

STUDIO MORGAGNI

a cura di:

Paolo Prandoni

Gualtiero Palareti

Vittorio Pengo

Background

La frequenza di recidive tromboemboliche a seguito dell'interruzione della terapia anticoagulante orale (TAO) in pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) prossimale idiopatica od associata a fattori di rischio di scarsa entità (traumatismi minori, lunghi viaggi aerei, terapia ormonale, ecc.) si attesta attorno al 7-8% per anno (1-3). D'altra parte il proseguimento della TAO al di là di 3-12 mesi si accompagna ad un rischio emorragico che, sia in termini di eventi non fatali che fatali, sostanzialmente pareggia quello delle recidive tromboemboliche in caso di sospensione (4). Non sono stati evidenziati criteri basali che, da soli od in varia combinazione, possano aiutare ad identificare la durata ottimale della TAO, che allo stato attuale è pertanto virtualmente sconosciuta. Le più recenti linee guida sottolineano che, una volta completato un ciclo di 3 mesi di terapia anticoagulante, si valuti per ogni singolo paziente il rapporto beneficio-rischio del proseguimento dell'anticoagulazione (5).

Studi recenti hanno dimostrato che informazioni acquisite successivamente all'episodio trombotico possono essere potenzialmente più utili per l'identificazione della durata ottimale della terapia che le informazioni basali. Tra queste figurano la valutazione ecografia del circolo venoso profondo, volta a stabilire se permane un residuo trombotico (6), e la determinazione del D-dimero (7). Benchè gli studi sopra menzionati abbiano dato indicazione favorevole alla sospensione della terapia anticoagulante nei pazienti in cui le vene si sono ricanalizzate (6) o il D-dimero si è negativizzato

(7), in realtà la frequenza di eventi tromboembolica nel follow-up dei pazienti rispondenti a tali caratteristiche è risultata ancora alta (6,7). E' opinione comune che per una migliore identificazione del rischio si possa definire un algoritmo che incorpori entrambe le strategie.

Scopo del presente studio è dimostrare se l'applicazione di un algoritmo che incorpora sia la valutazione ecografia seriata del circolo venoso profondo che la valutazione seriata del D-dimero in un'ampia serie consecutiva di pazienti con TVP prossimale idiopatica possa contribuire ad identificare un sottogruppo di pazienti in cui la TAO può essere sospesa con ragionevole sicurezza. Per le finalità di questo studio viene giudicata accettabile una frequenza di recidive tromboemboliche inferiore al 4% annuo.

Pazienti eleggibili

Per le finalità dello studio sono eleggibili pazienti con il primo episodio di TVP prossimale idiopatica o secondaria a fattori di rischio minori (tutti tranne traumi maggiori e chirurgia maggiore) che abbiano ricevuto non meno di 3 e non più di 12 mesi di anticoagulazione, a condizione che durante detto periodo di anticoagulazione non abbiano sviluppato eventi tromboembolici, eventi emorragici di rilievo o patologie neoplastiche.

I pazienti sono eleggibili per lo studio sia in caso di presenza che di assenza di sintomi di embolia polmonare (che peraltro non necessita di accertamento diagnostico, in quanto la sua presenza non modifica l'algoritmo di studio).

Criteri di esclusione

- Pregresso episodio tromboembolico
- Recente (meno di 3 mesi) trauma maggiore od intervento chirurgico maggiore
- Neoplasia attiva
- Immobilizzazione permanente da cause mediche

- Necessità di terapia anticoagulante per indicazioni diverse dalla TVP
- Deficienze note degli inibitori naturali della coagulazione (antitrombina, proteina C, proteina S), omozigosi per fattore V Leiden o variante G20210A della protrombina, eterozigosi per entrambe questi polimorfismi, combinazione di stati trombofilici, sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Impossibilità a ricevere controlli ecografici e/o la determinazione del D-dimero
- Controindicazioni di qualsiasi natura al proseguimento della terapia anticoagulante
- Aspettativa di vita inferiore a 1 anno
- Gravidanza accertata o presunta
- Età inferiore a 18 anni
- Rifiuto del consenso informato

Intervento

I pazienti rispondenti alle caratteristiche sopra esposte riceveranno la valutazione ecografica del circolo venoso profondo (la vena femorale comune all'inguine e la vena poplitea sino alla triforcazione):

- I pazienti con residuo trombotico (definito in presenza di un diametro di almeno 4 mm sotto massima compressione in sezione trasversale in almeno uno dei due punti di esplorazione) manterranno la terapia anticoagulante, e saranno invitati a ripetere il test ecografico dopo 6, 12, 18, 24 e 36 mesi. In caso di persistenza del residuo trombotico la terapia anticoagulante non sarà sospesa, mentre in caso di ricanalizzazione venosa la decisione sulla durata della terapia si baserà sul comportamento del D-dimero (vedi dopo)
- I pazienti con vene ricanalizzate (al momento del reclutamento o più tardi se la ricanalizzazione avviene nel corso del follow-up) riceveranno la determinazione del D-dimero prima di interrompere la terapia. Se il D-dimero è positivo la terapia anticoagulante non sarà interrotta. Se il D-dimero è

negativo la terapia anticoagulante sarà sospesa, ed il D-dimero ripetuto dopo 1 e 3 mesi. In caso di persistente negatività del D-dimero la terapia non sarà più ripresa, mentre in caso di positività dello stesso (in qualunque dei 2 test successivi) sarà immediatamente ripristinata e non sarà più interrotta.

- Tutti i pazienti saranno seguiti per 4 anni dal reclutamento.

D-dimero

Per l'esecuzione dello studio sono accettati tutti i metodi di dosaggio del D-dimero esistenti in commercio, a condizione che si tratti di metodi quantitativi. Il D-dimero sarà giudicato come negativo se il valore è inferiore al limite superiore di normalità (in base alla tabella allegata in appendice, che tiene conto dell'età e del sesso) (8).

Durata dell'osservazione

4 anni a partire dall'arruolamento per ogni paziente. Per i pazienti in cui la terapia anticoagulante è stata sospesa a fronte dell'avvenuta ricanalizzazione venosa e della persistente negatività del D-dimero sarà sufficiente un contatto telefonico, volto ad accertare le problematiche intercorse. In caso di sospetta recidiva tromboembolica, comunque e dovunque diagnosticata, è indispensabile convocare il paziente (od intervistare il curante) per una valutazione più approfondita. Altrettanto dicasi per le evenienze emorragiche maggiori e per eventi intercorrenti gravi.

Outcomes dello studio

L'outcome principale di efficacia è stabilire la frequenza di eventi tromboembolici sintomatici per 1000 anni/paziente a partire dalla sospensione della terapia anticoagulante. Criterio secondario di efficacia è stabilire la frequenza di eventi tromboembolici sintomatici per 1000 anni/paziente a partire dall'arruolamento fino al completamento di 4 anni di

follow-up in ogni paziente. Saranno considerati eventi tromboembolici la recidiva omolaterale di TVP (aggiudicata in base all'interessamento trombotico di settori venosi inizialmente indenni o ricanalizzati nel corso del follow-up), la recidiva controlaterale di TVP (diagnosticata con CUS), l'embolia polmonare non fatale e fatale – farà fede l'autopsia o l'opinione di un medico indipendente –.

Il principale criterio di sicurezza sarà la dimostrazione di eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti, come generalmente accettato, durante l'assunzione della terapia anticoagulante. Criterio secondario di efficacia è la dimostrazione di eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti durante l'intera durata del follow-up.

Gli eventi tromboembolici e quelli emorragici saranno aggiudicati da un comitato indipendente precostituito ad hoc.

Grandezza del campione

Sono indispensabili 1000 anni di osservazione in assenza di terapia anticoagulante per dimostrare (con una potenza del 90%, errore tipo 1 pari a 0.05, due code) che l'approccio suggerito reduce la frequenza di eventi tromboembolici a meno del 4%.

Assumendo (nell'ipotesi più sfavorevole) che la terapia anticoagulante sarà interrotta nel 40% dei pazienti reclutati dopo un follow-up di 2 anni, si richiedono globalmente 1250 pazienti per ottenere 1000 anni di follow-up senza terapia anticoagulante in 500 pazienti. E' peraltro possibile che si realizzino ipotesi più favorevoli e che lo studio si concluda prima. Lo studio sarà comunque concluso al conseguimento di 1000 anni/paziente in assenza di terapia anticoagulante.

Fattibilità dello studio

Allo scopo di completare entro 2 anni il reclutamento dei 1250 pazienti necessari, ed ottenere pertanto entro il termine massimo di 6 anni dall'inizio l'informazione completa (fino alla fine del 4° anno di follow-up) in tutti i pazienti, si richiede la partecipazione di almeno 50 centri fortemente motivati che procedano all'arruolamento di 25 pazienti nei 2 anni previsti (12-13 per anno, quindi mediamente 1 al mese).

Modalità di raccolta dati

I dati saranno raccolti in un file excel autoesplicativo predisposto ad hoc. Si richiede la raccolta cartacea (in originale od in fotocopia) a documentazione degli eventi tromboembolici o sospetti tali, e la narrativa di tutti gli eventi emorragici, che saranno poi confermati dal comitato indipendente costituito ad hoc.

Bibliografia

1. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, Iotti M, Tormene D, Simioni P, Pagnan A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;91:199-205.
2. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, Moia M, Guazzaloca G, Bertoldi A, Tomasi C, Scannapieco G, Ageno W, and the Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
3. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.

4. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Lärffars G, Leijd B, Linder O, Loogna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
5. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133 (6 Suppl):454-545S.
6. Prandoni P, Prins MH, Lensing AWA, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, Scannapieco G, Ambrosio GB, Pesavento R, Cuppini S, Quintavalla R, Agnelli G. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:577-85.
7. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.
8. Legnani C, Palareti G. Osservazione personale (non pubblicata).

**VALORI DI CUT-OFF DEL D-DIMERO
SECONDO SESSO ED ETA' PER I DIVERSI METODI**

Test per il D-dimero	Cut-off
Maschi ≤ 70 anni	
VIDAS D-dimer Exclusion (BioMerrieux)	490 ng/ml
Innovance D-DIMER (Siemens)	500 ng/ml
HemosIL D-dimer HS (Instrumentation Laboratory)	170 ng/ml
HemosIL D-dimer (Instrumentation Laboratory)	205 ng/ml
STA Liatest D-dimer (Roche Diagnostics)	340 ng/ml
Biopool AutoDimer (Commercializzato da DASIT)	90 ug/l
Femmine ≤ 70 anni	
VIDAS D-dimer Exclusion (BioMerrieux)	600 ng/ml
Innovance D-DIMER (Siemens)	550 ng/ml
HemosIL D-dimer HS (Instrumentation Laboratory)	215 ng/ml
HemosIL D-dimer (Instrumentation Laboratory)	225 ng/ml
STA Liatest D-dimer (Roche Diagnostics)	450 ng/ml
Biopool AutoDimer (Commercializzato da DASIT)	190 ug/l
Maschi > 70 anni	
VIDAS D-dimer Exclusion (BioMerrieux)	1050 ng/ml
Innovance D-DIMER (Siemens)	950 ng/ml
HemosIL D-dimer HS (Instrumentation Laboratory)	345 ng/ml
HemosIL D-dimer (Instrumentation Laboratory)	300 ng/ml
STA Liatest D-dimer (Roche Diagnostics)	700 ng/ml
Biopool AutoDimer (Commercializzato da DASIT)	111 ug/l
Femmine > 70 anni	
VIDAS D-dimer Exclusion (BioMerrieux)	1300 ng/ml
Innovance D-DIMER (Siemens)	1150 ng/ml
HemosIL D-dimer HS (Instrumentation Laboratory)	430 ng/ml
HemosIL D-dimer (Instrumentation Laboratory)	330 ng/ml
STA Liatest D-dimer (Roche Diagnostics)	1050 ng/ml
Biopool AutoDimer (Commercializzato da DASIT)	240 ug/l