelial cells

Endothelin-1

Gene expression profiling

Cytokines

Inflammation

Chemical compounds studied in this article:

Aminaphtone (PubChem CID: 84621)

ABSTRACT

Aminaphtone, a drug used in the treatment of chronic venous insufficiency (CVI), showed a remarkable role in the modulation of several vasoactive factors, like endothelin-1 and adhesion molecules. We analysed *in vitro* the effects of Aminaphtone on whole-genome gene expression and production of different inflammatory proteins. ECV-304 endothelial cells were stimulated with IL-1 β 100 U/ml in the presence or absence of Aminaphtone 6 μ g/ml. Gene expression profiles were compared at 1, 3, and 6 h after stimulation by microarray. Supernatants of ECV-304 cultures were analysed at 3, 6, 12, and 24 h by multiplex ELISA for production of several cytokine and chemokines. Microarrays showed a significant down-regulation at all times of a wide range of inflammatory genes. Aminaphtone appeared also able to modulate the regulation of immune response process (down-regulating cytokine biosynthesis, transcripts involved in lymphocyte differentiation and cell proliferation, and cytokine-cytokine receptor interaction) and to regulate genes engaged in homeostasis, secretion, body fluid levels, response to hypoxia, cell division, and cell-to-cell communication and signalling. Results were confirmed and extended analysing the secretome, which showed significant reduction of the release of 14 cytokines and chemokines. These effects are predicted to be mediated by interaction with different transcription factors.

Aminaphtone was able to modulate the expression of inflammatory molecules relevant to the pathogenesis of several conditions in which the endothelial dysfunction is the main player and early event, like scleroderma, lung fibrosis, or atherosclerosis.

© 2016 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Data in Brief

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dib



Data Article

Time-course gene expression data on the transcriptional effects of Aminaphtone on ECV304 endothelial cells



Giulia Salazar^a, Chiara Bellocchi^a, Katia Todoerti^b,
Federica Saporiti^c, Luca Piacentini^c, Raffaella Scorza^a,
Gualtiero I. Colombo^{c,*}

^a Referral Centre for Systemic Autoimmune Diseases, University of Milan and Fondazione IRCCS Ca' Granda

Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

^b Laboratory of Preclinical and Translational Research, IRCCS-CROB, Referral Cancer Centre of Basilicata,
Rionero in Vulture, Italy

^c Laboratory of Immunology and Functional Genomics, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 May 2016

Received in revised form

20 June 2016

Accepted 27 June 2016

Available online 2 July 2016

Chemical compound studied in this article:
Aminaphtone (PubChem CID: 84621)

Keywords:

Endothelial cells

Transcriptome

Inflammation

Vasoactive drug

ABSTRACT

We previously showed that Aminaphtone, a drug used in the treatment of chronic venous insufficiency, modulates several vasoactive factors, such as endothelin-1 and adhesion molecules. Here, we provide data of time-course experiments about the effects of Aminaphtone on gene expression at the genome-wide level in human endothelial cells undergoing cytokine stimulation *in vitro*. ECV-304 endothelial cells were incubated with interleukin-1 β (IL-1 β) in the presence or absence of Aminaphtone for 1, 3, and 6 h. Gene expression profiles were analyzed by microarray. This article contains complete data on the genes significantly modulated by the drug over time. The data are supplemental to our original research article reporting detailed analysis of the actions of Aminaphtone on IL-1 β stimulated endothelial cells at the molecular level. "Gene expression profiling reveals novel protective effects of Aminaphtone on ECV304 endothelial cells" (Salazar et al., 2016) [1].

© 2016 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Prevention of Excessive Endothelin-1 Release in Sclerotherapy: In Vitro and In Vivo Studies

ALESSANDRO FRULLINI, MD,* ELEONORA DA POZZO, PHARMB, CLINCHEM, PhD,†
FRANCESCA FELICE, SCB, PhD,‡ SILVIA BURCHIELLI, SCB,§ CLAUDIA MARTINI, PHARMSC,†
AND ROSSELLA DI STEFANO, MD‡

BACKGROUND The foam sclerotherapy technique has become one of the most commonly used treatments for superficial venous insufficiency. Despite excellent results, few visual/neurologic disturbances have been recently reported; their pathogenesis is still debated but a correlation with endothelin-1 (ET-1) release from the treated vein has been proposed.

OBJECTIVE The purpose of this work was to evaluate the ET-1 release after sclerotherapy and to investigate the effects of the anti-endothelin drug aminaphtone.

METHODS AND MATERIALS As in vitro sclerotherapy model, an endothelial cell culture, mimicking vascular endothelium, was pretreated with aminaphtone and exposed to detergents. Cell survival and ET-1 release were measured. In in vivo experiments, 45 rats, fed with different aminaphtone-rich diets, were subjected to sclerotherapy, and the systemic ET-1 was measured.

RESULTS Aminaphtone cell exposure caused a statistically significant reduction in ET-1 release, both before and after in vitro sclerotherapy. Rats fed with aminaphtone showed a trend toward reduced mortality and a significant decrease of ET-1 release after sclerotherapy.

CONCLUSION This is the first study in which an anti-endothelin agent was able to cause a significant reduction of ET-1 release during sclerotherapy. Although clinical studies are required, these findings might advocate the use of anti-endothelin agents in prophylaxis of neurologic or visual disturbances after sclerotherapy.

The authors have indicated no significant interest with commercial supporters.

FOCUS ON : FLEBOLOGIA

Le terapie mediche per la flebostasi e per il **rischio di evoluzioni flebotrombotiche**

Ruggiero CURCI

Direttore UOC di chirurgia vascolare ed endovascolare

ASST Lodi

Ospedale Maggiore

Eparine e chirurgia vascolare

Paziente arterioso e venoso

profilassi antitrombotica pre e postoperatoria

trattamento della trombosi venosa

Prevenzione della trombosi intraoperatoria

Prevenzione dell'iperplasia neointimale

Prosecuzione di cura per altra patologia in soggetti già scoagulati e candidati a intervento chirurgico

Impiego nel paziente arteriopatico

L'arteriopatia aterosclerotica è patologia polidistrettuale.

L'esistenza di uno stato infiammatorio è responsabile principale dell'attività della placca e della trombosi.

Cassar K et al.

Markers of Coagulation Activation, Endothelial stimulation and Inflammation in Patients with Peripheral arterial disease.

Eur J Vasc Endovasc Surg, 2005



Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare
 Italian Society for Angiology and Vascular Medicine

**MODELLO DI PERCORSO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO
 PER LA TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE**

G Milio, GM Andreozzi, PL Antignani, E Arosio, G Arpaia, B Crescenzi, M Di Salvo, B. Gossetti,
 G Marcucci, a nome del Gruppo di Lavoro con Metis-FIMG, SICVE, SIDV, SIMG, Siset



Tabella 3. Classificazione delle TVS

	TVS SU VENA VARICOSA	Sede	Fattori predisponenti	Fattori scatenanti
		Grande safena, più raramente piccola safena o collaterali	Alterazioni strutturali endoteliali Alterazioni dell'assetto emodinamico	Traumi, microtraumi, infezioni
T V S	TVS SU VENA SANA	Sede	Fattori determinanti	
		Qualsiasi vena superficiale	Alterazioni della bilancia coagulativa e fibrinolitica Trombofilie congenite	TVS GRAVIDICHE
				TVS DA CONTRACCETTIVI
			Alterazioni strutturali o microstrutturali endoteliali	TVS PARANEOPLASTICHE (*)
				TVS DI BURGER (*)
				TVS DI BEÇHET
TVS DI MONDOR				
(*) TVS rivelatrici				
ALTRE (su vena sana o varicosa)	Prevalentemente arti inferiori o superiori	Sede	TVS POST-TRAUMATICHE	
		TVS DA USTIONI		
		TVS IATROGENE		
		TVS SETTICHE		

Terapia anticoagulante: una questione di equilibrio ...

Rischi (sicurezza)

Benefici (efficacia)



CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DOCUMENT

Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis ☆

Stavros K. Kakkos ^{a,*,a,i}, Manjit Gohel ^{a,i}, Niels Baekgaard ^a, Rupert Bauersachs ^a, Sergi Bellmunt-Montoya ^a, Stephen A. Black ^a, Arina J. ten Cate-Hoek ^a, Ismail Elalamy ^a, Florian K. Enzmann ^a, George Geroulakos ^a, Anders Gottsäter ^a, Beverley J. Hunt ^a, Armando Mansilha ^a, Andrew N. Nicolaides ^a, Per Morten Sandset ^a, Gerard Stansby ^a

ESVS Guidelines Committee ^b, Gert J. de Borst, Frederico Bastos Gonçalves, Nabil Chakfé, Robert Hinchliffe, Philippe Kolh, Igor Koncar, Jes S. Lindholt, Riikka Tulamo, Christopher P. Twine, Frank Vermassen, Anders Wanhainen

Document reviewers ^c, Marianne G. De Maeseneer, Anthony J. Comerota, Peter Gloviczki, Marieke J.H.A. Kruij, Manuel Monreal, Paolo Prandoni, Melina Vega de Ceniga

Terapia anticoagulante: una questione di
equilibrio ...

Rischi (sicurezza)

Benefici (efficacia)



Paziente flebologico

Prevenzione della trombosi

Trattamento della trombosi

Età

Stato di rischio contingente

Alterazione coagulazione

Assunzione di farmaci

Traumi recenti

LMWE a dosaggio profilattico in rapporto al peso

Terapia anticoagulante: una questione di equilibrio ...

Rischi (sicurezza)



Benefici (efficacia)

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DOCUMENT

Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis[☆]

Stavros K. Kakkos ^{1,2,3}, Manjit Gohel ⁴, Niels Baekgaard ⁵, Rupert Bauersachs ⁶, Sergi Bellmunt-Montoya ⁷, Stephen A. Black ⁸, Arina J. ten Cate-Hoek ⁹, Ismail Elalamy ¹⁰, Florian K. Enzmann ¹¹, George Geroulakos ¹², Anders Gottsäter ¹³, Beverley J. Hunt ¹⁴, Armando Mansilha ¹⁵, Andrew N. Nicolaides ¹⁶, Per Morten Sandset ¹⁷, Gerard Stansby ¹⁸

ESVS Guidelines Committee ¹⁹, Gert J. de Borst, Frederico Bastos Gonçalves, Nabil Chakfé, Robert Hinchliffe, Philippe Kolh, Igor Koncar, Jes S. Lindholt, Riikka Tulamo, Christopher P. Twine, Frank Vermassen, Anders Wanhainen

Document reviewers ²⁰, Marianne G. De Maeseneer, Anthony J. Comerota, Peter Gloviczki, Marieke J.H.A. Kruij, Manuel Monreal, Paolo Prandoni, Melina Vega de Ceniga

Prevenzione primaria

Prima causa

Table 3. Wells score for the prediction of lower extremity deep vein thrombosis²⁶

Clinical characteristic	Score
Active cancer (patient either receiving treatment for cancer within the previous six months or currently receiving palliative treatment)	1
Paralysis, paresis, or recent cast immobilisation of the lower extremities	1
Recently bedridden for ≥ 3 days, or major surgery within the previous 12 weeks requiring general or regional anaesthesia	1
Localised tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Entire leg swelling	1
Calf swelling at least 3 cm larger than on the asymptomatic side (measured 10 cm below tibial tuberosity)	1
Pitting oedema confined to the symptomatic leg	1
Unilateral collateral superficial veins (non-varicose)	1
Previously documented deep vein thrombosis	1
Alternative diagnosis at least as likely as deep vein thrombosis	-2
	Total

* Wells scoring system: -2 to 1 = deep vein thrombosis is unlikely; 2 to 8 = deep vein thrombosis likely. Or, probability for deep vein thrombosis: -2 to 0 = low; 1 to 2 = moderate; 3 to 8 = high.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DOCUMENT

Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis[☆]

Stavros K. Kakkos^{1,2,3}, Manjit Goheal^{4,5}, Niels Baekgaard⁶, Rupert Bauersachs⁷, Sergi Bellmunt-Montoya⁸, Stephen A. Black⁹, Arina J. ten Cate-Hoek¹⁰, Ismail Elalamy¹¹, Florian K. Enzmann¹², George Geroulakos¹³, Anders Gottsäter¹⁴, Beverley J. Hunt¹⁵, Armando Mansilha¹⁶, Andrew N. Nicolaidis¹⁷, Per Morten Sandset¹⁸, Gerard Stansby¹⁹

ESVS Guidelines Committee²⁰, Gert J. de Borst, Frederico Bastos Gonçalves, Nabil Chaiké, Robert Minchcliffe, Philippe Kolh, Igor Koncar, Jes S. Lindholt, Riikka Tulamo, Christopher P. Twine, Frank Vermassen, Anders Wanhalinen

Document reviewers²¹, Marianne G. De Maeseneer, Anthony J. Comerota, Peter Gloviczki, Marieke J.H.A. Kruij, Manuel Monreal, Paolo Prandoni, Melina Vega de Ceniga

Prevenzione primaria

Trombofilie

Table 5. Core hereditary and acquired thrombophilias

Thrombophilia

Hereditary

Antithrombin deficiency

Protein C deficiency

Protein S deficiency

Factor V Leiden

Activated protein C resistance*

Prothrombin G20210A variants

Dysfibrinogenaemia

Factor XIII 34val

Fibrinogen (G) 10034T

A and/or B alleles of the ABO blood group

Prothrombin Yukuhashi (II R596L)

Acquired

Antiphospholipid antibodies on two occasions more than 12 weeks apart. Three assays are performed:

- lupus anticoagulant
- anticardiolipin antibodies
- anti-beta-2 glycoprotein I antibodies

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

Myeloproliferative syndromes with JAK2V617F mutation

Other causes

Haemolytic states, e.g., sickle cell crises

Any inflammatory disease such as infections, e.g., pneumonia, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, systemic lupus erythematosus, Adamantiades-Behçet disease.

Nephrotic syndrome (loss of antithrombin in the urine)

* Not everyone has factor V Leiden.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DOCUMENT

Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis^{2*}

Stavros K. Kakkos^{1,2,3}, Manjit Gohel^{4,5}, Niels Baekgaard⁶, Rupert Bauersachs⁷, Sergi Bellmunt-Montoya⁸, Stephen A. Black⁹, Arina J. ten Cate-Hoek¹⁰, Ismail Elalamy¹¹, Florian K. Exenmann¹², George Geroulakos¹³, Anders Gottlieb¹⁴, Beverley J. Hunt¹⁵, Armando Mansilha¹⁶, Andrew N. Nicolaides¹⁷, Per Morten Sandset¹⁸, Gerard Stansby¹⁹

ESVS Guidelines Committee²⁰, Gert J. de Bont²¹, Frederico Bastos Gonçalves, Nabil Chakfi, Robert Hindcliffe, Philippe Kolb, Igor Koncar, Jes S. Lindholt, Riikka Tulamo, Christopher P. Twine, Frank Vermassen, Anders Wanhalin

Document reviewers²²: Marianne G. De Maesseneer, Anthony J. Comerota, Peter Gloviczki, Marieke J.M.A. Kruij, Manuel Monreal, Paolo Prandoni, Melissa Vega de Ceniga

Prevenzione secondaria

Sospensione terapia

Table 4. Definition of transient or persistent provoked risk factor for deep vein thrombosis. Modified with permission from Kearon *et al.*, 2016⁴⁴

Provoked risk factor

Transient

Major[†] Half the risk of recurrent VTE after stopping anticoagulant therapy (vs. if there was no transient risk factor), when the risk factor occurred up to three months before the VTE

A >10 fold increase in the risk of having a first VTE

Minor[‡] Half the risk of recurrent VTE after stopping anticoagulant therapy (vs. if there was no transient risk factor), when the risk factor occurred up to two months before the VTE

A 3–10 fold increase in the risk of having a first VTE

Persistent[‡]

- Cancer, if:
- has not received potentially curative treatment
 - there is evidence that treatment has not been curative (e.g., recurrent or progressive disease)
 - treatment is ongoing

Ongoing non-malignant condition associated with at least a twofold risk of recurrent VTE after stopping anticoagulant therapy

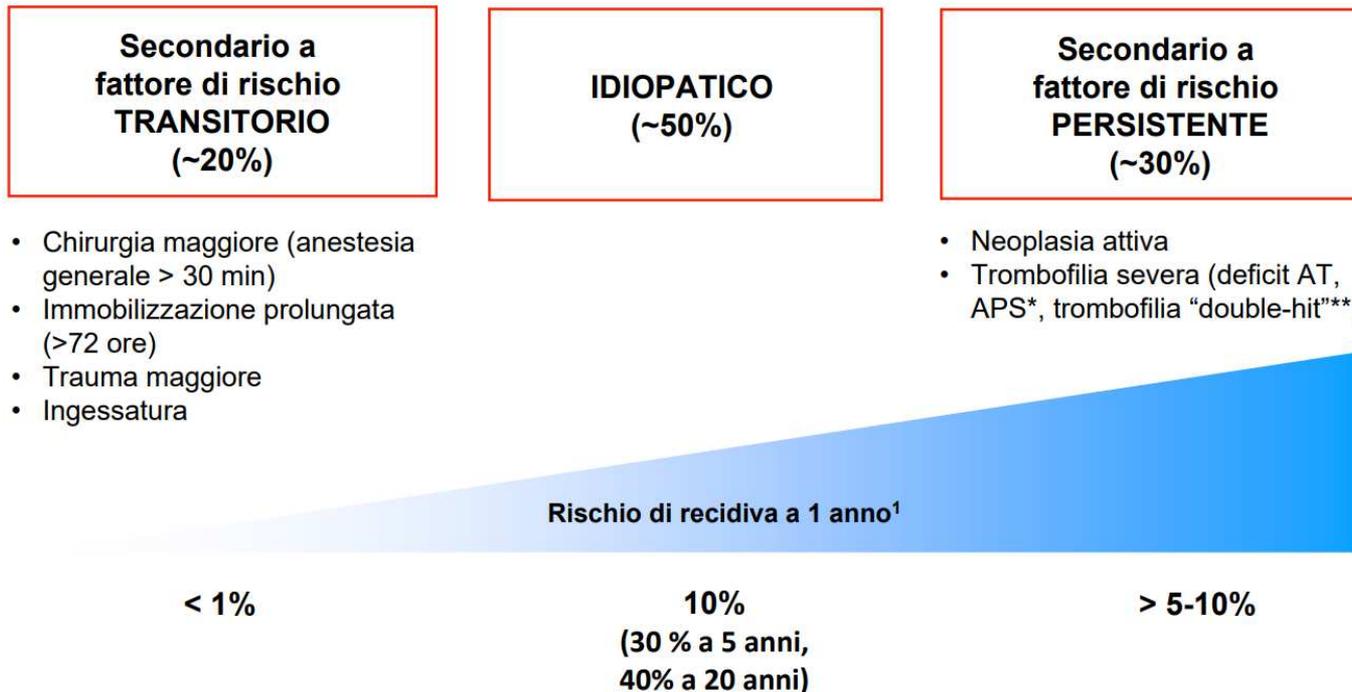
VTE = venous thromboembolism.

* Example: major transient risk factors: surgery with general anaesthesia for > 30 min; acute illness confined to bed in hospital for at least three days; caesarean section; oestrogen therapy; pregnancy or puerperium.

† Example: minor transient risk factors: surgery with general anaesthesia for < 30 min; admission to hospital for < 3 days with an acute illness; confined to bed out of hospital for at least three days with an acute illness; leg injury associated with reduced mobility for at least three days.

‡ Example: persistent risk factor: cancer; inflammatory bowel disease.

Rischio di recidiva in relazione al tipo di evento



*sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi; **presenza di due fattori trombofilici lievi

¹Rodger MA et al, Blood Adv (2018)

Paziente flebologico

Prevenzione della trombosi

Trattamento della trombosi

Stato clinico

Stato ecografico

Tempo di comparsa

LMWE o UFH in pompa

Embricamento con VKH
(anticoagulanti orali)

Trombolisi?

Terapia anticoagulante: una questione di
equilibrio ...



CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DOCUMENT

Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis^{1,2}

Stavros K. Kakkos^{1,3,4}, Manjit Gohel^{5,6}, Niels Baekgaard⁷, Rupert Bauersachs⁸, Sergi Bellmunt-Montoya⁹, Stephen A. Black¹⁰, Arina J. ten Cate-Hoek¹¹, Ismail Elalamy¹², Florian K. Enzmann¹³, George Geroulakos¹⁴, Anders Gottsäter¹⁵, Beverley J. Hunt¹⁶, Armando Mansilha¹⁷, Andrew N. Nicolaidis¹⁸, Per Morten Sandset¹⁹, Gerard Stansby²⁰

ESVS Guidelines Committee²¹, Gert J. de Borst, Frederico Bastos Gonçalves, Nabil Chakfé, Robert Hincliffe, Philippe Kolh, Igor Koncar, Jes S. Lindholt, Riikka Tulamo, Christopher R. Twine, Frank Vermassen, Anders Wanhainen

Document reviewers²², Marianne G. De Maeseneer, Anthony J. Comerota, Peter Gliviczki, Marieke J.H.A. Kruij, Manuel Monreal, Paolo Prandoni, Melina Vega de Ceniga

Percorso diagnostico

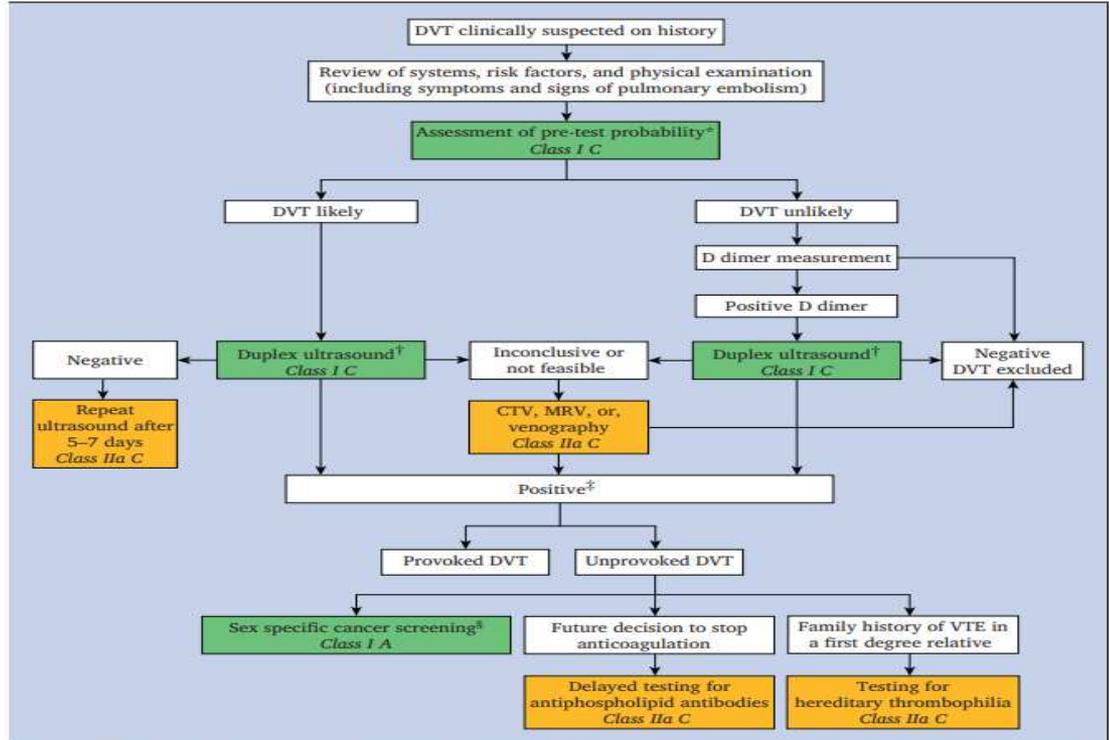


Figure 1. Flowchart of recommendations for the diagnosis and investigation of deep vein thrombosis (DVT), including computed tomography venography (CTV) and magnetic resonance venography (MRV). VTE = venous thromboembolism. *Using a validated tool such as Wells Criteria; †If calf DVT is suspected, whole leg ultrasound is suggested. ‡DVT management should be outpatient based for all but exceptional cases. §Clinical examination and sex specific screening is recommended rather than routine extensive screening for malignancy.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DOCUMENT

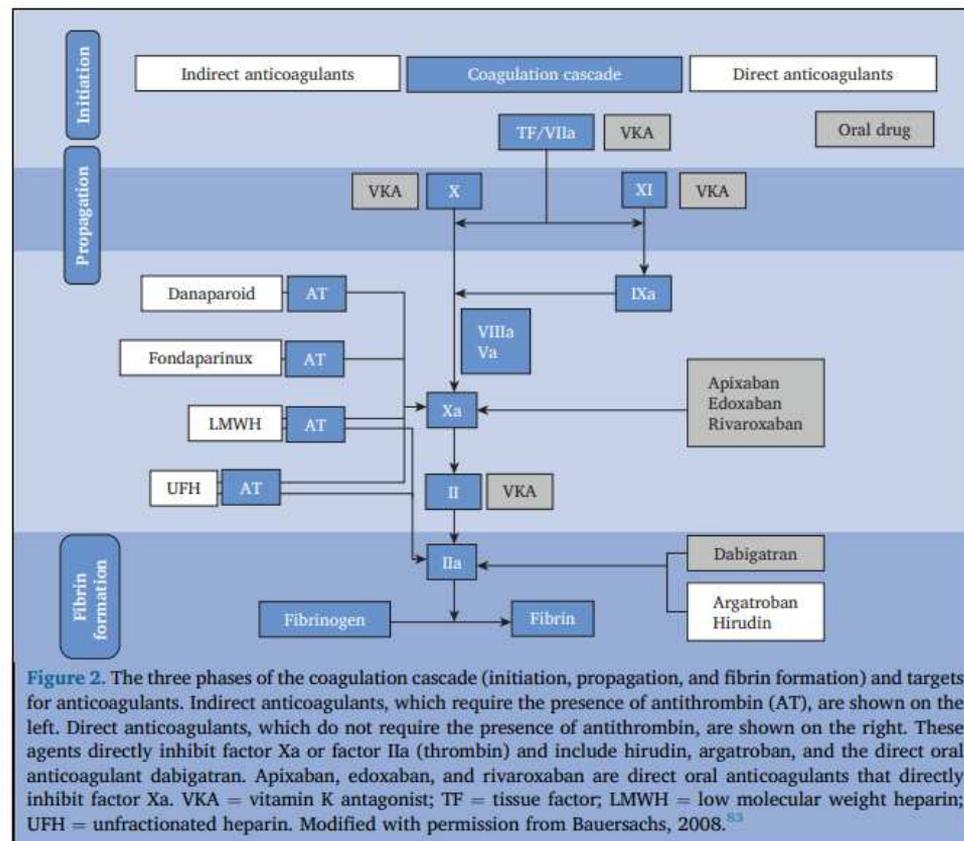
Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis[☆]

Stavros K. Kakkos ^{1,2,3,4}, Manjit Gohel ^{5,6}, Niels Baekgaard ⁷, Rupert Bauersachs ⁸, Sergi Bellmunt-Montoya ⁹, Stephen A. Black ¹⁰, Arina J. ten Cate-Hoek ¹¹, Ismail Elalamy ¹², Florian K. Enzmann ¹³, George Geroulakos ¹⁴, Anders Gottsäter ¹⁵, Beverley J. Hunt ¹⁶, Armando Mansilha ¹⁷, Andrew N. Nicolaidis ¹⁸, Per Morten Sandset ¹⁹, Gerard Stansby ²⁰

ESVS Guidelines Committee ²¹, Gert J. de Borst, Frederico Bastos Gonçalves, Nabil Chakfé, Robert Hincliffe, Philippe Kolh, Igor Koncar, Jes S. Lindholt, Riikka Tulamo, Christopher P. Twine, Frank Vermassen, Anders Wanhalinen

Document reviewers ²², Marianne G. De Maeseneer, Anthony J. Comerota, Peter Gloviczki, Marieke J.H.A. Kruij, Manuel Monreal, Paolo Prandoni, Melina Vega de Ceniga

Percorso terapeutico



Raccomandazioni durata terapia anticoagulante

Subgroup of VTE	Duration of anticoagulant therapy	Level of recommendation
VTE provoked by surgery	3 months	Grade I B
VTE provoked by nonsurgical transient risk factor	3 months	Grade I B
VTE associated with active cancer	For low bleeding risk: extended anticoagulant therapy For high bleeding risk: extended anticoagulant therapy	Grade I B Grade II B
First Unprovoked (idiopathic) VTE	At least 3 months, then evaluation of risk-benefit ratio of extended therapy For low or moderate bleeding risk: extended anticoagulant therapy For high bleeding risk: 3 months	Grade I B Grade II B Grade I B
Second unprovoked VTE	For low bleeding risk: extended anticoagulant therapy For moderate bleeding risk: extended anticoagulant therapy For high bleeding risk: 3 months	Grade I B Grade II B Grade II B
Isolated distal DVT	Provoked by surgery or non surgical transient risk factor: 3 months Unprovoked: 3 months	Grade II C Grade II C

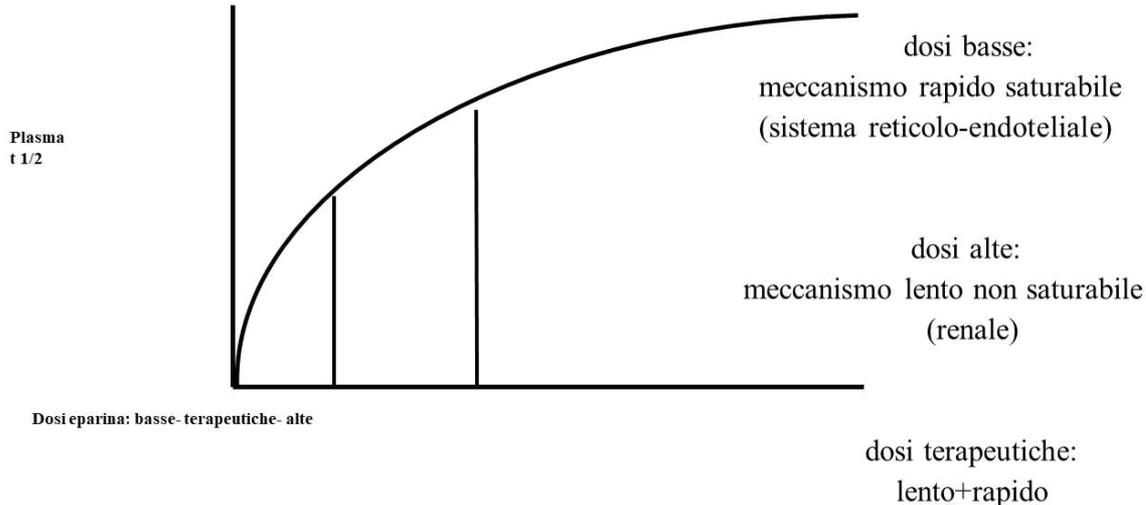


Eparina a basso peso molecolare

CLEARANCE DELL'EPARINA

effetto dose-risposta non lineare:

intensità e durata dell'effetto anticoagulante aumentano con l'aumentare della dose
 $t/2$ da 30' a 150' a seconda della dose



CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DOCUMENT

Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis²²

Stavros K. Kakikos^{1,2}, Manjit Gohel³, Niels Baekgaard⁴, Rupert Bauersachs⁵, Sergi Bellmunt-Montoya⁶, Stephen A. Black⁷, Arina J. ten Cate-Hoek⁸, Ismail Elalamy⁹, Florian K. Enzmann¹⁰, George Geroulakos¹¹, Anders Gottsäter¹², Beverley J. Hunt¹³, Armando Mansilha¹⁴, Andrew N. Nicolaidis¹⁵, Per Morten Sandset¹⁶, Gerard Stansby¹⁷

ESVS Guidelines Committee¹⁸, Gert J. de Borst, Frederico Bastos Gonçalves, Nabil Chakké, Robert Hincliffe, Philippe Kolh, Igor Koncar, Jes S. Lindholt, Riikka Tulamo, Christopher P. Twine, Frank Vermassen, Anders Wanhalin

Document reviewers¹⁹, Marianne G. De Maesseneer, Anthony J. Comerota, Peter Gloviczki, Marieke J.H.A. Kruij, Manuel Monreal, Paolo Prandoni, Molina Vega de Ceniga

Table 6. Recommended initial unfractionated heparin dosing for the treatment of deep vein thrombosis. Reproduced from Smythe, 2016⁸⁴

Administration	Bolus	Maintenance dose
<i>Infusion</i>		
Non-body weight adjusted	5 000 IU	1 250–1 280 IU/h
Body weight adjusted	80 IU/kg	18 IU/kg/h
<i>Subcutaneous</i>		
Fixed dose	333 IU	
Adjusted dose	5 000 IU	

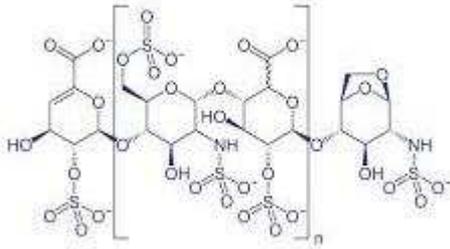
IU = international units; APTT = activated partial thromboplastin time



Table 7. Nomogram for dose adjustment of the infusion of unfractionated heparin, in relation to the measured activated partial thromboplastin time (APTT), as an alternative to the ratio of measured APTT/normal value. Target APTT is 46–70 s, corresponding to an APTT/normal value ratio of 1.5–2.5. Modified with permission from Hirsh *et al.*, 2008⁸²

APTT	Ratio APTT/ normal value	Dose adjustment
<35 s	<1.2	80 IU/kg bolus, then increase 4 IU/kg/h
35–45 s	1.2–1.5	40 IU/kg bolus, then increase 2 IU/kg/h
46–70 s	1.5–2.5	No change
71–90 s	2.5–3.0	Decrease 2 IU/kg/h
>90 s	>3.0	2 h pause infusion, then decrease 3 IU/kg/h

IU = international units.



Mucopolisaccaridi altamente solforati con pesi molecolari diversi (3.000-30.000 kDa)

1/3 delle molecole contengono la sequenza polisaccaridica anticoagulante

Catalisi attività inibitoria dell'AT, mediata da cofattore enzimatico (fattore IIa) legandosi in forma covalente a recettore arginino bloccando l'azione procoagulante

Complesso Eparina –AT : Fattore IIa

Fattore Xa

Fattore IXa

Fattore XIa

Fattore XIIa

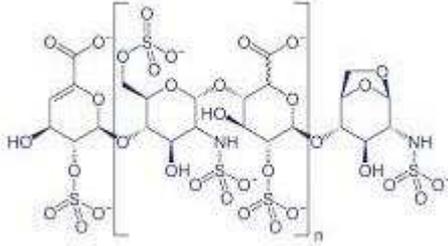
Fattore Xa: efficacia molecole più corte

LMWE18 saccaridi

Pentasaccaride

Via SC minore biodisponibilità vs EV





LMWE : ricavata da depolimerizzazione chimica o enzimatica dell'eparina

PM LMWE: 4000-5000 kDa 15 unità saccaridiche

DIFFERENZE

metodo di preparazione
peso molecolare medio
distribuzione

emivita variabile da prodotto a prodotto in base al metodo di preparazione

PM PENTASACCARIDE 1728 kDa

effetto anti Xa = 7x LMWE

Background: lo stato dell'arte

Agenzia Italiana del farmaco "L' uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2018"
Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali



Categoria Sangue e organi emopoietici

- “..E’ la quinta categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2018, pari a 2.082 milioni di euro (34.43 euro pro capite)..”
- “..Le categorie terapeutiche che hanno determinato il maggiore impatto sulla spesa sono per il 2018 gli antiaggreganti piastrinici e gli eparinici...”
- “..L’ unico principio attivo di questa categoria presente tra i primi 30 a maggiore impatto sulla spesa farmaceutica convenzionata è **l’ enoxaparina sodica**, che da sola è responsabile del 22.5% dell’intera spesa per questa categoria...”

Farmaci Biosimilari: Definizione



- Sono farmaci biologici simili per qualità, **efficacia** e **sicurezza** al prodotto biologico originator di riferimento (il cui brevetto è scaduto) e la cui variabilità naturale non è tale da influire su efficacia e sicurezza

bioequivalente \neq biosimilare

L'entrata in scena dei farmaci biosimilari



Enoxaparina sodica biosimilare: Il contesto italiano



Principio attivo: Enoxaparina sodica
Originator: Clexane

Biosimilari:

- INHIXA: primo biosimilare commercializzato 11 dicembre 2017
- ENOXAPARINA ROVI: commercializzato a partire dal 15 marzo 2018
- GHEMAXAN: commercializzato a partire dal 19 marzo 2019

Area vigilanza post-marketing AIFA - Rapporto "MEDICINALI BIOSIMILARI Analisi di sicurezza"

"..Gli studi hanno dimostrato che Inhixa ha una struttura e un'attività biologica molto simili a Clexane e ha lo stesso effetto sui fattori di coagulazione del sangue. Anche i profili di sicurezza dei due medicinali sono stati giudicati simili, sulla base degli esami di laboratorio.."

agenzia Italiana del Farmaco
servizio Vigilanza Post-Marketing

MEDICINALI BIOSIMILARI
Rapporto di Vigilanza

ENOXAPARINA SODICA

Per il 2017 le segnalazioni inserite in rete riguardano solo il Clexane, pertanto l'analisi di confronto è condotta solo sul 2018. Si precisa che per CLEXANE si intendono Clexane e Clexane T.
Nel 2018 sono state inserite in rete 240 segnalazioni per Clexane, 11 per Inhixa e 4 per Enoxaparina Rovi. Le segnalazioni si riferiscono a reazioni gravi nel 47,28% dei casi per Clexane, al 36,4% dei casi per Inhixa e nessuna è riportata per Enoxaparina Rovi. Nel periodo di riferimento dell'analisi inoltre non ci sono segnalazioni relative a mancanza di efficacia né per l'originatore né per il biosimilare. Considerata la scarsa casistica, non sono forniti altri dati per questa molecola.

Conclusioni

Non si evidenziano particolari differenze nel profilo di sicurezza che emerge dalle reazioni segnalate.



Farmaci Biosimilari: Definizione

“Sono dei farmaci **biologici**...”

- Un farmaco biologico è quello che contiene una o più sostanze attive ricavate da organismi viventi o ottenute attraverso un processo biotecnologico (es. DNA ricombinante)

Farmaco di sintesi	Farmaco biotecnologico
Sintesi chimica	Sintesi biologica (cellula eucariote o procariote)



- Differiscono dalle sostanze di sintesi chimica per molti aspetti

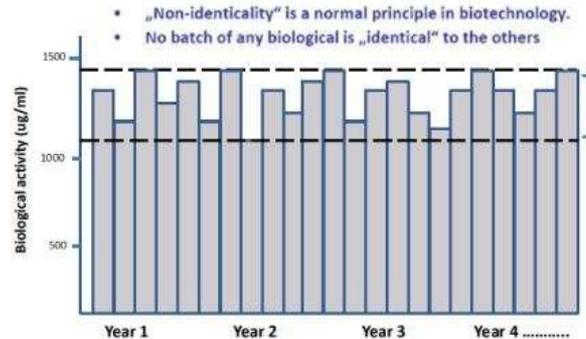
Basso peso molecolare	Alto peso molecolare
Struttura semplice	Struttura complessa
Assenza di modificazioni post traduzionali	Presenza di modificazioni post traduzionali rilevanti
No eterogeneità	Aspetti di eterogeneità (legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare la cellula ospite, alle condizioni di crescita e fermentazione, ai differenti metodi di purificazioni) e conseguente potenziale immunogenico

Farmaci Biosimilari: Definizione

“Sono dei farmaci biologici *simili*...”

“...Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione...”

...Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia...”



NON sono i “generici” dei farmaci originator perché non esattamente replicabili:

bioequivalente \neq biosimilare

Farmaci Biosimilari: Definizione

*“Sono dei farmaci biologici simili per **qualità, efficacia** ...”*



- La normativa UE regola il processo di autorizzazione dei biosimilari in modo esclusivo e rigoroso
- Prevede una serie di procedure di confronto per gradi (**stepwise**) secondo l' **“esercizio della comparabilità”** il cui obiettivo è la dimostrazione della similarità (**“similarity throughout”**) avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili poiché non clinicamente rilevanti



- Il farmaco biosimilare **DEVE** essere sempre identificabile con una **DENOMINAZIONE UNIVOCA** formalmente approvata dalle Autorità Regolatorie Competenti come parte del processo di autorizzazione

FORUM

Biosimilars of low-molecular-weight heparin products: fostering competition or reducing 'biodiversity'?

J. HARENBERG,^{*} C. CIMMINIELLO,[†] G. AGNELLI,[‡] G. DI MINNO,[§] H. POLO FRIZ,[†] P. PRANDONI[¶] and F. SCAGLIONE^{**}

^{*}Clinical Pharmacology, Medical Faculty Mannheim, Ruprecht-Karls University Heidelberg, Mannheim, Germany; [†]Department of Medicine, Vimercate Hospital Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate, Vimercate; [‡]Internal and Cardiovascular Medicine Stroke Unit, University of Perugia, Perugia; [§]Department of Clinical and Experimental Medicine, Federico II University Hospital, Naples; [¶]Department of Cardiothoracic and Vascular Sciences, Clinica Medica 2, University of Padua, Padua; and ^{**}Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy

To cite this article: Harenberg J, Cimmiello C, Agnelli G, Di Minno G, Polo Friz H, Prandoni P, Scaglione F. Biosimilars of low-molecular-weight heparin products: fostering competition or reducing 'biodiversity'? *J Thromb Haemost* 2016; **14**: 421–6.

Summary. The term 'biosimilars' is used to qualify products developed to be similar to an original biological drug. Biosimilars are much more complicated to develop than a generic version of small-molecule drugs and this is especially true for low-molecular-weight heparins (LMWHs). Evidence on the antithrombotic management of acute coronary syndromes (ACS) showed that the introduction into the market of biosimilars approved on the basis of simple biological criteria, without robust data from comparative clinical trials, may be hazardous. Moreover, the mixtures of LMWH polysaccharide chains, some immunologic properties and potential contamination during the extraction process raise safety concerns. As was the case for the biosimilar erythropoietin, there is the risk that only copies of the most commercially successful LMWHs will be marketed, thus jeopardizing the 'biodiversity' now ensured by the presence of several LMWHs, each with unique features that support the use of an individual LMWH as first-choice therapy in certain categories of patients.

Keywords: biosimilar pharmaceuticals; evidence-based practise; low-molecular-weight heparin; therapeutic equivalency; venous thromboembolism.

Correspondence: Hernan Polo Friz, Department of Medicine, Vimercate Hospital, Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate, via Santi Cosma e Damiano 10, ZIP 20871 Vimercate, Italy.
Tel.: +39 39 6657504; fax: +39 39 6654742.
E-mail: hernanpolo@friz@aovimercate.org

Received 11 October 2015
Manuscript handled by: P. H. Reitsma
Final decision: F. R. Rosendaal, 7 December 2015

Introduction

In the past, medicinal products were largely limited to small-molecule drugs, which are produced through well-defined chemical reactions and exhibit high degrees of purity and chemical stability. An abbreviated regulatory pathway for the approval of generic drugs was created by the United States Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act in 1984, assuming that if generic drugs have the same strength, dosage form and route of administration as the reference drug, they should be considered interchangeable with the branded product [1,2].

Conversely, biological pharmaceutical products are obtained by extraction from biological tissues or from biotechnological processes and differ from conventional small-molecule medications, as they consist of much larger molecules with a complex structure, including recombinant clotting factors, hormones, cytokines, growth factors, enzymes, clotting factors, antibodies or antibody fragments [3]. Actually, the classical concept of generics does not apply to this class of medications and the term 'biosimilars' (also known as subsequent entry biologics, biogenerics or biocomparables) is used to identify products developed to be similar to the original biological drug [4]. The availability of these 'generic' versions of biological drugs was deemed to reduce the pharmaceutical cost.

Low-molecular-weight heparins (LMWHs) are animal-derived products obtained by chemical or enzymatic depolymerization of unfractionated heparin and are used extensively for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolic events as recommended in guidelines [5]. The currently available LMWHs differ in their specific manufacturing processes and chemical composition, including their terminal reducing and non-reducing residues, thus establishing each as an individual entity [6]. The proof of clinical efficacy for each LMWH

RESEARCH ARTICLE

Biosimilar versus branded enoxaparin to prevent postoperative venous thromboembolism after surgery for digestive tract cancer: Randomized trial

Chadli Dziri^{1,2*}, Wafa Ben Hmda³, Wejhi Dougaz², Mehdi Khalfallah³, Imen Samaali³, Hichem Jerraya³, Ibtissem Bouasker³, Ramzi Nouira³

¹ Tunis Medical School, Tunis El Manar University, Tunis, Tunisia, ² Honoris Medical Simulation Center, Tunis Montplaisir, Tunisia, ³ Department B of General Surgery, Charles Nicolle's Hospital, Tunis El Manar University, Tunis, Tunisia

* cdziri@tn.honoris.net



OPEN ACCESS

Citation: Dziri C, Ben Hmda W, Dougaz W, Khalfallah M, Samaali I, Jerraya H, et al. (2023) Biosimilar versus branded enoxaparin to prevent postoperative venous thromboembolism after surgery for digestive tract cancer: Randomized trial. *PLoS ONE* 18(11): e0293269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293269>

Editor: Ricardo Pedrin Cruz, Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre, BRAZIL

Received: September 29, 2022

Accepted: October 3, 2023

Published: November 1, 2023

Copyright: © 2023 Dziri et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Cancer and/or major surgery are two factors that predispose to post-operative thrombosis. The annual incidence of venous thromboembolic disease (VTE) in cancer patients was estimated at 0.5%–20%. Surgery increases the risk of VTE by 29% in the absence of thromboprophylaxis. Enoxaparin is a low molecular weight heparin that is safe and effective. Branded Enoxaparin and biosimilar Enoxaparin are two enoxaparin treatments. This study aimed to compare Branded Enoxaparin with biosimilar Enoxaparin in patients operated on for digestive cancer regarding the prevention of postoperative thrombosis event, to compare the tolerance of the two treatments and to identify independent predictive factors of thromboembolic incident. A randomized controlled trial conducted in a single-centre, surgical department B of Charles Nicolle Hospital, over a 5-year period from October 12th, 2015, to July 08th, 2020. We included all patients over 18 who had cancer of the digestive tract newly diagnosed, operable and whatever its nature, site, or stage, operated on in emergency or elective surgery. The primary endpoint was any asymptomatic thromboembolic event, demonstrated by systematic US Doppler of the lower limbs on postoperative day 7 to day 10. The sonographer was unaware of the prescribed treatment (Branded Enoxaparin [BE] or biosimilar Enoxaparin [BSE]). Of one hundred sixty-eight enrolled patients, six patients (4.1%) had subclinical venous thrombosis. Among those who had subclinical thrombosis, four patients (20.8%) were in the Branded Enoxaparin group and two patients (2.7%) in the Biosimilar Enoxaparin group without statistically significant difference ($p = 0.435$). Analysis of the difference in means using Student's t test demonstrated the equivalence of the two treatments. Our study allowed us to conclude that there was no statistically significant difference between Branded Enoxaparin and Biosimilar Enoxaparin regarding the occurrence of thromboembolic accidents postoperatively. BE and BSE are equivalent.

Trial registration: [trial registration:](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02444572) The trial was registered on CLINICALTRIALS.GOV under the number NCT02444572.



Eparina nelle malattie vascolari

Andrea Stella

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare, Università di Bologna;
Direttore della Chirurgia Vascolare, Policlinico S. Orsola Malpighi;

Eparina nella trombosi venosa profonda

Introduzione

La trombosi venosa profonda (TVP) e le complicanze trombotiche da essa derivanti (embolia polmonare, EP) costituiscono una malattia seria e potenzialmente fatale (per l'EP la mortalità a 3 mesi è del 15%). L'incidenza delle malattie trombotiche aumenta con l'età (11 casi su 100.000 a 20-29 anni e 263 casi su 100.000 a 80-89 anni) ed è maggiore nel sesso femminile.

Gli obiettivi di una tempestiva e corretta diagnosi e terapia sono quelli di ridurre la morbosità e la mortalità associate, ridurre l'incidenza di recidive, contrastare l'incidenza di sequele a distanza (sindrome post-trombotica), spesso altamente invalidanti e con alti costi sociali¹, ricordando che l'efficacia della terapia dipende dal fatto che sia adeguata fin dall'inizio, in quanto un insufficiente trattamento eparinico nelle prime 24 ore si associa a una maggior frequenza di recidive nel lungo periodo.

Diagnosi

Le manifestazioni cliniche della TVP degli arti inferiori sono molteplici:

- dolore spontaneo o provocato dallo stiramento dei muscoli;
- rossore;
- cianosi;
- aumento della temperatura cutanea;
- crampi;
- aumento delle dimensioni dell'arto;
- edema franco;
- sviluppo di circoli collaterali;
- *phlegmasia alba dolens*.

Tuttavia la diagnosi clinica di TVP non è accurata, perché si basa su sintomi e segni che non sono né specifici, né sensibili e deve essere confermata da un esame strumentale come l'eco-color-Doppler.

La comparsa della TVP, la sua evoluzione e la risposta al trattamento sono condizionati da diversi fattori quali una storia di precedenti episodi

trombotici, una chirurgia recente, l'immobilità, l'età, traumi o malattie concomitanti (tumori, scompenso cardiaco), traumi, terapia estrogenica, gravidanza, obesità, trombofilia. L'analisi di questi fattori è utile per definire il profilo di rischio del paziente che può essere determinato ricorrendo a strumenti come lo "Score di Wells", che permette di identificare 3 categorie di probabilità clinica: elevata, intermedia, bassa, grazie alla combinazione di dati anamnestici (malattia neoplastica, immobilizzazione degli arti inferiori, allattamento), dati obiettivi (dolorabilità, edema, collaterizzazione venosa) e la probabilità di una diagnosi alternativa².

Terapia

Gli obiettivi del trattamento della TVP consistono nel prevenire l'estensione locale del trombo e la partenza di emboli, nel promuovere o accelerare la fibrinolisi e nel prevenire recidive e complicanze. Nel caso di una sospetta TVP prossimale è fondamentale giungere rapidamente a una diagnosi di certezza, iniziando comunque immediatamente il trattamento anticoagulante anche prima della conferma diagnostica.

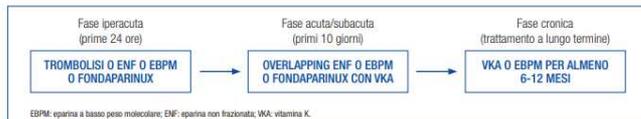
In caso di TVP distale, una volta esclusa la TVP prossimale, il paziente dovrà essere rivalutato a 5-7 giorni, per escludere la risalita del trombo. Il repertorio terapeutico a disposizione per il trattamento della TVP include le eparine, gli anticoagulanti orali, i fibrinolitici e i filtri cavali.

In Italia sono attualmente autorizzate:

- eparina non frazionata (sodica o calcica) (ENF);
- eparine a basso peso molecolare (EBPM);
- fondaparinux;
- antagonisti della vitamina K (VKA: warfarin e acenocumarolo);
- nuovi anticoagulanti orali (NAO).

Prima di iniziare il trattamento anticoagulante va eseguito prelievo per INR (*international normalized ratio*), aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata), piastirine, Hb (emoglobina glicosilata), creatinemia e deve essere calcolata la clearance della creatinina (Fig. 1).

Le EBPM hanno minor rischio emorragico e di HIT (trombocitopenia indotta dall'eparina) e un profilo farmacologico più favorevole rispetto



EBPM: eparina a basso peso molecolare; ENF: eparina non frazionata; VKA: vitamina K.

Figura 1.

all'ENF: somministrazione a dose fissa o aggiustata sul peso corporeo senza monitoraggio.

EBPM e il fondaparinux sono caratterizzati da un'escrezione renale che ne condiziona l'uso nei pazienti con IRC (insufficienza renale cronica) severa (fondaparinux è controindicato, per le EBPM si dimezza generalmente il dosaggio).

Il dosaggio dell'ENF e.v. è di 5000 UI in bolo, poi infusione e.v. continua in pompa al dosaggio per mantenere aPTT ratio 1,5-2,5 (Tab. I). Nei pazienti con neoplasia attiva l'EBPM è indicata non solo nella fase acuta, ma anche nel trattamento a lungo termine (da preferire alla TAO, terapia anticoagulante orale). La terapia con EBPM richiede dosi terapeutiche nella fase acuta (prime 4 settimane), passando poi a dosi ridotte al 75% della dose terapeutica per i successivi 3-5 mesi. Dopo aver avviato il trattamento con eparina o fondaparinux, la somministrazione di warfarin o acenocumarolo può iniziare già dal 1° o 2° giorno di trattamento con dosi di induzione lenta (1 cpr/die) e con controllo INR giornaliero per i primi 4-5 giorni.

La sospensione della terapia parenterale e il proseguimento con la sola terapia orale dovrebbe avvenire dopo che l'INR ha dimostrato di rimanere tra 2 e 3 per almeno 24 ore. In alcuni casi possono essere presi in considerazione i nuovi anticoagulanti orali.

Controindicazioni alla terapia anticoagulante

Absolute:

- grave episodio emorragico in atto;
- recente intervento neurochirurgico;
- recente emorragia del sistema nervoso centrale;
- gravi diatesi emorragiche.

Relative:

- ipertensione arteriosa resistente alla terapia;
- trauma cranico recente;
- endocardite batterica;
- recenti episodi di sanguinamento gastro-intestinale;
- grave insufficienza epatica o renale;
- retinopatia proliferativa diabetica;
- platiropenia (< 100.000/mm³).

Terapia eparinica nell'arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori

Sebbene l'utilizzo degli anticoagulanti (eparina non frazionata, EBPM, anticoagulanti orali) non sia stato descritto in letteratura in modo specifico per l'ischemia critica, da alcuni studi emerge una serie di informazioni interessanti relativamente ai pazienti con Rutherford grado II III.

Tabella II.

EBPM - Dosaggio è diverso a seconda delle molecole impiegate^{1,2}.

EBPM	Dosaggio giornaliero	
	Profilassi	Trattamento
Enoxaparina	4000 UI/die	100 UI/kg/12h
Nadroparina	2850 UI/die (< 70 kg) 3800 UI/die (> 70 kg)	180 UI/kg/24h
Dalteparina	5000 UI/die	200 UI/kg/24h

L'utilizzo dell'eparina favorisce in questi soggetti una riduzione del dolore a riposo, un miglioramento delle ulcere trofiche resistenti ad altri trattamenti convenzionali, una riduzione della progressione dell'aterosclerosi dei distretti femoro-popliteo-tibiali, una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. I pazienti con arteriopatia ostruttiva cronica periferica possono essere caratterizzati da alterazioni della cascata coagulativa, soprattutto nelle ricacizzazioni della patologia. Per tale motivo, la terapia con eparina associata al trattamento chirurgico più appropriato favorirebbe un miglioramento clinico e un risultato tecnico più duraturo nel tempo.

Bibliografia

1. SAPIA, SISET, SIDV-GIUV, CIF. *Linee guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda*.
2. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. *Anticoagulanti (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication*. Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD001999.
3. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. *Medical treatment of peripheral arterial disease*. JAMA 2006;295:547-53.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)*. Eur Heart J 2018;39:763-816.
5. *Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial*. Lancet 2000;355:346-51.



			
A.S.L. BI Azienda Sanitaria Locale di Biella	A.S.L. VC Azienda Sanitaria Locale di VerCELLI	ASL	UPO UNIONE PIEMONTE OSPEDALIERA
REGIONE PIEMONTE			
ASL NO - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA ASL BI - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI BIELLA ASL VCO - AZIENDA SANITARIA LOCALE VERBANO CUSIO OSSOLA ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA" - NOVARA			
ENOXAPARINA SODICA E BIOSIMILARI			

viene verificato caso per caso da AIFA, che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base delle evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

TABELLA DI CONFRONTO TRA GENERICI E BIOSIMILARI

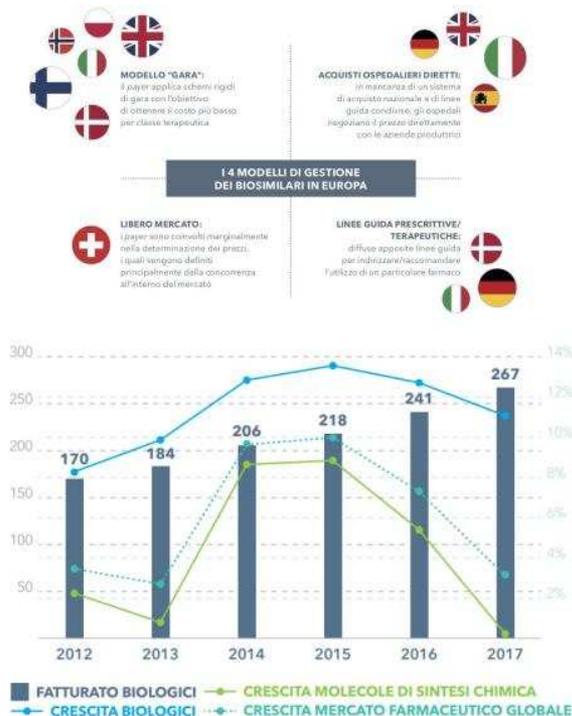
I medicinali biosimilari differiscono dai farmaci generici o equivalenti che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica ma con le differenze minori dovute alle tecniche di produzione, la stessa variabilità che caratterizza anche il medicinale di riferimento nei diversi lotti. Fonte: www.quotidianosanità.it "Cosa dice la nuova guida dell'EMA sui biosimilari" (07 maggio 2017).

EQUIVALENTI	BIOSIMILARI
Di solito prodotti di sintesi chimica	Ottenuti da una fonte biologica
Generalmente è possibile ottenere esattamente la stessa molecola	Possibile riprodurre la molecola con un alto grado di somiglianza dovuto a un unico metodo di biomanifattura e a una naturale variabilità biologica
Dati completi sulla qualità farmaceutica	Dati completi sulla qualità farmaceutica, oltre a studi di qualità aggiuntivi che confrontano la struttura e l'attività biologica dei biosimilari con il medicinale di riferimento
Sviluppo basato sulla dimostrazione di BIOEQUIVALENZA (il farmaco equivalente e la medicina di riferimento rilasciano la sostanza attiva nel corpo allo stesso tasso e allo stesso tempo, nella stessa misura e in condizioni simili)	Sviluppo basato sulla dimostrazione di biosimilarità utilizzando studi di COMPARABILITA' (confronto globale del biosimilare con il medicinale di riferimento in modo da mostrare elevata somiglianza nella struttura chimica, biologica, nella funzione, efficacia, sicurezza e immunogenicità)
Valgono principalmente i requisiti clinici e di studi di bioequivalenza farmacocinetica	Oltre alla farmacocinetica comparativa e agli studi farmacodinamici, si devono verificare l'efficacia e la sicurezza
Tutte le indicazioni devono essere approvate	Potrebbero essere necessari dati, in particolare per ulteriori informazioni sui medicinali biologici complessi
La medicina può essere autorizzata in base a dimostrata BIOEQUIVALENZA, senza necessità di ulteriori dati clinici	L'efficacia e la sicurezza devono essere giustificati in ogni indicazione. Tuttavia, sperimentazioni cliniche confermate con il biosimilare di solito non sono necessarie per ogni indicazione approvata anche per la medicina di riferimento. Dopo la dimostrazione di BIOSIMILARITA', l'estrapolazione dei dati per le altre indicazioni sono possibili se le prove scientifiche disponibili affrontano tutti gli aspetti specifici di queste indicazioni

Farmaci Biosimilari vs generici: sum up

	Generico	Biosimilare
Sintesi	Chimica; procedure standardizzate e riproducibili	Biologica; sintetizzato da cellule viventi, processo produttivo soggetto a variabilità
Prove richieste	Studi bioequivalenza. Studi di efficacia e sicurezza non richiesti	Esercizio di comparabilità: studi di qualità, studi di comparazione clinica e non clinica per per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza.
Condizione di dispensazione	Sostituibilità automatica (degli equivalenti) da parte dei farmacisti di dispensare al paziente indifferentemente uno dei farmaci ritenuti equivalenti da parte dell'AIFA	Intercambiabilità da parte del medico di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico No sostituibilità automatica
Modalità di ricettazione	Denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco oppure la denominazione di uno specifico medicinale	Denominazione commerciale del medicinale

Biosimilari e SSN: Il contesto Europeo



In tutti i Paesi, l'introduzione dei biosimilari ha determinato una riduzione dei prezzi medi sia del biosimilare sia del prodotto di riferimento; con l'eccezione dell'insulina, l'aumento della competizione ha avuto un impatto sul prezzo dell'intera classe di prodotti e sul mercato totale.

Non è ancora possibile stabilire quanto possa essere vantaggiosa a lungo termine una bassa penetrazione di mercato dei biosimilari, in quanto potrebbe limitare la disponibilità terapeutica dei farmaci stessi e ridurre la pressione competitiva del settore. Si è osservato che anche l'ingresso nel mercato di un solo biosimilare può comportare una riduzione dei prezzi nell'immediato, mentre a lungo termine si ipotizza che avere più biosimilari possa essere utile per mantenere elevata la competizione. Quando per un'area terapeutica sono disponibili più biosimilari, il primo di essi a entrare nel mercato mantiene nel tempo un market share maggiore; pertanto, la tempestività di ingresso nel mercato può avere un impatto rilevante per questi prodotti.

I biosimilari possono favorire un migliore accesso ai farmaci per i pazienti, indipendentemente dai livelli di consumo iniziali: a questo proposito, si è osservato un aumento significativo del loro utilizzo sia nei Paesi con livelli inizialmente bassi, sia nei Paesi come la Svezia dove il consumo di biosimilari era già elevato.

Le nuove indicazioni terapeutiche o le restrizioni d'uso, le condizioni economiche generali che possono imporre limitazioni nell'utilizzo di farmaci costosi, i cambiamenti nella diagnosi e nella prevalenza delle malattie sono tra i fattori che possono influenzare il prezzo dei biosimilari e dei farmaci biologici in generale.

Farmaci Biosimilari: Perché?



- Costano meno essenzialmente per due ragioni:
 - lo sviluppo di medicinali biosimilari si basa sulle conoscenze scientifiche ottenute con il medicinale di riferimento → non è necessario ripetere tutti gli studi effettuati per il medicinale di riferimento
 - una volta immessi nel mercato, i medicinali biosimilari entrano in concorrenza con il medicinale di riferimento per cui sono venduti di solito ad un **prezzo inferiore**

In Italia la delibera CIPE 1 febbraio 2001 stabilisce che il prezzo dei biosimilari debba essere inferiore almeno del 20% rispetto al prezzo del prodotto biologico di riferimento.

Farmaci Biosimilari: take home message



"... in Aristotele c'è una stretta corrispondenza tra piano del pensiero e piano dell'essere (realtà), per cui piano logico e piano ontologico sono nettamente correlati e strettamente connessi".

Principi prescrittivi

Il medico deve scegliere per quella determinata patologia e per quel determinato paziente il farmaco

- Più efficace
- Più sicuro
- Più economico

Il biosimilare è un farmaco biologico simile in termini di

qualità,
efficacia e
sicurezza

al prodotto biologico originator di riferimento ma è più economico

Farmaci Biosimilari: Take home messages

- **Parità di efficacia e sicurezza**
- **Minori costi**
- **Maggior accesso alle terapie**

