

## **Dosaggi seriati del D-dimero e apixaban a dose ridotta dopo un TEV idiopatico: è un approccio possibile?**

### **Risultati dello studio Apidulcis.**

Il dosaggio del D-dimero viene utilizzato nella pratica clinica per individuare i pazienti con tromboembolismo venoso (TEV) idiopatico a più alto rischio di recidiva che potrebbero beneficiare di un'anticoagulazione a lungo termine. Tuttavia, questo approccio si basa su studi effettuati prima dell'avvento degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) pertanto non è noto se sia applicabile anche ai pazienti in terapia con i nuovi farmaci.

Un gruppo di ricercatori italiani, coordinati da Gualtiero Palareti ha indetto uno studio (1) di coorte, multicentrico e prospettico, di cui sono da poco stati resi noti i risultati, proprio allo scopo di valutare il valore di un algoritmo che prevede test seriati del D-dimero dopo un episodio di TEV idiopatico e la somministrazione di apixaban a dose ridotta (2,5 mg due volte al giorno) solo ai pazienti con test positivo. Lo studio ha coinvolto pazienti ambulatoriali di età compresa tra 18 e 74 anni, anticoagulati per almeno 12 mesi dopo un primo evento di TEV idiopatico; tutti i pazienti sono stati sottoposti al dosaggio del D-dimero con i test comunemente usati e cutoff prestabiliti. Il protocollo dello studio prevedeva che, se il D-dimero di base, durante la terapia anticoagulante, fosse risultato negativo, l'anticoagulazione veniva interrotta ed il test ripetuto dopo 15, 30 e 60 giorni. Nei pazienti con risultati serialmente negativi veniva confermata la sospensione; ai restanti pazienti, con test del D-dimero positivo durante il follow up, veniva somministrato apixaban a dosaggio ridotto per 18 mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un follow-up programmato a 18 mesi. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dall'incidenza di recidiva sintomatica di trombosi venosa (TVP) prossimale e/o embolia polmonare (EP), o morte per TEV. L'endpoint secondario di efficacia includeva l'incidenza di eventi cardiovascolari arteriosi, TVP distale isolata, trombosi venosa superficiale, morte per qualsiasi causa e trombosi venosa in altre sedi. Per quanto riguarda la sicurezza, l'outcome primario era rappresentato dall'incidenza di sanguinamento maggiore mentre l'outcome secondario comprendeva i sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti.

Lo studio ha coinvolto 778 pazienti (491 di sesso maschile), con un'età mediana di 59 anni, quasi tutti (91,3%) in terapia con un DOAC. I dosaggi seriati del D-dimero secondo protocollo, sono stati completati in 732 soggetti: 446 (60,9%) hanno avuto test positivi ed hanno ricevuto apixaban 2,5 mg due volte a giorno, mentre 286 (39,1%) hanno avuto risultati costantemente negativi e sono rimasti senza anticoagulante. La prevalenza di un D-dimero positivo al tempo zero (durante l'anticoagulazione) era significativamente più alta nei pazienti trattati con una dose ridotta di DOAC rispetto a quelli trattati con dose standard (25,3% vs 14,1%, rispettivamente;  $p=0,0014$ ). Inoltre, i pazienti con D-dimero negativo erano più giovani, più spesso di sesso femminile e presentavano più frequentemente un'EP isolata come evento indice, associata a deboli fattori di rischio per TEV, come la terapia ormonale. Il trial è stato interrotto prematuramente per l'alta incidenza di endpoint primario, osservata nell'ambito di un'analisi ad interim, nei pazienti che avevano sospeso l'anticoagulante rispetto ai soggetti in terapia con apixaban a dosaggio ridotto (6.2 and 0.9 x 100 pazienti-anno, rispettivamente). Rispetto a quanto osservato nei precedenti studi con dicumarolici (2), nel trial è stata registrata un'alta incidenza di recidive di TEV nei pazienti con D-dimero negativo: questo dato inatteso può essere spiegato dal fatto che includendo pazienti che avevano effettuato 12 mesi di terapia anticoagulante (anziché almeno 3 mesi), è stata probabilmente selezionata una popolazione di soggetti a più alto rischio di recidiva perdendo così il potere predittivo del D-dimero. Dall'altro lato, è stata registrata anche un'alta prevalenza di D-dimero positivo durante terapia anticoagulante (15,8%) rispetto allo studio Dulcis (4,7%) (2): questo risultato può essere interpretato alla luce del fatto che nel trial Apidulcis la quasi totalità dei pazienti erano in terapia con anticoagulanti orali diretti che, come noto, hanno una farmacodinamica completamente diversa rispetto al warfarin che potrebbe determinare un diverso

impatto sulla formazione e degradazione della fibrina. In ultimo, il trattamento esteso con apixaban a basso dosaggio si è rivelato non solo molto efficace contro le recidive di TEV (come del resto il warfarin nel precedente studio Dulcis), ma anche estremamente sicuro: infatti, dei 446 pazienti in terapia con apixaban solo 3 (0,56 per 100 persone-anno) hanno sperimentato TEV ricorrente e solo 2 sanguinamenti maggiori (0,37 per 100 anni-persona), entrambi post-traumatici.

In conclusione, i risultati dello studio da un lato confermano l'elevata efficacia e sicurezza di apixaban a dose ridotta per la prevenzione delle recidive di TEV, e dall'altro dimostrano che il potere predittivo del D-dimero nell'individuare i pazienti a più alto rischio, osservato negli studi con i dicumarolici, non è stato confermato per i pazienti in terapia con DOAC e che pertanto, questo approccio non può essere utilizzato nella pratica clinica quotidiana per decidere se prolungare o meno la terapia anticoagulante. Lo studio fa emergere anche un altro importante aspetto: la prevalenza di un D-dimero positivo alla prima misurazione era significativamente più alta nei pazienti trattati con dose bassa rispetto a quelli che ricevevano il DOAC a dose standard ( $p=0,0014$ ), suggerendo così un minor effetto anticoagulante e ponendo nuovamente l'attenzione sull'importanza di prescrivere il dosaggio giusto dei DOAC per non esporre i pazienti ad inutili rischi.

## **Bibliografia**

1. Palareti G, Poli D, Ageno W, et al. D-dimer and reduced dose apixaban for extended treatment after unprovoked venous thromboembolism: the Apidulcis study. *Blood Adv* 2022 Aug 1; bloodadvances.2022007973. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007973.
2. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 2014;124:196-203.