

## D-dimero: una guida alla sospensione della terapia anticoagulante orale?

### *D-dimer: a useful tool in gauging optimal duration of oral anticoagulant therapy?*

M. Silingardi, A. Pizzini, I. Iori \*

UO Medicina I, Centro Emostasi e Trombosi, AO "Santa Maria Nuova", Reggio Emilia

#### KEY WORDS

Oral anticoagulant therapy  
Venous thromboembolism  
D-dimer  
Vitamin K antagonists  
Major bleeding

**Summary BACKGROUND AND AIM OF THE STUDY** Optimal duration of oral anticoagulant therapy (OAT) in idiopathic venous thromboembolism (VTE) is unknown. Indefinite OAT carries an unacceptable risk of major bleeding and prospective studies have demonstrated that OAT is no longer protective after its withdrawal. How to identify the patients at risk for recurrence? D-dimer is a marker of thrombin activity. Early prospective studies showed that elevated D-dimer levels after anticoagulation had a highly predictive value for a recurrent episode. Does D-dimer assay have a role in gauging the appropriate duration of anticoagulant therapy? The PROLONG study tries to answer this question. **METHOD** D-dimer assay was performed one month after stopping anticoagulation. Patients with normal D-dimer levels did not resume anticoagulation while patients with elevated D-dimer levels were randomized to discontinue or resume anticoagulation. Study end-points was the composite of recurrent VTE and major bleeding during an average follow-up of 1.4 years. **RESULTS** The rate of recurrence is significantly higher in patients with elevated D-dimer levels who discontinued anticoagulation. Resuming anticoagulation in this cohort of patients markedly reduces recurrent events without increasing major bleeding. **DISCUSSION AND CONCLUSIONS** PROLONG study is provocative, because D-dimer assay is simple, thus not requiring dedicated laboratory facilities. D-dimer test has otherwise high sensitivity but low specificity in VTE diagnosis. Aspecifically elevated D-dimer levels are available in the elderly and the majority of patients included in the study were > 65 years old, thus introducing a possible selection bias. Nonetheless the results of the study are useful for the clinician. Prolongation of vitamin K antagonists in patients with elevated D-dimer levels one month after discontinuation of OAT for a first unprovoked episode of VTE results in a favourable risk-benefit relationship. Probably this conclusion is even more appropriate for young patients.

#### Introduzione

La durata ottimale della terapia anticoagulante orale (TAO) per il tromboembolismo venoso idiopatico a tutt'oggi non è definita [1]. Negli ultimi 10 anni sono stati condotti studi che hanno confrontato diversi periodi di TAO. Sei mesi sono più efficaci di 6 settimane a parità di complicanze emorragiche. La TAO protratta indefinitamente è superiore al placebo, pagando però un prezzo molto elevato in termini di complicanze emorragiche maggiori (3% l'anno). Lo studio WODIT ha confrontato 3 mesi vs 12 mesi di TAO, continuando però a seguire per un ulteriore anno i

due gruppi di pazienti. Si è visto così che l'iniziale vantaggio del gruppo 12 mesi si annullava nel follow-up: dopo la sospensione della TAO si assisteva a un incremento nel numero di recidive fino a raggiungere i valori del gruppo a più breve durata.

In definitiva la TAO protegge dalla recidiva solo per il periodo in cui viene condotta e i suoi benefici cessano con la sua sospensione [1].

Di fronte a una trombosi venosa profonda o embolia polmonare idiopatica, dopo aver condotto la TAO per almeno 3 mesi, il clinico ha di fronte a sé cinque opzioni:

- accettare il rischio di recidiva (6-7% a 6 mesi; 30% a 8 anni) e non trattare nessuno;
- trattare tutti i soggetti, accettando un rischio di emorragia maggiore del 3% l'anno;
- condurre la TAO con un target di *International Normalized Ratio* (INR) più basso per ridurre il rischio emorragico

\* Corrispondenza:

Mauro Silingardi, Arcispedale Santa Maria Nuova,  
v.le Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia,  
e-mail: silingardi.mauro@asmn.re.it

co. Due recenti studi hanno testato questa ipotesi con risultati discordanti [2-3];

- sperare in nuovi farmaci antitrombotici con migliore profilo di sicurezza. Ximelagatran (ora ritirato dal commercio per epatotossicità) aveva suscitato molte speranze in tal senso e attualmente numerosi inibitori del fattore Xa attivi per via orale sono in avanzata fase di sperimentazione;
- identificare i soggetti a rischio di recidiva e trattare solo quelli. Questa sarebbe certamente la condotta più corretta, ma non è per niente facile attuarla. Un primo tentativo è stato compiuto con lo studio delle trombofilie, ma i dati più recenti escludono un loro ruolo quali fattori di rischio per recidiva trombotica [4]. La valutazione ecografica del residuo trombotico (definito come millimetri di incomprimibilità all'ecografia venosa eseguita alla sospensione della TAO) ha recentemente ottenuto una validazione quale fattore di rischio per recidiva, ma attende ulteriori conferme soprattutto riguardo alla riproducibilità del dato [5].

## Lo studio

Il lavoro di Gualtiero Palareti [6] si iscrive in questo filone, è volto cioè alla ricerca di un marcatore di ipercoagulabilità che sia predittivo di recidiva trombotica alla fine di un adeguato periodo di TAO. I presupposti risiedono in alcuni lavori dello stesso gruppo di Bologna, successivamente confermati da un gruppo austriaco, in cui si dimostrava che elevati valori di D-dimero al termine della TAO erano associati al rischio di recidiva tromboembolica [7-9].

PROLONG è uno studio prospettico multicentrico, in aperto, che si è proposto l'obiettivo di testare il ruolo del D-dimero circa l'opportunità o meno di prolungare la TAO. Sono stati inclusi 619 soggetti di età compresa tra 18 e 85 anni, con trombosi venosa profonda idiopatica trattati con warfarin/acenocumarolo per almeno 3 mesi. Circa un mese dopo la sospensione del dicumarolico veniva eseguita la determinazione del D-dimero (test qualitativo, Inverness Medical Professional Diagnostics-Instrumentation Laboratory) insieme alla ricerca degli stati trombofilici. I pazienti con anticorpi antifosfolipidi o con deficit di antitrombina venivano esclusi dallo studio e riprendevano la TAO; viceversa, i pazienti con fattore V Leiden o con mutazione G20210A del gene della protrombina proseguivano lo studio. 392 pazienti con normali livelli di D-dimero sono stati seguiti per 18 mesi con visite periodiche a 3-6 mesi. Dei 227 soggetti con D-dimero positivo 105 sono stati randomizzati alla ripresa della TAO (target INR 2,5) e 122 alla sospensione definitiva. Il follow-up si è protratto per 18 mesi in entrambi i gruppi con le medesime modalità.

End-point dello studio era la sommatoria degli eventi tromboembolici e delle complicanze emorragiche maggiori, entrambe aggiudicate centralmente.

L'incidenza di recidive tromboemboliche era significativamente maggiore nel gruppo D-dimero elevato/sospensione della TAO rispetto al gruppo D-dimero elevato/ripresa

della TAO e ai 392 pazienti con D-dimero normale (15% vs 2,9% vs 6,2% rispettivamente).

Esprimendo l'end-point combinato (recidive tromboemboliche venose + emorragie maggiori) in termini di numero eventi/100 anno-paziente, la significatività statistica spettava alla comparazione D-dimero elevato/sospensione della TAO vs D-dimero elevato/ripresa della TAO e D-dimero elevato/sospensione della TAO vs D-dimero normale, mentre si perdeva comparando il gruppo D-dimero elevato/ripresa della TAO con il gruppo D-dimero normale.

Non sono state rilevate differenze nei tre gruppi riguardo alle complicanze emorragiche maggiori.

Lo studio pertanto concludeva che il D-dimero è significativamente associato alla recidiva tromboembolica e che è vantaggioso prolungare la TAO in soggetti con D-dimero elevato, mentre resta indefinito il comportamento da tenere nei pazienti con D-dimero normale alla sospensione della TAO. Lo studio non era in doppio cieco e quindi esposto a potenziali bias. I dati di incidenza delle recidive sono però sovrapponibili a quelli presenti in letteratura.

I risultati dello studio PROLONG sono molto importanti per il clinico. Per la prima volta si è identificato un dato di laboratorio predittivo di recidiva trombotica su cui basare la decisione di proseguire o meno la TAO. Il test è peraltro di facile esecuzione e realizzabile in tutti gli ospedali, senza la necessità di un laboratorio specializzato.

## Criticità

- Il D-dimero è un test con limiti intrinseci, in quanto molto sensibile ma poco specifico. Elevati livelli di D-dimero si riscontrano in corso di patologie infiammatorie, neoplastiche, traumatismi, nella maggior parte dei pazienti ospedalizzati e nella popolazione anziana: il D-dimero aumenta con l'età anche nella popolazione generale [10]. Nello studio PROLONG, la maggior parte dei pazienti con D-dimero elevato aveva un'età > 65 anni e questo potrebbe essere un bias di selezione per i soggetti a maggior rischio di recidiva. Il sottogruppo di pazienti con età > 65 anni aveva infatti lo stesso *hazard ratio* (1,62; 95% intervallo di confidenza, CI, 0,76-3,46) indipendentemente dai valori di D-dimero (normali/elevati) in assenza della TAO.

Inoltre, nel gruppo di pazienti con D-dimero normale i soggetti anziani avevano più recidive rispetto ai giovani (6,3 vs 2,9 eventi/100 anno-paziente). Per tenere distinto il ruolo dell'età e del D-dimero servirebbe uno studio che impieghi una metodica quantitativa del dosaggio del D-dimero con valori di cut-off aggiustati per fasce di età.

- L'andamento del D-dimero dopo la sospensione della TAO non è noto: una sola determinazione a 30 giorni, come nello studio PROLONG, potrebbe non avere rilevato un successivo rialzo predittivo di recidiva e avere erroneamente selezionato falsi negativi nel gruppo con D-dimero normale. L'ipotesi è già stata formalizzata da Palareti in un secondo studio, il PROLONG II, in cui i pazien-

ti con D-dimero normale vengono sottoposti a determinazioni del D-dimero ogni 2 mesi e seguiti per un anno, registrando l'incidenza delle recidive trombotiche.

## Conclusioni

Lo studio PROLONG offre al clinico un utile strumento per il management della TAO nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico. La determinazione del D-dimero un mese dopo la sospensione della TAO identifica i pazienti in cui la prosecuzione si è dimostrata vantaggiosa in termini di rapporto beneficio/rischio. Probabilmente ciò è tanto più vero, quanto più bassa è l'età dei pazienti da trattare.

## Bibliografia

- [1] Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401-28S.
- [2] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al.; PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348(15):1425-34.
- [3] Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al.; Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349(7):631-9.
- [4] Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362(9383):523-6.
- [5] Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137(12):955-60.
- [6] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al.; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17):1780-9.
- [7] Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87(1):7-12.
- [8] Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003;108(3):313-8.
- [9] Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290(8):1071-4.
- [10] Barro C, Bosson JL, Pernod G, Carpentier PH, Polack B. Plasma D-dimer testing improves the management of thromboembolic disease in hospitalized patients. *Thromb Res* 1999;95(5):263-9.