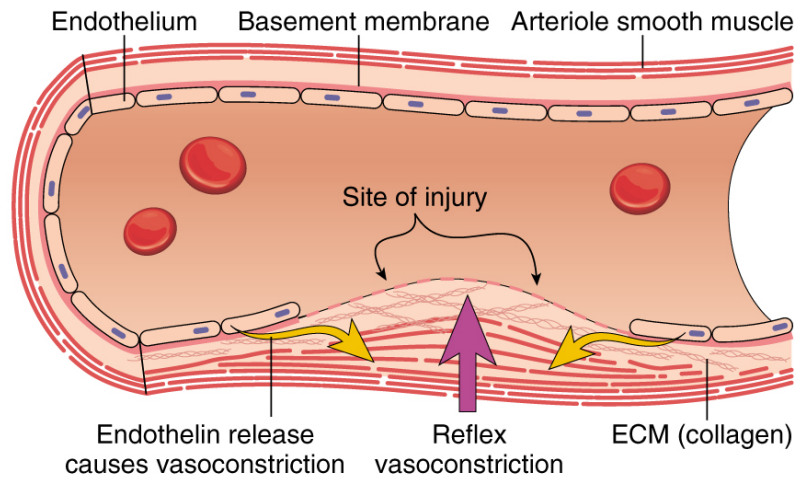
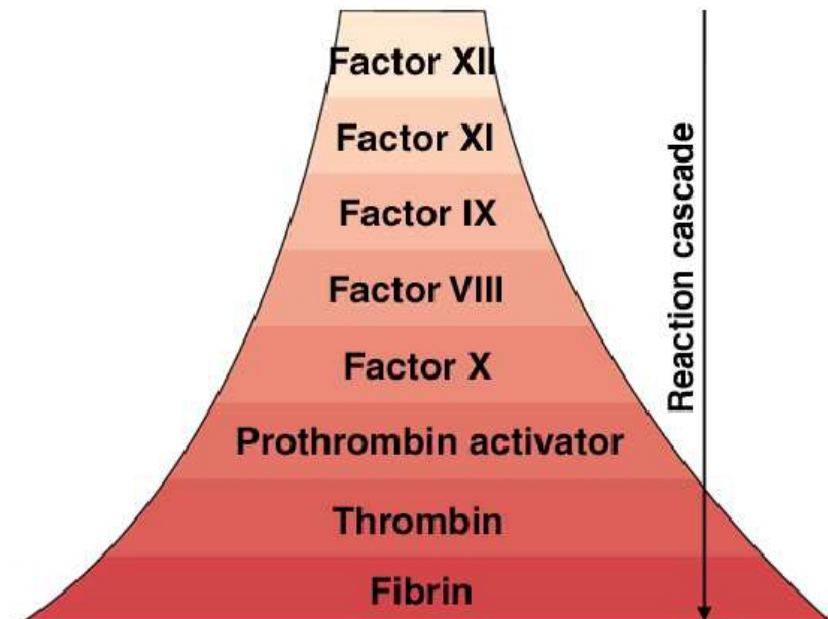
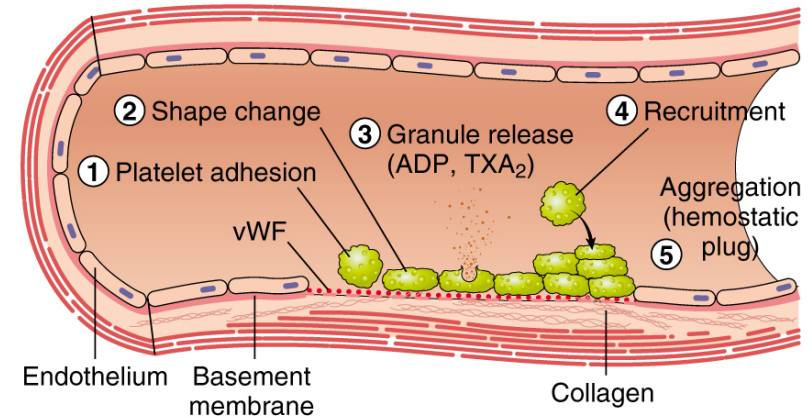


Fisiopatologia dell'emostasi

A. VASOCONSTRICTION



B. PRIMARY HEMOSTASIS



Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita

Edificio R – Stanza 219

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it

Sistema emostatico/fibrinolitico

- ✓ **Emostasi: arresto, spontaneo o provocato mediante medicazione o manovre chirurgiche, della fuoriuscita di sangue da una lesione di continuo di un vaso.**
- ✓ **Protegge integrità dell'albero vascolare.**
- ✓ **Limitare le perdite ematiche in sede di lesione.**
- ✓ **Evita ingresso agenti estranei.**
- ✓ **Emostasi strettamente regolata: importante che sia attiva solo localmente (evitando coagulazione inappropriata - trombosi).**
- ✓ **Alterazioni congenite o acquisite possono comportare:**
 - **disordini emorragici**
 - **disordini trombotici**

<https://youtu.be/j9HdI9w-K0M>

www.designmate.com

FIBRINOLISI

- **Meccanismo fisiologico che concorre al mantenimento della normale fluidità del sangue all'interno dei vasi e che interviene nelle fasi tardive della emostasi sia limitando la formazione del coagulo di fibrina sia determinandone la disgregazione, allorché il coagulo ha esaurito la sua funzione emostatica (coagulazione).**
- **In condizioni normali il processo della fibrinolisi garantisce la regolare canalizzazione dei vasi sanguigni.**

Componenti del sistema coagulativo

✓ ENDOTELIO

- ❖ Attività Procoagulante (FT, Fatt. V, Fatt. vW)
- ❖ Attività Anticoagulante (ATIII, Proteoglicani, Proteine C-S)
- ❖ Sistema Fibrinolitico (t-PA)
- ❖ Regolazione Attivazione Piastrinica

✓ PIASTRINE

- ❖ Granuli alfa (Fibrinogeno, fattori coagulazione - Tromboplastina)
- ❖ Granuli delta (Fattori Aggregazione e Vasocostrizione)
- ❖ Granuli lambda (Enzimi idrolitici, dissoluzione coagulo)

✓ Fattori della COAGULAZIONE

✓ Fattori della FIBRINOLISI

- ❖ Plasminogenesi
- ❖ Prodotti di degradazione della Fibrina

✓ Inibitori della Coagulazione

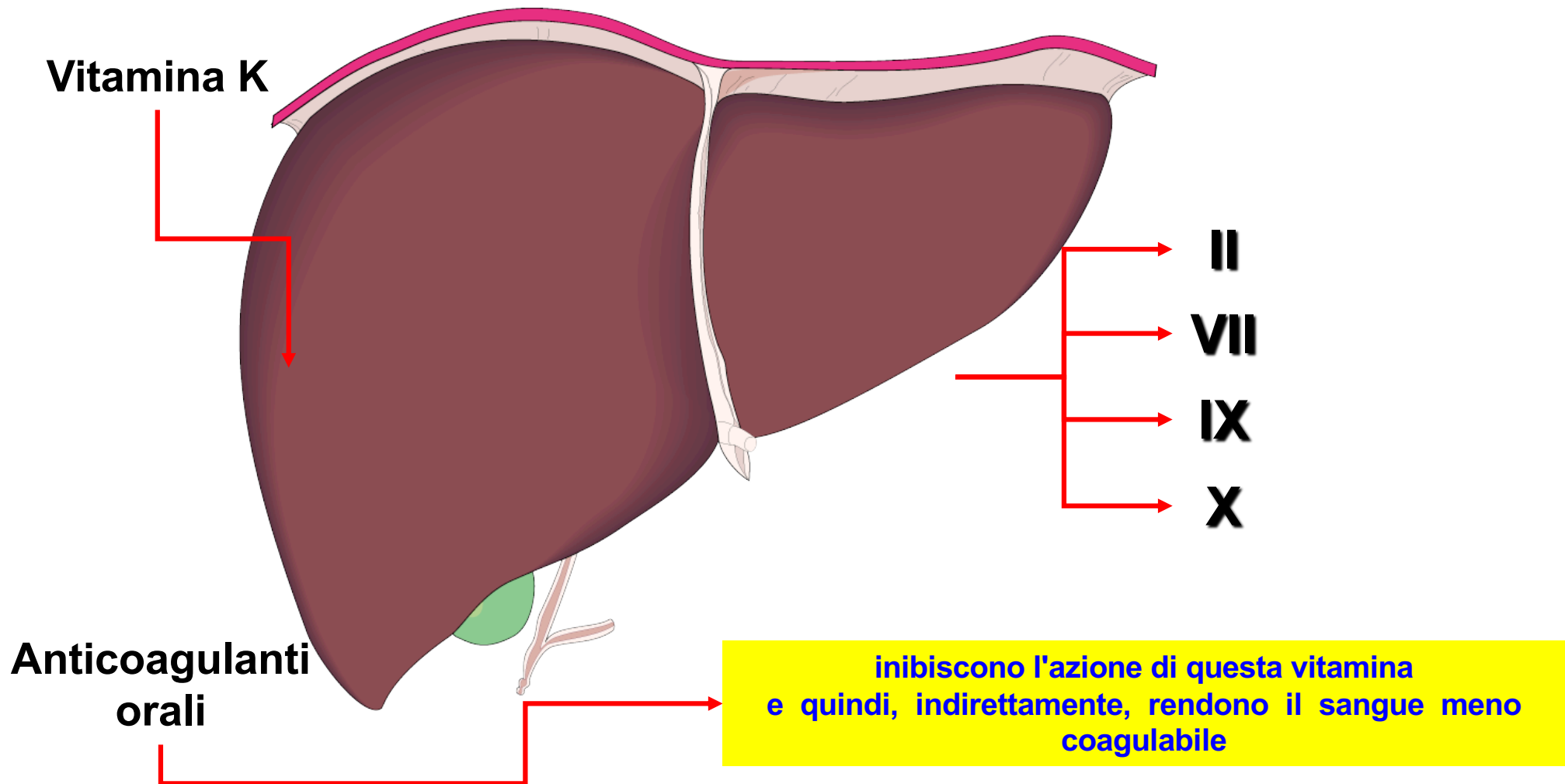
Fattori della Coagulazione

Numerazione	Denominazione	Forma attivata
I	Fibrinogeno	Fibrina
II	Protrombina	Trombina
III	Fattore tissutale o tromboplastina	
IV	Calcio	
V	Proaccelerina	
VI	Accelerina	
VII	Proconvertina	Convertina
VIII	Fattore antiemofilico A	
IX	Fattore di Christmas	
X	Fattore di potenza di Stuart	
XI	Antecedente plasmatico della tromboplastina	
XII	Fattore di Hageman	
XIII	Fattore stabilizzante la fibrina	

- I fattori coagulanti sono 13. Alcuni sono delle proteasi, altri dei cofattori.
- SONO PRODOTTI NEL FEGATO.

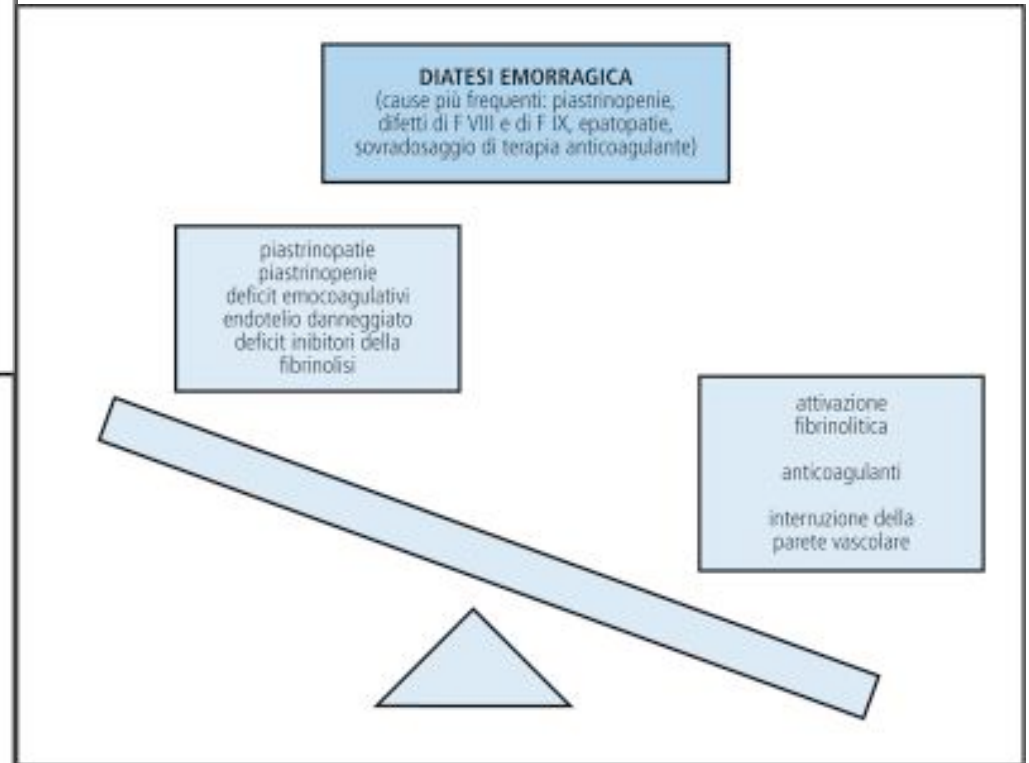
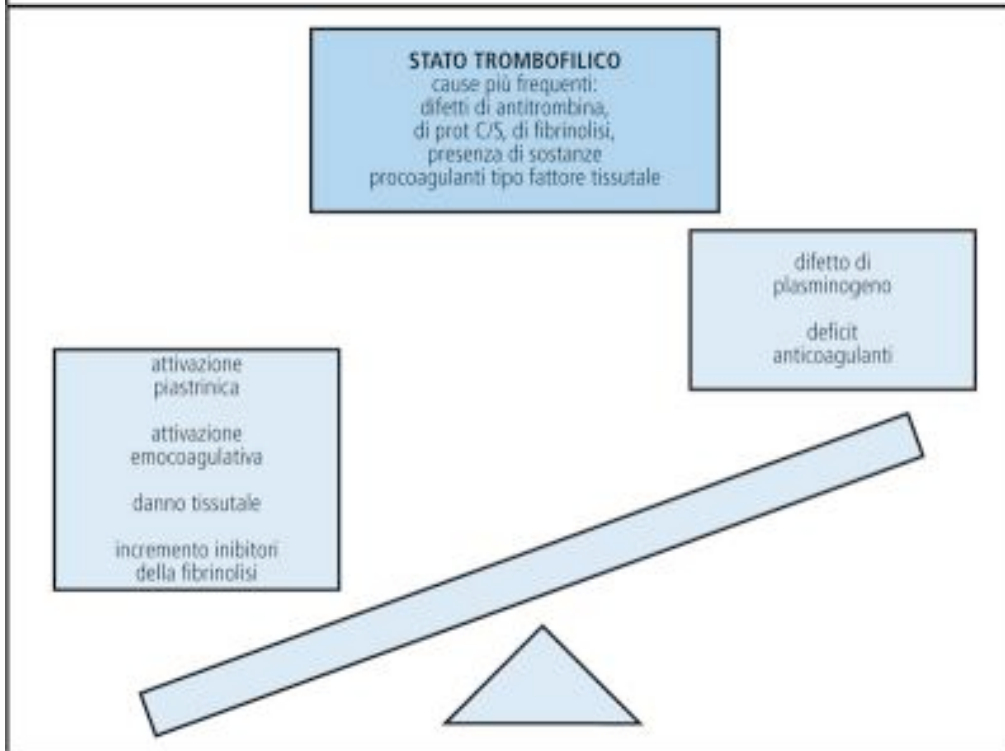
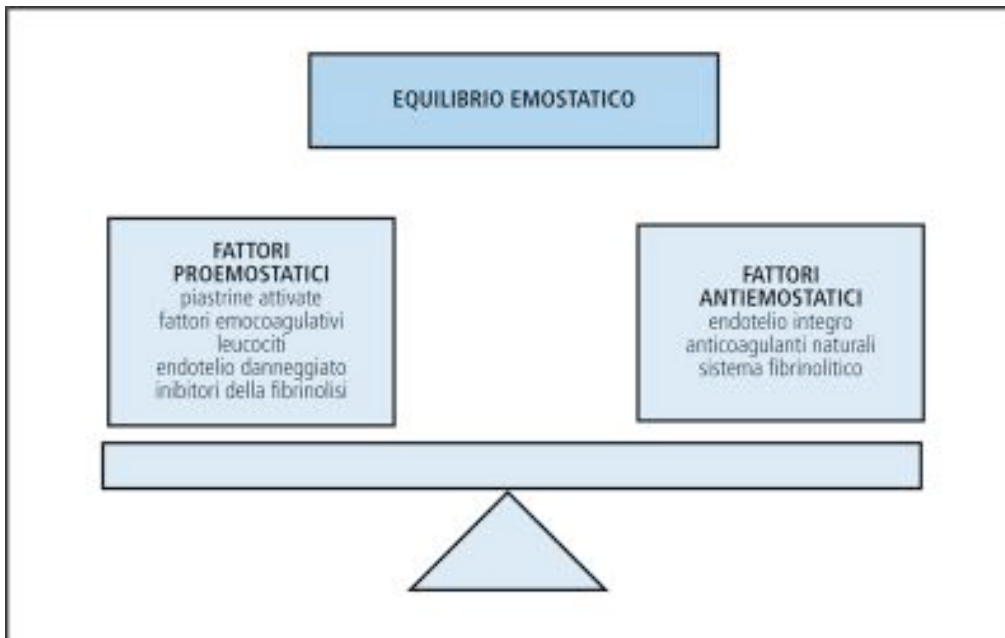
Fattori coagulativi vitamina K-dipendenti

- La vitamina K agisce come coenzima nel processo di carbossilazione dell'acido glutammico, permettendo l'attivazione di alcune proteine della coagulazione: II (protrombina), VII, IX, X e proteina C e proteina S

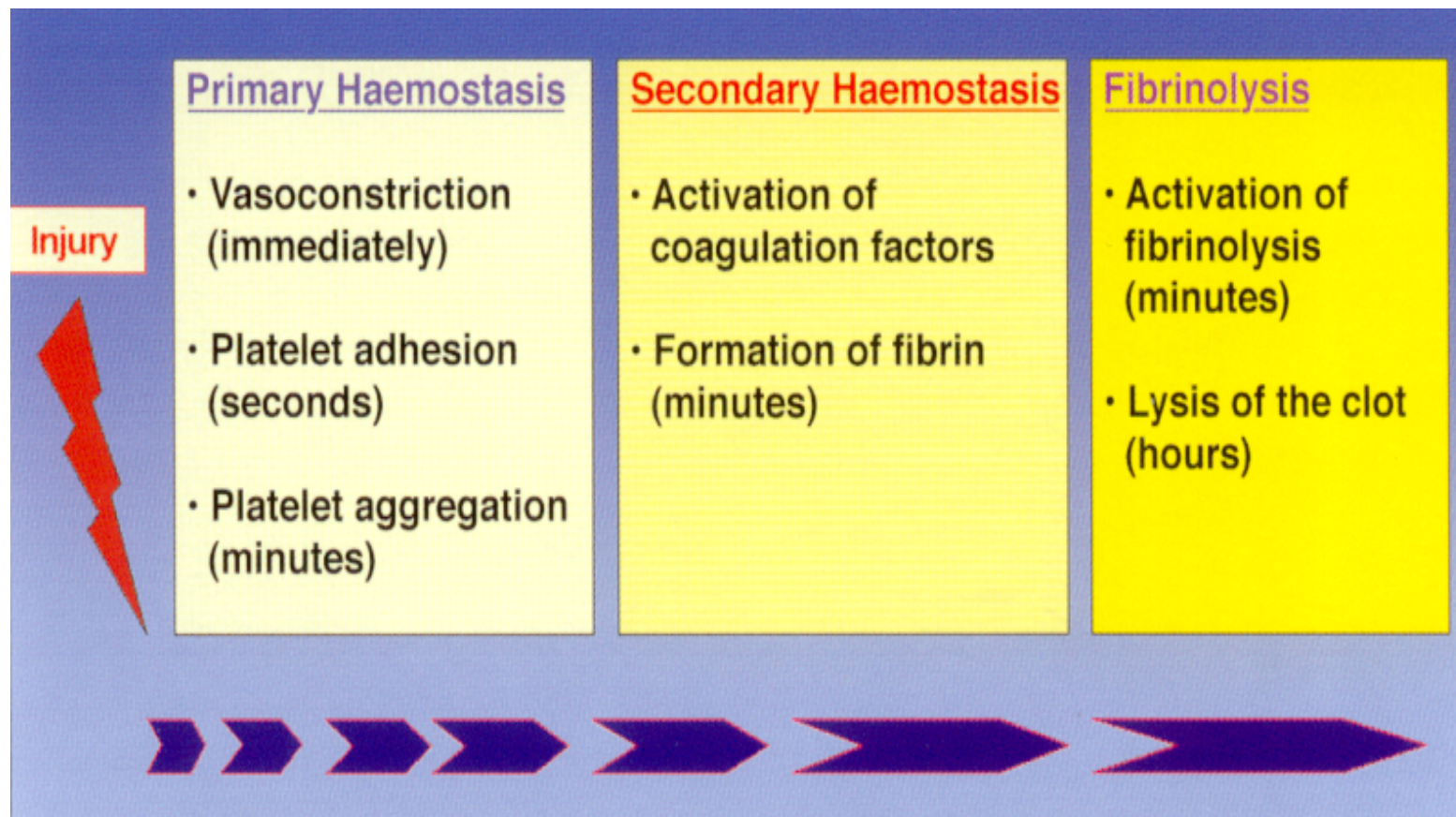


INIBITORI DELLA COAGULAZIONE

Inibitore	tessuto di produzione	meccanismo
ATIII	fegato	inibizione IIa e Xa
Cofattore eparinico II	fegato	inibizione IIa
Proteina C	fegato	inibizione Va e VIIIa
Proteina S	fegato	cofattore proteina C
Trombomodulina	endotelio	cofattore attivazione proteina C
TFPI	fegato	inibizione complesso TF/VIIa

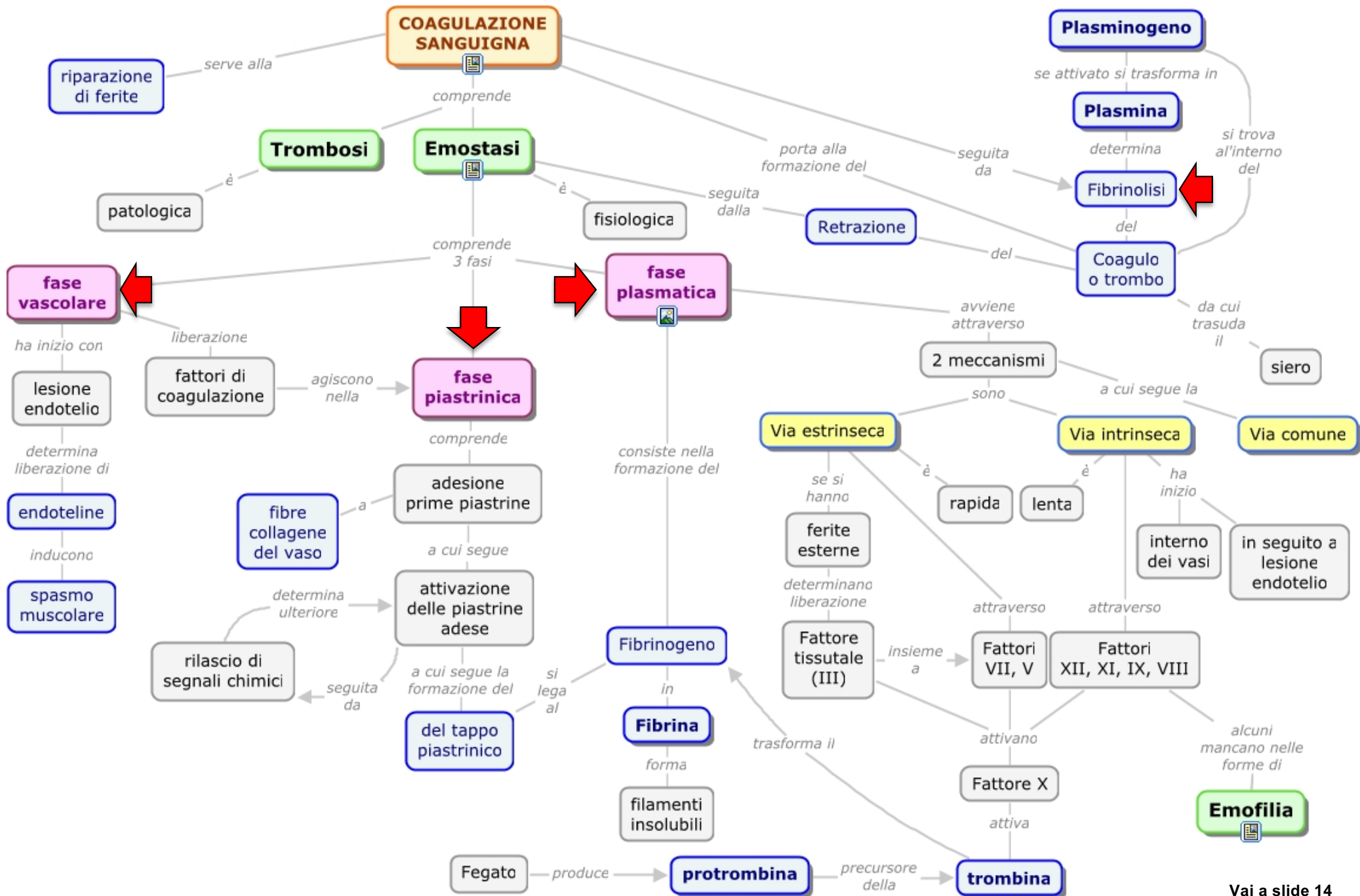


Cronologia dell'Emostasi



Tre fasi nella coagulazione fisiologica:

- Emostasi primaria: **VASI - PIASTRINE**
- **Emostasi secondaria:** **FATTORI COAGULAZIONE**
- **Fibrinolisi**



EMOSTASI PRIMARIA

FASE
VASCOLARE

Vasocostrizione
diminuzione del flusso sanguigno

FASE PIASTRINICA

ADESIONE

ATTIVAZIONE

AGGREGAZIONE

Step 1: Adesione
Step 2: Rilascio contenuto
dei granuli (ADP, trombina,
catecolamine)
Step 3: Aggregazione

FORMAZIONE TAPPO BIANCO
SOLUBILE E INSTABILE

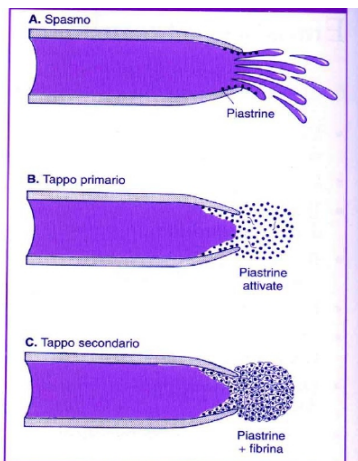


FIGURA 22.1 Le tre tappe dell'emostasi in una piccola arteria che è stata appena recisa. L'intera sequenza avviene in pochi minuti.

Via Intrinseca

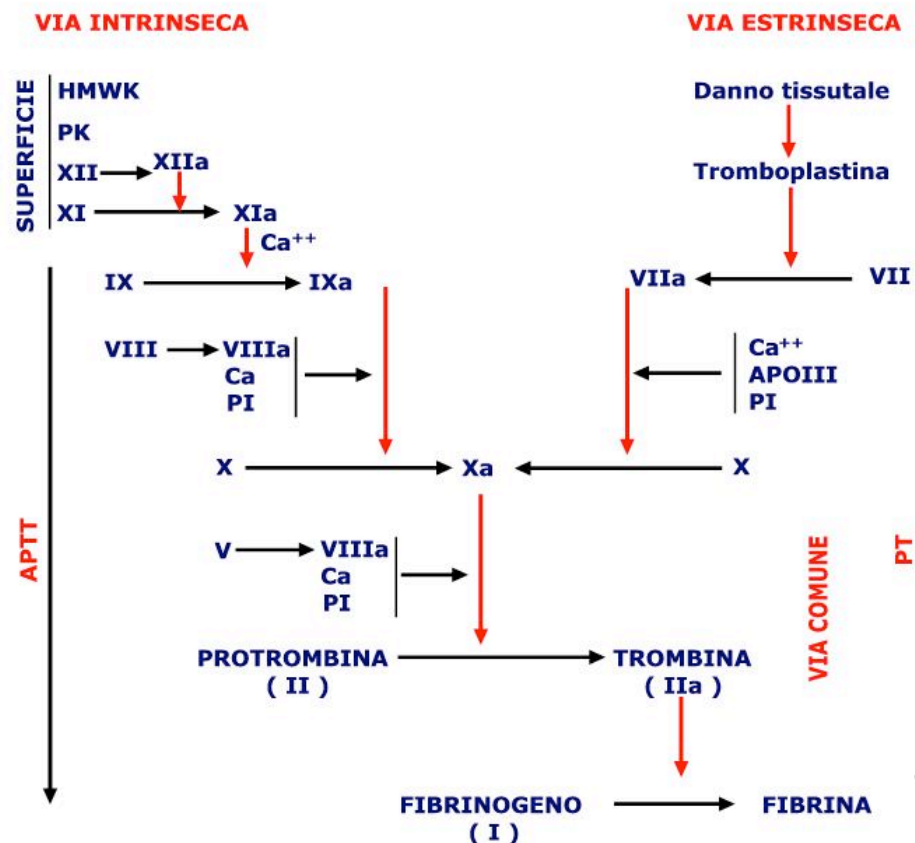
EMOSTASI SECONDARIA

Via Estrinseca

FASE PLASMATICA

Via "intrinseca" parte all'interno dei vasi, in seguito a lesione endoteliale (lenta).

Fattore XIIa attiva il fattore XI, il quale attiva il fattore IX il quale attiva infine il fattore X per confluire nella via comune



→ attivazione
 HMWK= chininogeno ad alto peso molecolare
 PK= precallicreina
 APOIII= apoproteina III
 PI= fosfolipidi
 Ca= ioni Calcio

Via "estrinseca" parte in seguito a ferite esterne (veloce).

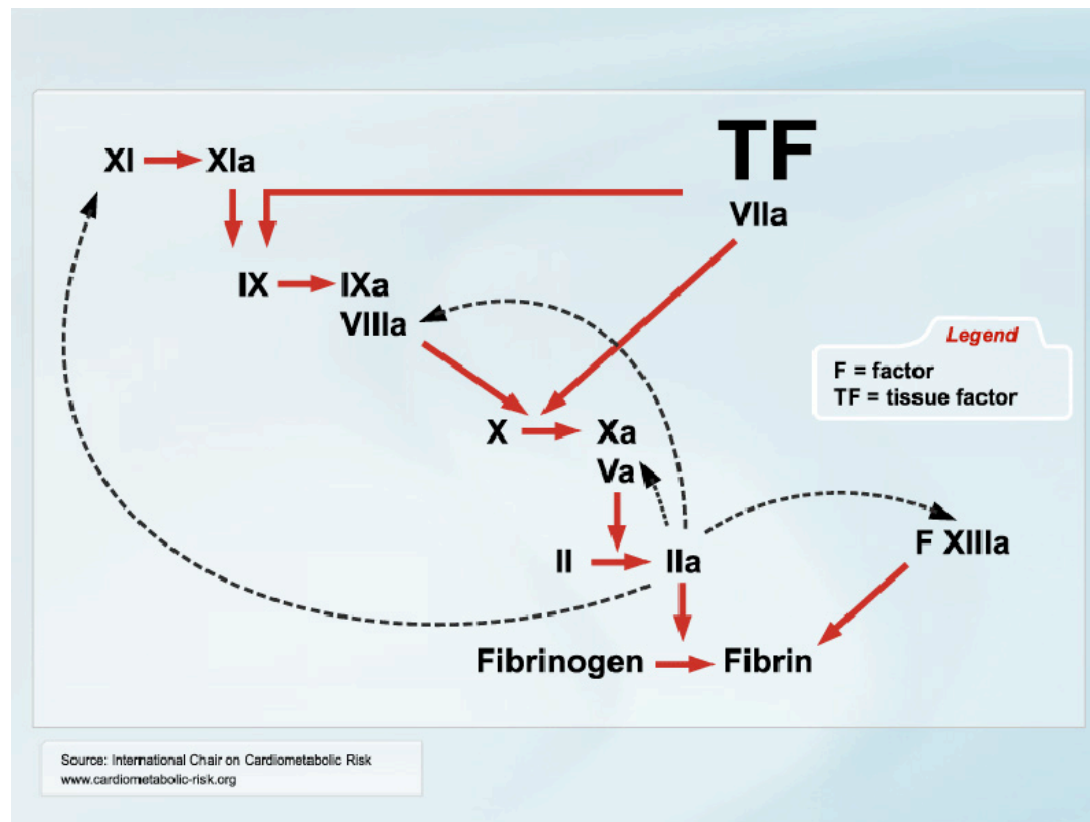
Via estrinseca: elemento chiave è la **tromboplastina**, costituita da una parte proteica (il **Tissue Factor**) e da una parte lipidica;

la tromboplastina, rilasciata dal vaso danneggiato, attiva il fattore VII,

=> attiva il fattore X per convergere quindi nella via comune

Tissue Factor (TF)

- ✓ **Proteina transmembrana** recettore e cofattore essenziale per **Fattore VIIa**
- ✓ **Complesso TF + VIIa** acquista attività catalitica e **attiva i fattori X e IX**
- ✓ **Non presente normalmente sulla membrana delle cellule endoteliali**: può essere espresso a seguito di diversi stimoli.



Agenti in grado di indurre l'espressione di TF sulle cellule endoteliali

- ✓ **Virus, batteri**
- ✓ **Endotossine**
- ✓ **Complessi immuni**
- ✓ **Proteina C reattiva**
- ✓ **Interleuchine (IL-1, TNF)**
- ✓ **Trombina**

Fibrinolisi

Ritorna a slide 6

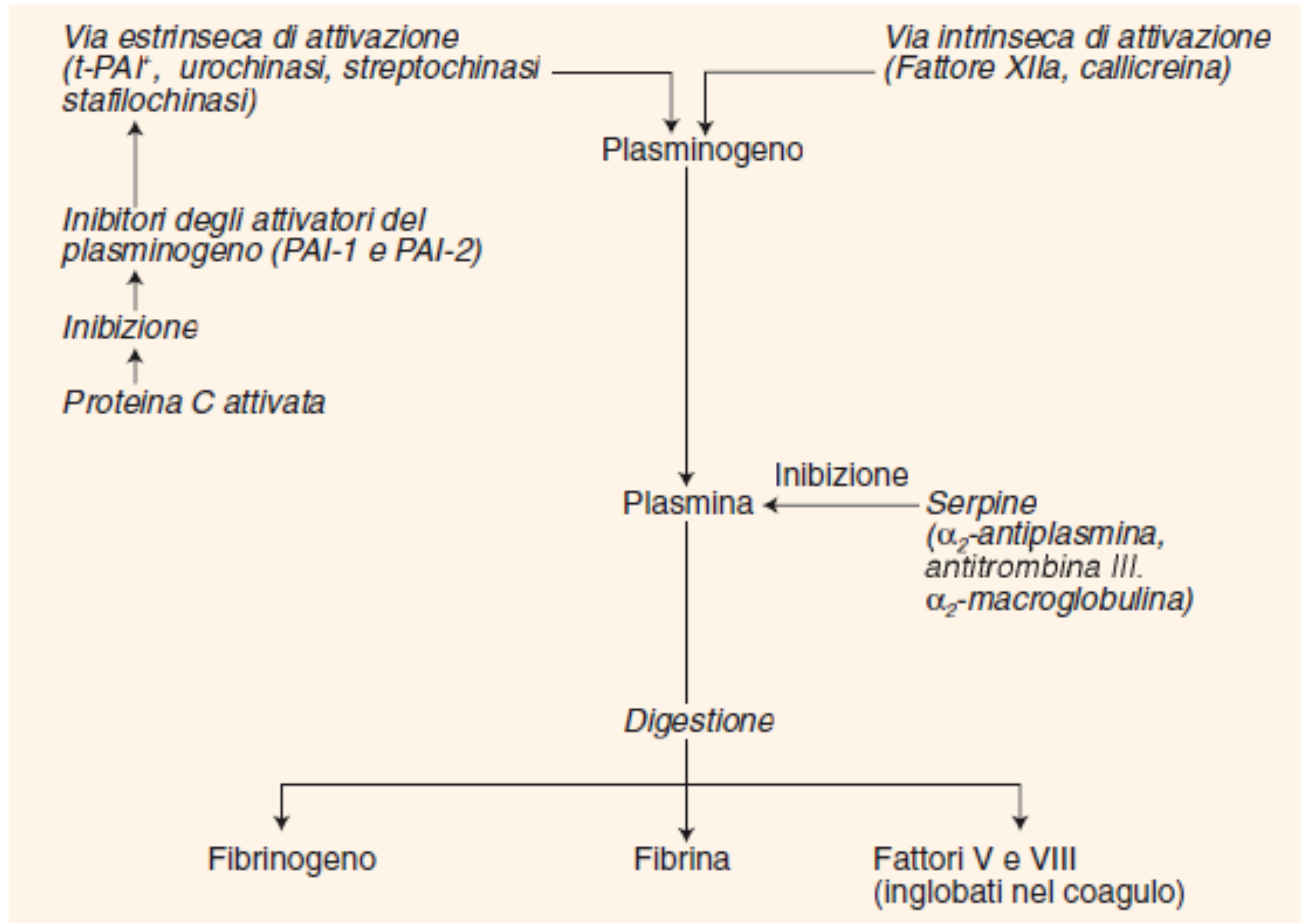


FIGURA 24.7

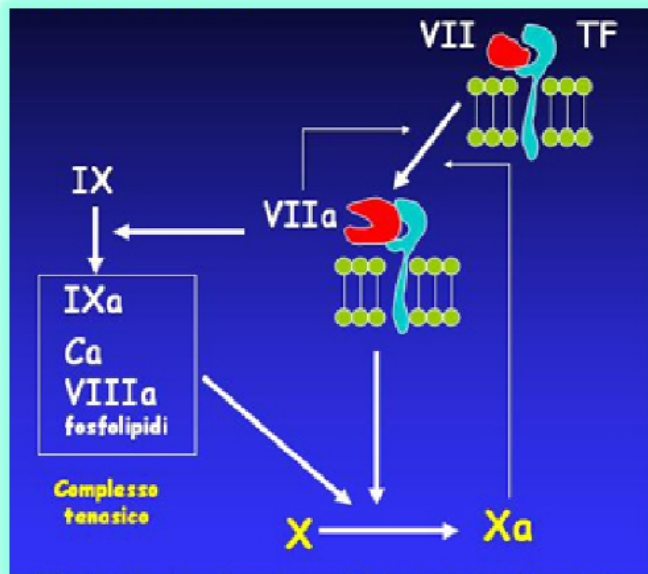
Schema illustrante il sistema fibrinolitico.

La plasmina si forma dal plasminogeno per azione degli attivatori del plasminogeno, la cui attività è modulata dagli inibitori degli attivatori del plasminogeno, che sono sotto il controllo della proteina C. Si forma anche per azione del fattore XIIa e della callicreina. L'azione della plasmina nella fibrinolisi consiste nella digestione della fibrina con formazione di vari prodotti di degradazione.

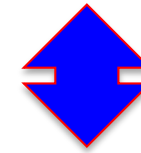
Sistema fibrinolitico limita il danno derivante dall'eccessiva deposizione di fibrina, e dalla conseguente ostruzione dei vasi, ad opera di coaguli anomali (denominati trombi)

EMOSTASI - FIBRINOLISI

FASE COAGULATIVA PLASMATICA



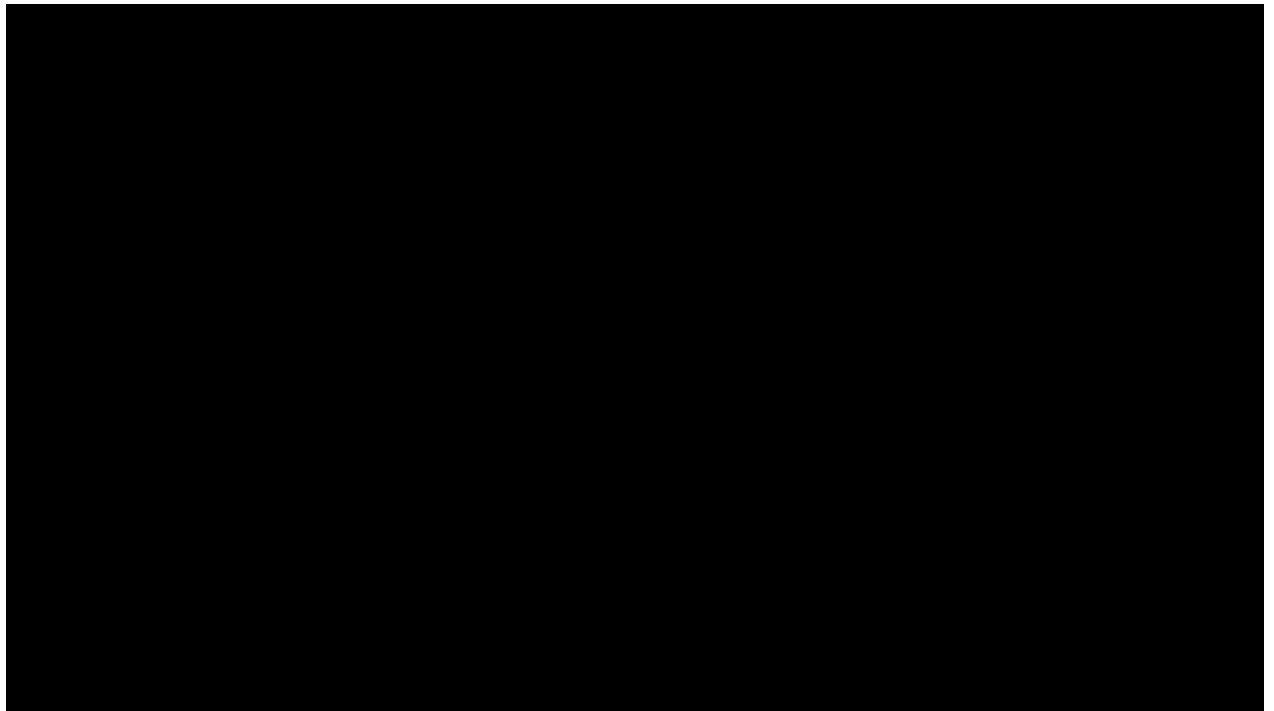
Via Estrinseca



Via Comune

Via Intrinseca

<https://youtu.be/9QVTHDM90io>



(video...) Coagulazione

<https://youtu.be/ZqJg38385Ec>



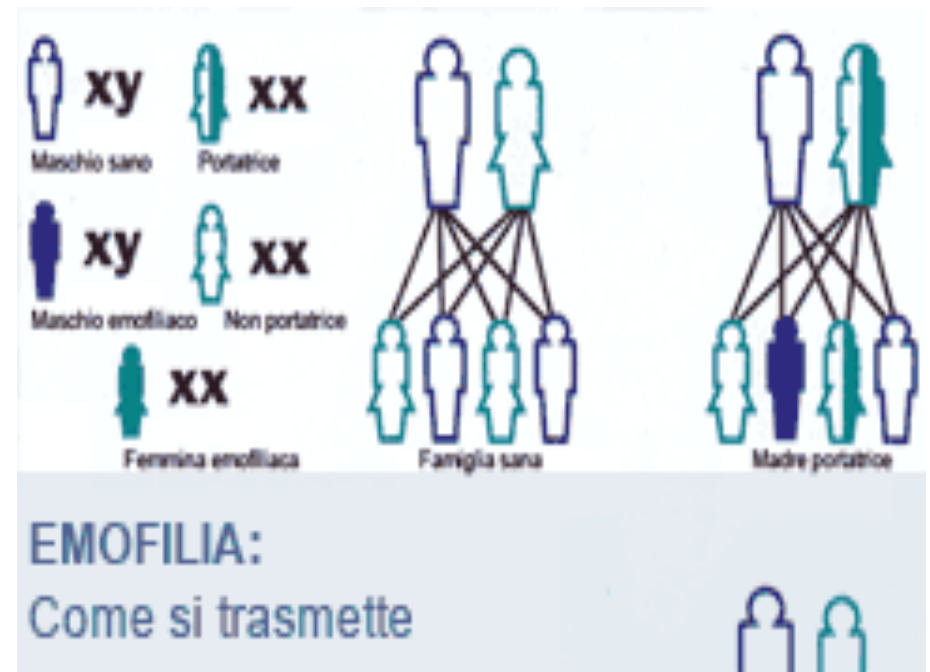
Difetti della coagulazione

Emofilia

- Malattia ereditaria trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X, dovuta a deficienza di **fattore VIII (emofilia vera o emofilia A) o IX (malattia di Christmas o emofilia B)**

ETIOPATOGENESI ED EPIDEMIOLOGIA

- Mutazione sul gene del fattore VIII o IX che induce un difetto di sintesi e conseguente carenza di fattore VIII o IX plasmatico nel maschio, mentre le femmine sono portatrici sane.
- Prevalenza 1:10 000 soggetti di sesso maschile. L'emofilia A è circa 6 volte più frequente dell'emofilia B.



Trombofilie

Trombofilia =>>>

Tendenza a sviluppare trombosi conseguenti ad alterazioni del sistema coagulativo o fibrinolitico su base ereditaria o acquisita

Table 1. Risk factors for first episode of venous thrombosis and their approximate relative risks.

Risk Factor	Relative Risk
Factor V Leiden heterozygous	4-8
Factor V Leiden homozygous	24-80
Prothrombin 20210A gene variant	2-2.8
Antithrombin deficiency	5
Protein- C deficiency	3.1-3.4
Protein- S deficiency	2
Factor VIII elevation	2.6-4.8
Factor XI elevation	2.2
Hospitalization/immobilization	9-11
Pregnancy	4.2
Recent postpartum state	14
Surgery	6
Oral contraceptives/hormone replacement	2-4
Antiphospholipid antibodies	9
Malignancy	7
Hyperhomocysteinemia	1.5-2.5

Data from Liem and Deloughery. *Seminars in Vasc Surg* 2008.

Inherited Thrombophilias Chart



	More Common		Less Common		
	Factor V Leiden Mutation (FVL)	Prothrombin G20210A mutation	Protein C deficiency	Protein S deficiency	Antithrombin deficiency
Prevalence	<ul style="list-style-type: none"> ➤ FVL is the most common genetic thrombophilia among Caucasians ➤ Approximately 3-5% of people in the general population are heterozygous (have one gene mutation) for FVL; approximately 0.0025% of people are homozygous (have two gene mutations) ➤ Prevalence may vary widely based on ethnicity (Heterozygous frequency in US Caucasian Americans-5.7%, Hispanic Americans-2.2%, Native Americans-1.25%, African Americans-1.2%, Asian Americans-0.45%) ➤ FVL is present in 12-20% of patients with VTE (venous thromboembolism) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Found in the heterozygous state in roughly 3% of Caucasians (range 1-6% due to regional variations). It is very uncommon to be homozygous for prothrombin mutations. ➤ Prevalence –about 6% of patients with VTE have prothrombin G20210A mutation 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <1% of general population; 1-10% in VTE population ➤ Heterozygous deficiency is most common; Rare (<1%) homozygous deficiency associated with widespread thrombosis (purpura fulminans) in newborns 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <1% of general population; 1-10% in VTE population 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prevalence of antithrombin deficiency estimated at 0.2-0.5% of the general population; about 1% in VTE population
Action	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Factor Va leads to activation of prothrombin to form a clot. Normally, factor Va is inhibited by protein C and S system. ➤ Because of a point mutation in the factor V gene, inhibition by protein C/S complex is significantly reduced. This is why factor V Leiden is sometimes referred to as resistance to activated protein C. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Due to a point mutation (change to a single DNA basepair from G to A at position 20210 in the gene) ➤ Leads to a hypercoagulable effect through increased prothrombin protein levels 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Protein C normally inhibits coagulation; deficiency leads to a hypercoagulable state 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Protein S is a cofactor for Protein C; therefore this protein normally acts to inhibit coagulation. ➤ Protein S deficiency leads to hypercoagulability. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antithrombin normally acts to inhibit coagulation, so a deficiency in antithrombin makes the blood more prone to clot.

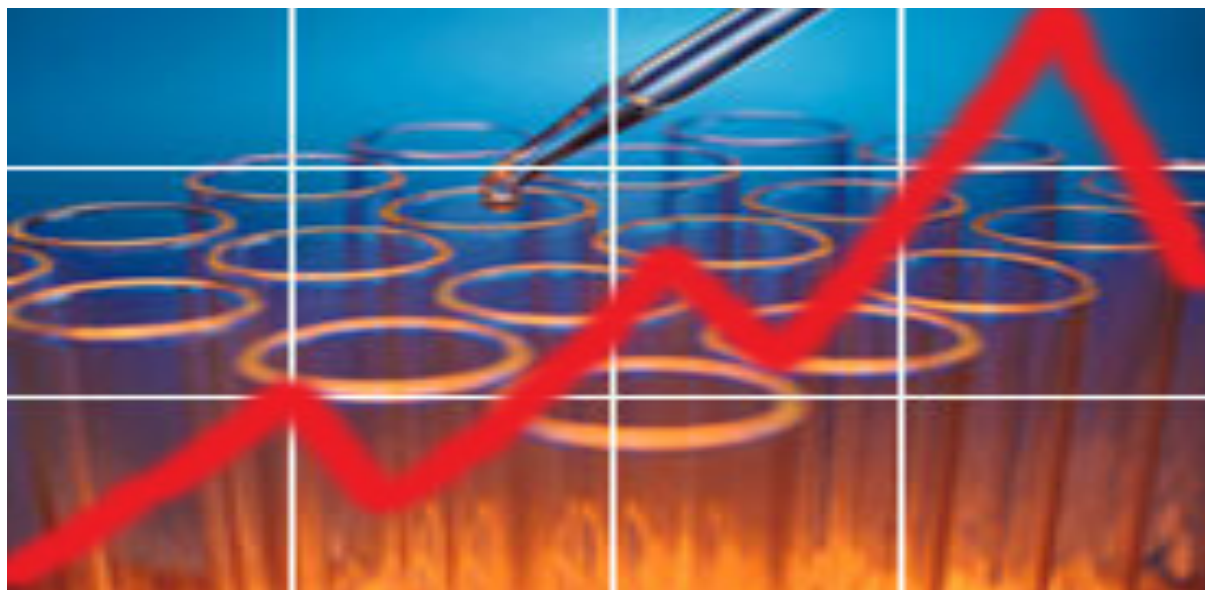
MANIFESTAZIONI CLINICHE

- **TVP degli arti inferiori con o senza embolia polmonare (circa 40% dei casi)**
- **Trombosi venose superficiali, del circolo splanchnico e cerebrali sono più rare**
- **Le trombofilie ereditare sono responsabili di circa il 40% delle TVP non provocate da fattori acquisiti**
- **Le trombosi arteriose possono associarsi a protrombina G20120A nei soggetti giovani e all' iperomocisteinemia**

RECIDIVA DI TVP

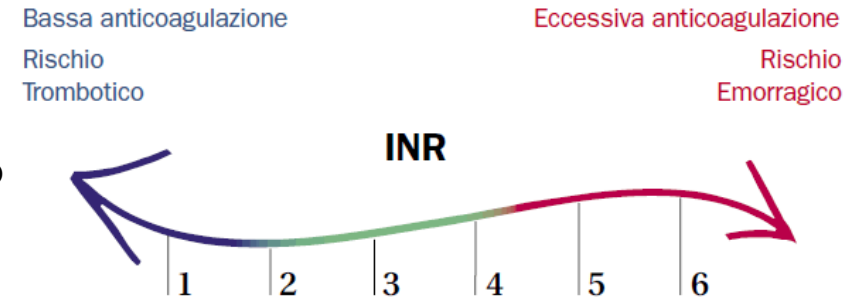
- **Il rischio di recidiva è aumentato nei soggetti con trombofilia ereditaria anche a distanza di anni dal primo episodio**
- **La recidiva ha prognosi infausta nel 5% dei pazienti**
- **Il 30% dei pazienti con recidiva sviluppa una sindrome post-trombotica**
- **Il rischio di recidiva è maggiore nei soggetti con difetto degli anticoagulanti naturali, nelle doppie eterozigosi e nella omozigosi per il fattore V di Leiden**

ESAMI DI LABORATORIO



Tempo di protrombina (PT) e INR

- Tempo di Protombina (PT, Prothrombin Time): **analisi del sangue in grado di quantificare il tempo necessario alla formazione di un coagulo di fibrina.**
- Valori di riferimento indicativi: **11 - 13 secondi** (in relazione alle metodiche analitiche adottate).
- **PT viene espresso mediante indice detto INR (International Normalized Ratio):** tiene conto della sensibilità del reagente tromboplastinico utilizzato.
- In questo modo il medico può valutare i risultati in modo accurato, anche quando provengono da laboratori che sfruttano differenti metodiche di determinazione.
- **PT-INR, è molto importante per il monitoraggio dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali.**
- **Valore ottimale di INR = 0.9 -1.3.**
- In base alle caratteristiche del paziente e alle necessità terapeutiche, il medico può stabilire valori ottimali di INR superiori;
- In caso di fibrillazione atriale o nella prevenzione della trombosi venosa, l'INR ideale = 2 – 3
- Nei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica l'INR ideale = 2.5 – 3.5.



Tempo di protrombina è utile per valutare 5 dei 12 fattori della coagulazione:

I -fibrinogeno

II - **protrombina**

V - proaccelerina

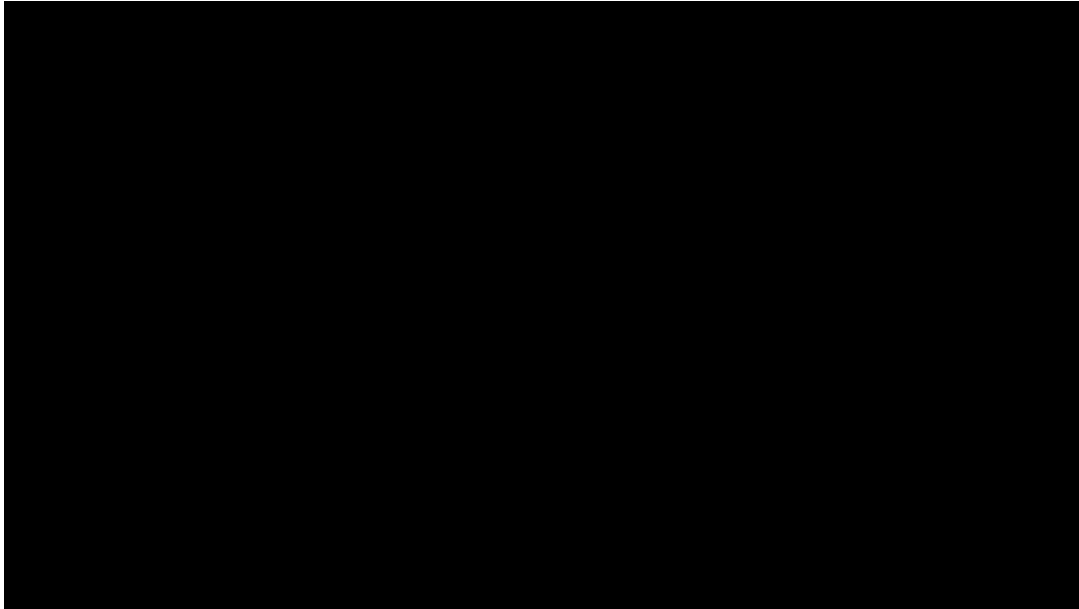
VII - **proconvertina**

X - **protrombinasi**

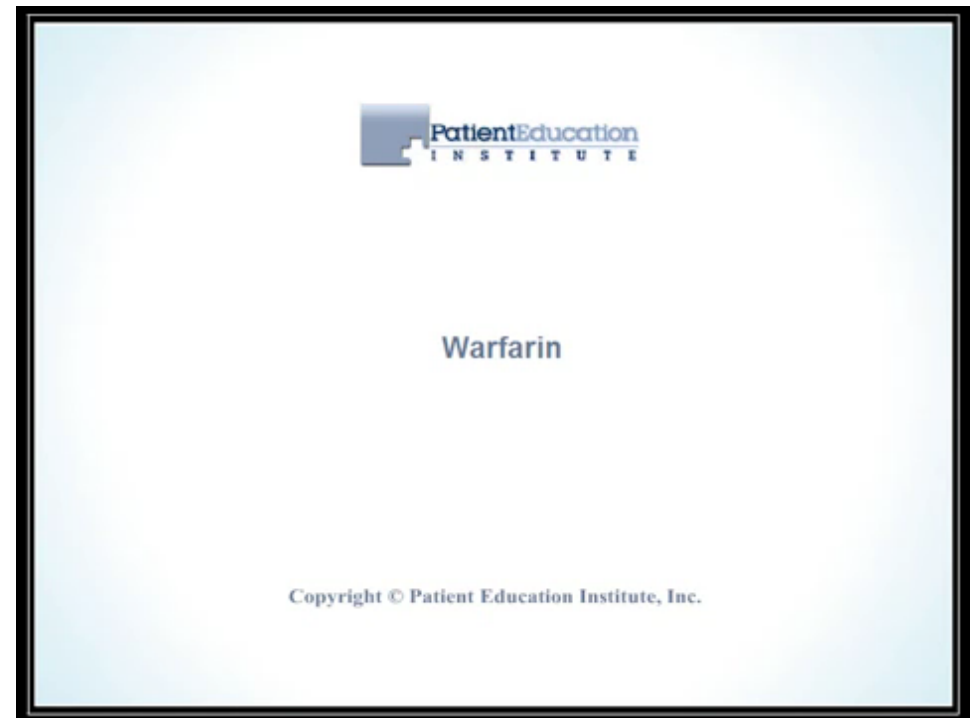
Vitamina K

<https://youtu.be/T-NJJbC1GNo>

INR



<https://youtu.be/NWO3Lcs0UBU>



ANTICOAGULANTI



Sostanze in grado di opporsi alla coagulazione del sangue

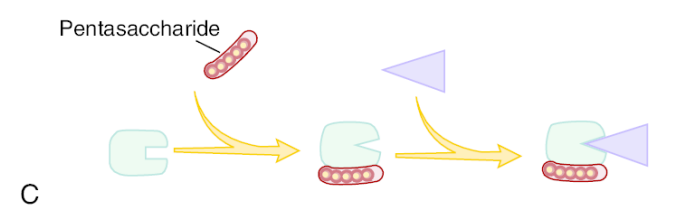
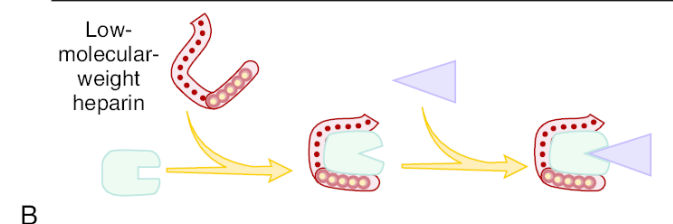
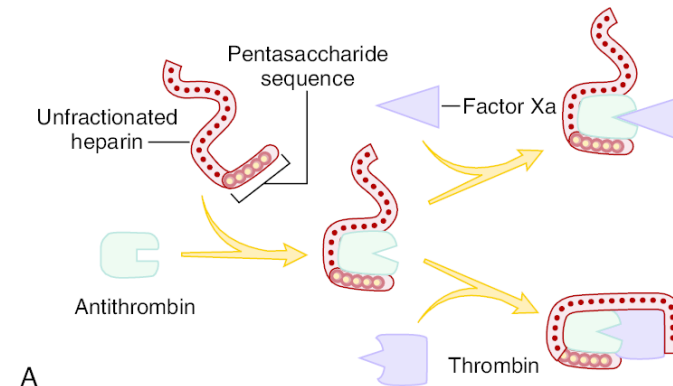
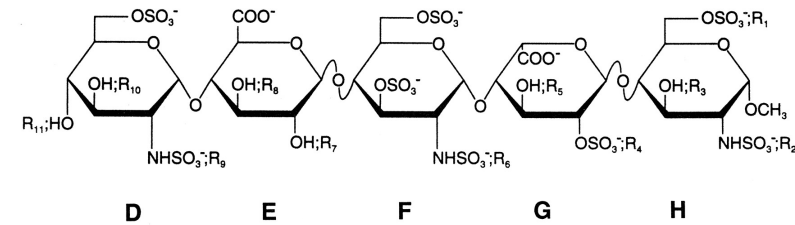
- **Gli anticoagulanti vengono usati sistematicamente in un certo numero di malattie o di stati gravi di cui migliorano la prognosi.**

Malattie in cui vengono utilizzati:

- **Trombosi** → in cui vi è coagulazione del sangue seguita da ostruzione e complicazioni;
- **Arteriosclerosi**;
- **Flebiti**;
- **Malattie del cuore** (stenosi mitralica, fibrillazione atriale)

EPARINA

- Polisaccaride costituito da glucosamina e acido glicuronico (Estratta dal fegato).
- Eparine classificate in base al loro peso molecolare.
- **Eparine standard (o non frazionate)** sono normalmente somministrate per via intravenosa o per infusione (iniezione diretta intravenosa o a goccia intravenosa). Gli effetti sulla coagulazione devono essere attentamente monitorati dopo la somministrazione (in ambito ospedaliero).
- **Eparine a basso peso molecolare (o frazionate)** possono essere somministrate per via sottocutanea (iniezione sotto cute) e non richiedono uno stretto monitoraggio (anche in ambito domiciliare).
- Eparine frazionate e non frazionate differiscono tra loro principalmente per i parametri farmacocinetici e per il meccanismo d'azione.
- Unità pentasaccaridica responsabile del legame con ATIII.
- Pensaccaride presente solo in 1/3 delle molecole di Eparina.
- **AT-III + trombina > disattiva. VELOCITA' di LEGAME BASSA**
- **EPARINA + ATIII+TROMBINA => AUMENTA VELOCITA' di 100-1000x**
- **EPARINA + ATIII** inattiva anche Xa, Xia, e IXa
- **ATTENZIONE!!** sono possibili numerose interazioni con altri medicinali.
- Antinfiammatori (ibuprofene, aspirina, diclofenac, ketoprofene ecc.) possono potenziare l'attività anticoagulante del farmaco favorendo la comparsa di emorragie.
- Prima di assumere qualsiasi tipo di farmaco durante la terapia con eparina è importante verificare l'incompatibilità con altri farmaci (o integratori e preparazioni erboristiche) assunti.



Fondaparinux: pentasaccaride sintetico che inibisce selettivamente il fattore Xa

Gli anticoagulanti orali o dicumarolici: Warfarin-Coumadin- Acenocumarolo-Sintrom

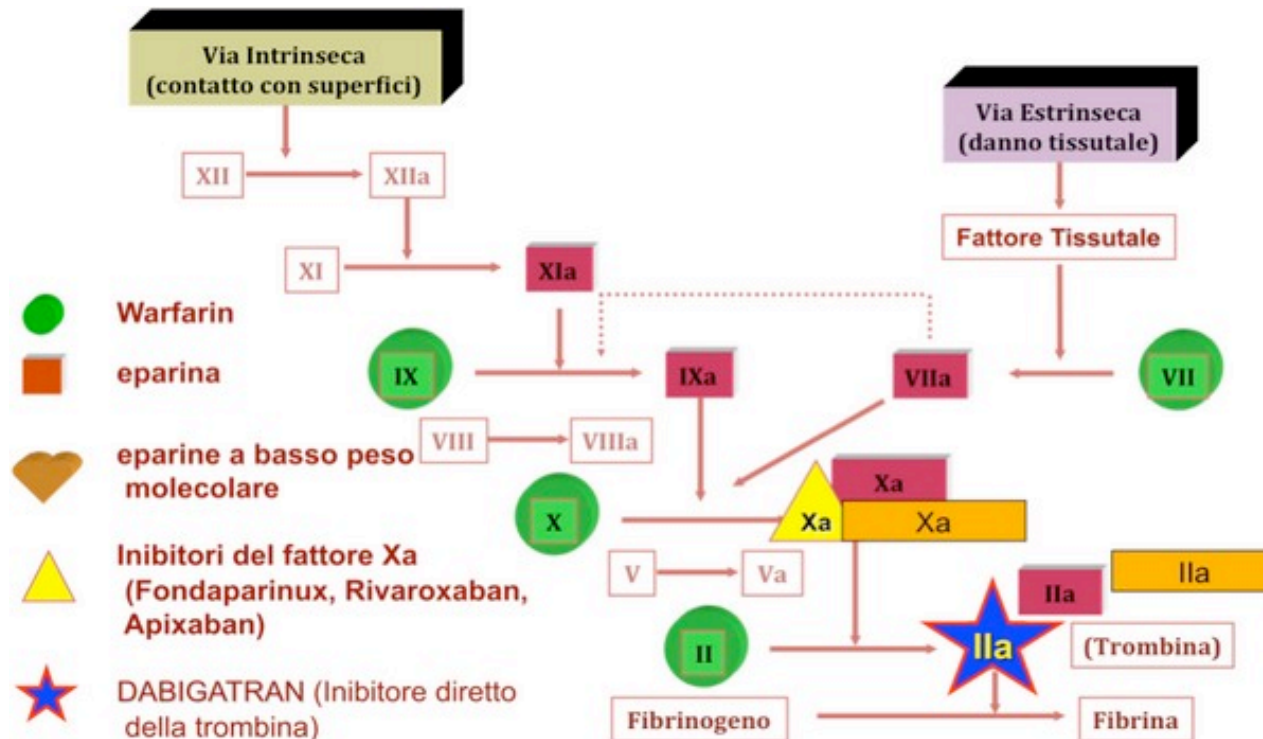
- La scoperta degli anticoagulanti è avvenuta per caso. Nel 1922 studiando una malattia che decimava il bestiame, si scoprì che era la Cumarina a causare le forti emorragie. Nel 1952 fu immesso sul mercato il primo rodenticida anticoagulante, il Warfarin, che ebbe presto una diffusione planetaria.
- I Rodenticidi cronici agiscono sui fattori della coagulazione del sangue che richiedono la presenza della vitamina K, che è anche l'antidoto usato in caso di ingestione accidentale. In condizioni normali, il formarsi di emorragie dovute a fragilità capillare è un fenomeno frequente, al quale l'organismo fa fronte grazie alla coagulazione.
- Negli individui intossicati, invece, l'azione riparatrice della vitamina K è completamente inibita e l'organismo resta vittima di numerose e diffuse emorragie interne, che diventano mortali in 3/10 giorni.



COME FUNZIONANO GLI ANTICOAGULANTI ORALI

Gli anticoagulanti orali o dicumarolici: Warfarin-Coumadin Acenocumarolo-Sintrom

- **DICUMAROLO**: chimicamente è un derivato del naftochinone (isolato inizialmente dal trifoglio fermentato)
- Azione basata su **interferenza con l'attivazione dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (II, VII, IX e X)**.
- **Antagonismo tra dicumarolici e vitamina K** (che può essere usata come antidoto in caso di dosaggio necessario dei farmaci anticoagulanti).
- La vitamina K è in parte introdotta con il cibo e in parte direttamente prodotta nel nostro intestino dai germi che normalmente vi abitano.



Meliloto
"sweet clover"
Melilotus officinalis

Interazioni con altri farmaci

- **Può capitare di dover prendere altre medicine oltre agli anticoagulanti orali.**
- **Possibile interferenza con risposta ai farmaci anticoagulanti (aumento/diminuzione dell'INR).**
- **Bisogna ridurre allo stretto necessario l'uso di altri farmaci, cercando di utilizzare quelli conosciuti come sicuri.**
- **Qualunque farmaco può essere usato, effettuando controlli più frequenti dell'INR.**

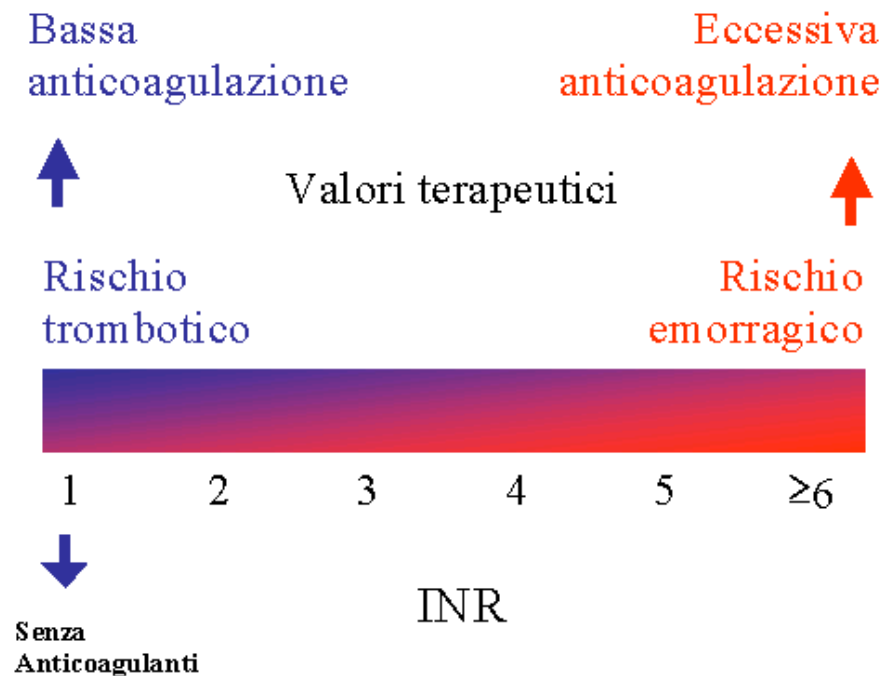
- **Farmaci assumibili:**
 - **Come antipiretico: PARACETAMOLO**
 - **Come antidolorifico: IBUPROFENE**
 - **Come antibiotico: AMOXICILLINA, ENOXACINA**

- **Si deve inoltre avere cura di evitare l'iniezione di farmaci per via intramuscolare, perché si possono creare ematomi profondi nel muscolo molto fastidiosi.**

- **Una nota a parte riguarda le vaccinazioni, che possono essere eseguite regolarmente, avendo cura di fare l'iniezione sottocute. In particolare non ci sono rischi nell'effettuare la vaccinazione antinfluenzale.**

QUANTA DOSE DI FARMACO E' NECESSARIA?

- I farmaci anticoagulanti non possono essere somministrati a dosi fisse
- Ogni paziente richiede una dose personalizzata di farmaco per raggiungere il livello di anticoagulazione adeguato.



Ruolo della Dieta

- **Mantenendo una dieta regolare molto raramente si hanno alterazioni nella risposta agli anticoagulanti che dipendano dall'alimentazione. Evitare di assumere quantità incongrue di alcool sotto le varie forme (vino, birra, superalcolici).**
- **Evitare in generale le verdure a foglia larga ricche di vitamina K (vedi tabella).**
- **Prestare attenzione ai prodotti a base di erbe.**
- **In tal caso dovremo accorciare per alcune settimane l'intervallo tra i controlli dell'INR. Nessun cibo deve essere considerato "proibito" di per sé.**
- **DA EVITARE: prezzemolo, verze;**
- **ATTENZIONE: broccoli, cavoletti, cavolo cappuccio, spinaci, cime di rapa, germogli, lattuga, altra insalata verde, fegato (cercare di assumere la stessa quantità evitando variazioni nella dose maggiori di 100 gr rispetto al consumo abituale di questi cibi).**
- **Segue Tabella con indicati alcuni dei cibi più ricchi di vitamina K e quindi da evitare in grandi quantità in chi assume dicumarolici.**

Tabella IV: alimenti ricchi di vitamina K

Basilico essiccato	Basilico fresco
Timo essiccato	Cicoria
Salvia essiccata	Broccoli
Prezzemolo crudo	Radicchio
Cavolo	Indivia
Origano essiccato	Cavolini di Bruxelles
Maggiorana essiccata	Olio di soia
Spinaci	Lattuga
Rapa	Cavolo
Bietole	

Interazioni farmacologiche tra erbe & anticoagulanti orali



Tabella V: interazioni farmacologiche tra erbe ed anticoagulanti orali

POTENZIANO L'EFFETTO ANTICOAGULANTE:

**Ganoderma Japonicum, Salvia miltiorrhiza,
Ginko, China, Aglio, Iperico
Salice bianco, Spirea ,Tamarindo**

DIMINUISCONO L'EFFETTO ANTICOAGULANTE:

**Passiflora, Ginepro,
Verbena officinale, Ginseng**

Nuovi Anticoagulanti Orali

- Apixaban (Eliquis), Dabigatran (Pradaxa) e rivaroxaban (Xarelto)** sono tre nuovi anticoagulanti orali (NAO) approvati dall'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) per la prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare e con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

PROPRIETÀ	WARFARIN	NAO
Inizio effetto	Lento	Rapido
Posologia	Variabile	Fissa
Effetto dei cibi	Sì	No
Interazioni	Molte	Poche
Monitoraggio	Sì	No
Conclusione effetto	Lungo	Breve

	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Fatt. vit. K dipendenti: VII, IX, X, II	Fatt. IIa (trombina)	Fatt. Xa	Fatt. Xa
Biodisponibilità	elevata	3-7%	66% a digiuno 100% coi pasti	50%
Eliminazione renale	60-90% inattivo	80-85%	33%	27%
Dializzabilità		Sì	parziale	No
Metabolizzazione da citocromo CYP3A4	Sì	No	Sì (32%)	Sì (15%)
Effetto del cibo sull'assorbimento	forte	nessuno	aumentato (assumere coi pasti)	nessuno
Effetto degli antisecretivi gastrici sull'assorbimento		ridotto - 12-30%	nessuno	nessuno
Emivita Plasmatica (T1/2)	8-11 h (acenocumarina) 20-60 ore (warfarin)	12-17 h	5-9 h (giovane) 11-13 ore (anziano)	8-15 h
Dosi giornaliere richieste	1	2	1	2
Legame con le proteine plasmatiche (%)	98	35	85	90
Tempo di scomparsa dell'effetto anticoagulante	4-5 giorni	24 h	24 h	24 h

Nuovi Anticoagulanti Orali: vantaggi / svantaggi

vantaggi

- Rapida insorgenza d'azione.
- Effetto dose risposta-prevedibile
- Emivita relativamente breve.
- Via di eliminazione: renale (dabigatran) o epatico/renale (rivaroxaban, apixaban)
- Minore incidenza di emorragie cerebrali maggiori.

COSTO ANNUO (€)	Farmaco	Monitoraggio INR	Costo sanitario totale
NAO	803	--	803
Warfarin	14.8	160	174.8
Δ costo NAO-warfarin	788.2		
Δ costo sanitario totale NAO-warfarin			628.2

svantaggi

- Emivita relativamente breve.
- Monitoraggio anticoagulazione NON necessario => Minore possibilità di verifica del grado di aderenza alla terapia.
- Test di coagulazione non largamente disponibili.
- Assenza di antidoti o di procedure ben definite per invertire l'anticoagulazione in situazioni di emergenza.
- Costo più elevato rispetto agli AVK.

