

Η μέτρηση των διμερών-D για τον καθορισμό της διάρκειας της αντιπηκτικής θεραπείας

Palareti G, Cosmi B, Legnani C et al, for the PROLONG Investigators
N Engl J Med 2006; 355(17):1780-1789

Απόδοση στα ελληνικά: Α. ΖΕΡΒΟΥΔΑΚΗ, Καρδιολόγος

Ενώ η μακροχρόνια θεραπεία με αντιβιταμίνες Κ είναι αποτελεσματική για την πρόληψη των υποτροπών μετά από ένα πρώτο επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, η βέλτιστη διάρκεια μιας τέτοιας αγωγής παραμένει υπό συζήτηση¹⁻⁴. Εφόσον ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγαλύτερος 6 έως 12 μήνες μετά από το αρχικό επεισόδιο και στη συνέχεια υποχωρεί⁵, το όφελος από μια παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή μπορεί να υπερκερασθεί με την πάροδο του χρόνου από τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας^{1-4,6,7}. Προηγούμενες προοπτικές μελέτες σε ασθενείς με φλεβοθρόμβωση¹⁰ έδειξαν ότι το επίπεδο των διμερών μετά από αντιπηκτική αγωγή είχε μεγάλη προγνωστική αξία -θετική και αρνητική- για το ενδεχόμενο υποτροπής. Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα διμερή ίσως να είχαν έναν βοηθητικό ρόλο για τον υπολογισμό της ορθής διάρκειας αντιπηκτικής αγωγής σε παρόμοιους ασθενείς.

Για να διερευνήσουμε αυτή την υπόθεση, μελετήσαμε προοπτικά ασθενείς μετά από ένα πρώτο επεισόδιο συμπτωματικής, πρωτοπαθούς φλεβοθρόμβωσης που έλαβαν αγωγή με αντιβιταμίνη Κ επί τουλάχιστον 3 μήνες. Οι ασθενείς με φυσιολογικό επίπεδο διμερών δεν συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή, ενώ όσοι εμφάνισαν υψηλές στάθμες διμερών τυχαιοποιήθηκαν ώστε να συνεχίσουν ή να διακόψουν την αντιπηκτική θεραπεία.

Υλικό - Μέθοδοι

Οι ασθενείς

Η μελέτη PROLONG ήταν μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη που περιέλαβε ασθενείς 18-85 ετών, με ένα πρώτο επεισόδιο συμπτωματικής θρομβοφλεβίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της εγγύς εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας των κάτω άκρων, της πνευμονικής εμβολής ή αμφοτέρων. Η διάγνωση τεκμηριώθηκε επαρκώς με τις ενδεδειγμένες εξετάσεις. Οι ασθενείς εισήλθαν στη μελέτη εφόσον είχαν συμπληρώσει τουλάχιστον 3 μήνες αντιπηκτικής αγωγής με έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (ουαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη), με στόχο INR της τάξης του 2,5 (range: 2,0-3,0). Η πρωτοπαθής φλεβοθρόμβωση ορίσθη-

κε σαν επεισόδιο που δε σχετιζόταν με εγκυμοσύνη, πρόσφατη κάκωση κάτω άκρων, ακινητοποίηση, πρόσφατη επέμβαση με γενική αναισθησία, νεοπλασία, σύνδρομο φωσφολιπίνης ή διαταραχές της αντιθρομβίνης.

Η διαδικασία της μελέτης

Στο πέρας της 3μηνιας αντιπηκτικής αγωγής, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση και υπερηχογράφημα κάτω άκρων για την είσοδό τους ή τον αποκλεισμό τους από τη μελέτη¹¹. Οι ασθενείς έλαβαν την οδηγία να διακόψουν την αντιπηκτική αγωγή επί 1 μήνα. Οι ασθενείς που σε αυτό το διάστημα εμφάνισαν νέο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Κατά τη δεύτερη επίσκεψη, καθορίστηκε η στάθμη των διμερών και των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς με φυσιολογική στάθμη διμερών δεν συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή, ενώ όσοι εμφάνισαν παθολογική στάθμη τυχαιοποιήθηκαν ώστε να διακόψουν ή να συνεχίσουν την αντιπηκτική αγωγή (INR 2,0-3,0) καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, μέχρι 18 μήνες.

Οι εκβάσεις της μελέτης και η παρακολούθηση

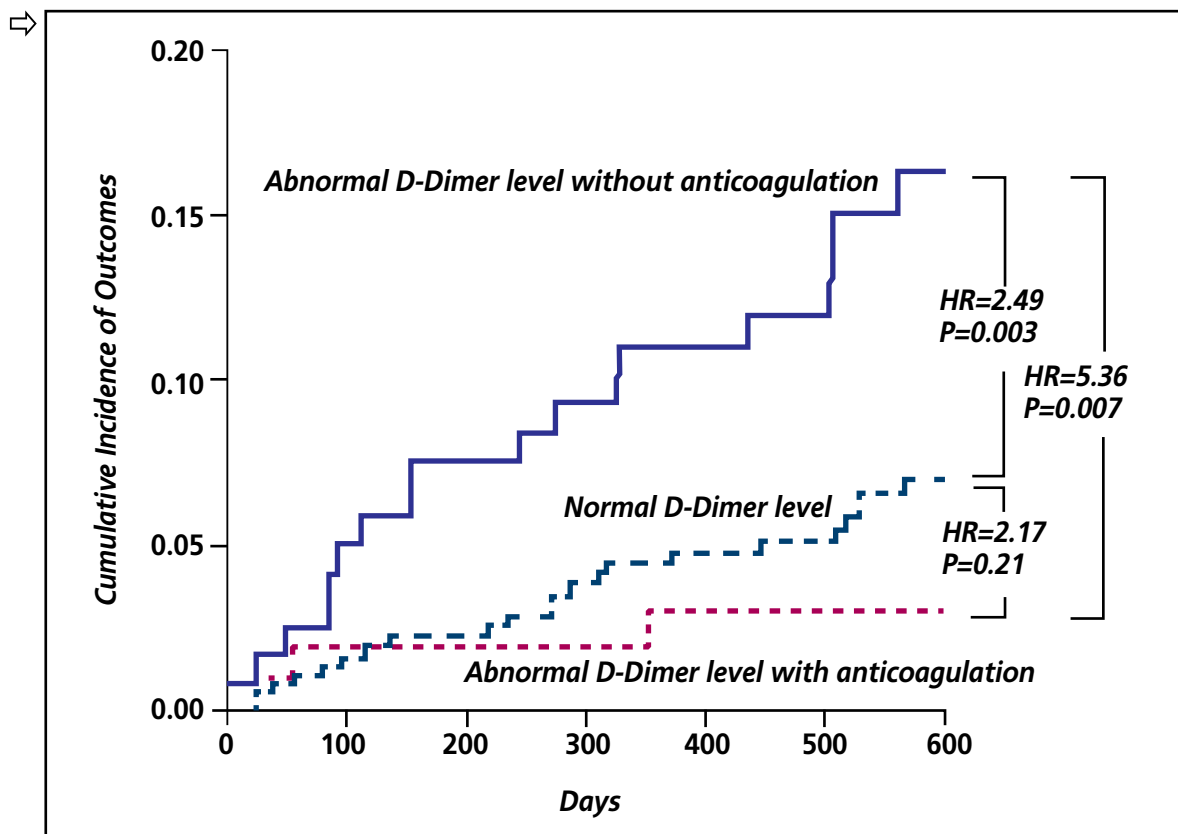
Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για

χρονικό διάστημα έως 18 μήνες, στη διάρκεια του οποίου εξετάστηκαν με μεσοδιαστήματα 3-6 μηνών. Οι βασικοί στόχοι της μελέτης ήταν η καταγραφή ενδεχομένων υποτροπών ή σοβαρών αιμορραγιών. Σε περίπτωση υπόνοιας φλεβοθρόμβωσης, το νέο υπερηχογράφημα συγκρινόταν με εκείνο της έναρξης της μελέτης. Σε περίπτωση αρνητικού υπερηχογραφήματος και υψηλής κλινικής υποψίας, το υπερηχογράφημα επαναλαμβανόταν μετά από 5-7 ημέρες. Σε ασθενείς με υποψία πνευμονικής εμβολής, η διάγνωση της υποτροπής βασιζόταν σε αντικειμενικούς αλγορίθμους^{17,18} που περιλάμβαναν την κλινική πιθανότητα, το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης ή την ελικοειδή αξονική τομογραφία πνευμόνων, το υπερηχογράφημα και τη μέτρηση των διμερών. Σαν σοβαρές αιμορραγίες ορίστηκαν είτε οι οπισθοπεριτοναϊκές/ ενδοκρανιακές αιμορραγίες, είτε όσες συσχετίστηκαν με μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 2,0g/dl ή χρειάστηκαν μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων αίματος ή επεμβατική προσπάθεια για τη διακοπή της αιμορραγίας⁶.

Αποτελέσματα

Ασθενείς και ομάδες θεραπείας

Από τους 619 ασθενείς που μελετήθηκαν, ⇨



Σχήμα 1. Η σύγκριση της έκβασης μεταξύ ασθενών με φυσιολογικό επίπεδο D-dimers και ασθενών με παθολογικό επίπεδο που είτε διέκοψαν είτε συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή. Στην τετμημένη παρουσιάζονται οι ημέρες υπό αντιπηκτική αγωγή και στην τεταγμένη οι υποτροπές.

οι 392 (63,3%) εμφάνισαν φυσιολογική στάθμη διμερών. Από τους υπόλοιπους 227 ασθενείς με παθολογική στάθμη διμερών, οι 105 τυχαιοποιήθηκαν ώστε να συνεχίσουν την αντιπηκτική αγωγή και οι 122 τυχαιοποιήθηκαν ώστε να τη διακόψουν. Συνολικά, 47,9% ήσαν γυναίκες και 55,3% ήσαν 65 χρονών ή μεγαλύτεροι. Η μέση ηλικία ήταν 63 χρονών. Όπως αναμενόταν, οι παθολογικές στάθμες των διμερών ήσαν συχνότερες στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παρακολούθηση

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν επί τουλάχιστον 9 μήνες. Από αυτούς, οι 421 (69,2%) παρακολούθηθηκαν επί 18 μήνες. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,4 χρόνια. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 25 ασθενείς άφησαν την αγωγή τους λόγω ασθενειών, 2 εμφάνισαν στεφανιαία νόσο, 3 εμφάνισαν νεοπλασία, 2 εμφάνισαν συμπτωματολογία που θεωρήθηκε φλεβοθρόμβωση χωρίς να επιβεβαιωθεί από τις εξετάσεις.

Υποτροπές φλεβοθρόμβωσης

Από τους 120 ασθενείς με παθολογικές στάθμες διμερών που διέκοψαν την αντιπηκτική αγωγή, 18 εμφάνισαν υποτροπή φλεβοθρόμβωσης (15,0% ή 10,9 συμβάντα ανά 100 άτομα-χρονιές). Από τους 103 ασθενείς που συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή, 1 εμφάνισε σοβαρή

αιμορραγία και 2 εμφάνισαν υποτροπές φλεβοθρόμβωσης (2,9% ή 2,0 συμβάντα ανά 100 άτομα-χρονιές). Από τους 385 ασθενείς που διέκοψαν την αντιπηκτική αγωγή επειδή είχαν φυσιολογική στάθμη διμερών, 24 (6,2% ή 4,4 συμβάντα ανά 100 άτομα-χρονιές) εμφάνισαν υποτροπή φλεβοθρόμβωσης. Τα συμβάντα αυτά ήσαν συχνότερα σε ασθενείς με παθολογική στάθμη διμερών που διέκοψαν την αντιπηκτική αγωγή, παρά σε όσους συνέχισαν την αγωγή (Adjusted Hazard Ratio: 4,26, 95% CI: 1,23-14,6, P=0,02) ή σε όσους εμφάνισαν φυσιολογική στάθμη διμερών (Adjusted Hazard Ratio: 2,27, 95% CI: 1,15-4,46, P=0,02). Η επίπτωση των υποτροπών δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική στάθμη διμερών και εκείνων με παθολογική στάθμη που συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή, αν και καταγράφηκε μια τάση υπέρ των τελευταίων. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του κινδύνου υποτροπής και χαρακτηριστικών των ασθενών των 3 ομάδων, σύμφωνα με το στατιστικό μοντέλο Cox Proportional-Hazards Model. Η μόνη εξαίρεση ήταν μια επίδραση του φύλου σαν μεταβλητή, όταν οι ασθενείς με φυσιολογική στάθμη διμερών συγκρίθηκαν με εκείνους που είχαν παθολογική στάθμη διμερών και συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή.

Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών της μελέτης ήταν μικρός για να ανιχνευθούν

σημαντικοί κλινικοί παράγοντες με επίδραση στο μελετούμενο φαινόμενο των επεισοδίων φλεβοθρόμβωσης.

Θάνατοι

Τρεις θάνατοι συνέβησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, εκ των οποίων οι 2 αφορούσαν σε ασθενείς με παθολογική στάθμη διμερών: ένας ασθενής που συνέχισε την αντιπηκτική αγωγή πέθανε από έμφραγμα και ένας που διέκοψε την αγωγή πέθανε από νεοπλασία. Ο τρίτος ασθενής, με φυσιολογική στάθμη διμερών, πέθανε από επιπλοκές μετά από χειρουργική επέμβαση για νεοπλασία. Δεν σημειώθηκαν θάνατοι από υποτροπή φλεβοθρόμβωσης ή από σοβαρή αιμορραγία.

Συζήτηση

Στη μελέτη PROLONG, οι ασθενείς με παθολογική στάθμη διμερών που διέκοψαν την αντιπηκτική αγωγή εμφάνισαν υψηλότερη επίπτωση υποτροπών φλεβοθρόμβωσης (15,0%), ενώ οι ασθενείς με παθολογική στάθμη διμερών που συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή εμφάνισαν συνδυαστική επίπτωση φλεβοθρόμβωσης και σοβαρής αιμορραγίας της τάξεως του 2,9% (P=0,005). Η επίπτωση της υποτροπής στους ασθενείς με φυσιολογική στάθμη διμερών ήταν επίσης στατιστικά μικρότερη (6,2%, P=0,005) σε σχέση με αυτή των ασθενών με παθολογική στάθμη διμερών ⇨

⇒ που διέκοψαν την αντιπηκτική αγωγή. Η παραπάνω επίπτωση δεν διέφερε από αυτήν των ασθενών με παθολογική στάθμη διμερών που συνέχισαν αντιπηκτική αγωγή, αν και η αριθμητική διαφορά μεταξύ των δύο επιπτώσεων είναι αρκετά μεγάλη ώστε να θεωρηθεί κλινικά σημαντική (6,2% και 2,9% αντίστοιχα). Η σχέση κινδύνου-ωφέλειας της παρατεταμένης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με φυσιολογική στάθμη διμερών είναι, συνεπώς, αμφίβολη. Αντίθετα, καταγράφηκε σαφές πλεονέκτημα της παρατεταμένης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς των οποίων τα διμερή ήσαν σε παθολογικά επίπεδα ένα μήνα μετά από τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι η στάθμη των διμερών συσχετίζεται με τον ατομικό κίνδυνο υποτροπής μετά από ένα πρώτο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης και ίσως είναι χρήσιμα για τον υπολογισμό της διάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής και για την επιλογή των ασθενών που μπορεί να προστατευθούν από την παράταση αυτής της δυνητικά επικίνδυνης αγωγής. Οι ασθενείς με παθολογική στάθμη διμερών ήσαν σημαντικά γηραιότεροι σε σύγκριση με όσους εμφάνισαν φυσιολογική στάθμη διμερών.

Αν και τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με τα ευρήματα άλλων μελετών¹⁹, υπογραμμίζουν, επίσης, την υπερπηκτικότητα και τον αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης στους ηλικιωμένους. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τη στάθμη των διμερών αναφορικά με το φύλο των ασθενών, τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής πριν από την είσοδο στη μελέτη ή την παρουσία κληρονομικής θρομβοφιλίας. Αντίθετα με προηγούμενες μελέτες που ασχολήθηκαν με τον προστατευτικό ρόλο της μέτρησης των διμερών για τον κίνδυνο υποτροπής φλεβοθρόμβωσης⁸⁻¹⁰, η μελέτη αυτή υιοθέτησε μια ποιοτική μάλλον, παρά ποσοτική, μέθοδο εξέτασης της στάθμης των διμερών. Αυτό έγινε για να έχουμε ομοιογενή ανάληψη των διαφόρων κέντρων, ώστε η στάθμη των διμερών να χαρακτηριστεί φυσιολογική ή παθολογική. Η ποσοτική μέθοδος μέτρησης της στάθμης των διμερών διέφερε μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων, έτσι ώστε τα αποτελέσματά τους δεν θα ήταν δυνατό να συγκριθούν με αξιοπιστία.

Χρειάζεται προσοχή για την ανάληψη των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης. Πρώτον, η μελέτη δεν ήταν τυφλή. Ωστόσο, η επίπτωση των συμβάντων στις δύο ομάδες των ασθενών δεν διέφερε σε σχέση με προηγούμενες μελέτες. Δεύτερον, η εξέταση των διμερών έγινε 30 ημέρες μετά

από τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Σε προηγούμενη μελέτη⁸ αναφέρεται ότι μόνο το 15% των ασθενών είχαν παθολογική στάθμη διμερών κατά τη στιγμή της διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής, αν και το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 40,3% μετά από 1 μήνα και σε 46,2% μετά από 3 μήνες. Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με υψηλή στάθμη διμερών κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο υποτροπής κατά τη διάρκεια και μετά από τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής^{20,21}. Στη μελέτη αυτή 5 ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή φλεβοθρόμβωσης κατά την περίοδο μεταξύ της διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής και της εξέτασης των διμερών. Δυστυχώς, δε γνωρίζουμε τη στάθμη των διμερών τους κατά την ημέρα της διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής τους. Είναι, συνεπώς, αδύνατο να σχολιάσουμε τη σχέση μεταξύ των διμερών κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής και του κινδύνου πρώιμης υποτροπής μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Τρίτον, η εξέταση των διμερών έγινε μόνο μια φορά. Είναι πιθανό ότι, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, μερικοί ασθενείς με αρχικά φυσιολογική στάθμη διμερών μπορεί να εμφάνισαν παθολογικές στάθμες, παρέχοντας, έτσι, ένα σημείο υπερπηκτικότητας και επικείμενης υποτροπής της φλεβοθρόμβωσης.

Οι επανειλημμένες μετρήσεις των διμερών σε ασθενείς με αρχικές φυσιολογικές στάθμες διμερών μπορεί να είναι χρήσιμες για την ανίχνευση πιθανής όψιμης υπερπηκτικότητας, αλλά αυτή η υπόθεση πρέπει να ερευνηθεί σε μελλοντικές μελέτες. Τέταρτον, αν και η μελέτη ήταν αρκετά ευρεία ώστε να ανιχνεύσει σημαντικές διαφορές μεταξύ ομάδων ως προς την επίπτωση του συνδυαστικού τελικού στόχου (υποτροπή ή αιμορραγία), δεν ήταν αρκετά ευρεία ώστε να αποκαλύψει το σχετικό κίνδυνο αιμορραγίας από την παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή. Εφόσον ο κίνδυνος της αιμορραγίας αυξάνεται με το χρόνο και εφόσον οι κλινικές συνέπειες της σοβαρής αιμορραγίας (όπως η ενδοκρανιακή αιμορραγία) μπορεί να υπερκεράσουν τον κίνδυνο της υποτροπής της φλεβοθρόμβωσης, ο γιατρός πρέπει να έχει κατά νου αυτό το ζήτημα όταν παρακολουθεί ασθενή που λαμβάνει παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή.

Τέλος, στη μελέτη περιλάβαμε μόνο ασθενείς με ένα πρώτο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης, εφόσον η βέλτιστη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής είναι πάντοτε ένα ερώτημα σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, μια στρατηγική για όλες τις ομάδες των

ασθενών, ανεξάρτητα από τη φύση και τον αριθμό των προηγούμενων επεισοδίων της φλεβοθρόμβωσης, θα προσέφερε σημαντικά κλινικά οφέλη.

Βιβλιογραφία

- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332:1661-5.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. 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 [Erratum, *N Engl J Med* 1999; 341:298].
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345:165-9.
- Pinede L, Ninet J, Duhaut P et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103:2453-60.
- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160:761-8.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT): Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348:423-8.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349:631-9.
- 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; 87:7-12.
- 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; 108:313-8.
- Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290:1071-4.
- Prandoni P, Cogo A, Bernardi E et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88:1730-5.
- Cini M, Legnani C, Cavallaroni K, Bettini F, Palareti G. A new rapid bedside assay for D-dimer measurement (Simplify D-dimer) in the diagnostic work-up for deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2681-3.
- Wisloff F, Jacobsen EM, Liestol S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2002; 108:263-71.
- Kottke-Marchant K, Duncan A. Anti-thrombin deficiency: issues in laboratory diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1326-36.
- Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-7.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-703.
- Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1247-56.
- Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ* 2003; 168:183-94.
- Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology* 1995; 41:159-65.
- Fattorini A, Crippa L, Viganò D'Angelo S, Pattarini E, D'Angelo A. Risk of deep vein thrombosis recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed during oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2002; 88:162-3.
- Kuruwilla J, Wells PS, Morrow B, MacKinnon K, Keeney M, Kovacs MJ. Prospective assessment of the natural history of positive D-dimer results in persons with acute venous thromboembolism (DVT or PE). *Thromb Haemost* 2003; 89:284-7.