

Lo studio APIDULCIS

Studio promosso dalla Fondazione
Sperimentazione clinica con farmaco – non profit

Uno studio di management di pazienti con un primo TEV idiopatico

Disegno generale

Dopo un congruo periodo di anticoagulazione (AC) per tutti (12 m)

- Stratificare il rischio individuale (alto/basso) mediante determinazione seriale dei D-dimeri
- Rischio alto = AC con farmaco efficace e a basso rischio emorragico (apixaban 2,5 mg x 2 x 18 m.)
- Rischio basso = interruzione dell'AC
- Tutti = FU per 18 m.

Simile al DULCIS ma....

nel DULCIS:

- Inclusi anziani (> 75 a.) ad alto rischio emorragico (controindicata AC estesa secondo ACCP)
- Incluse donne con TEV + ormoni (a molto basso rischio di recidiva)
- Alta incidenza di emorragie gravi in chi ha ripreso gli AVK (una fatale)
- Molti pazienti si sono rifiutati di riprendere gli AVK
- All'epoca non erano disponibili i NAO
- Ora semplificati gli aspetti relativi al D-dimero

D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study

Gualtiero Palareti,¹ Benilde Cosmi,¹ Cristina Legnani,¹ Emilia Antonucci,² Valeria De Micheli,³ Angelo Ghirarduzzi,⁴ Daniela Poli,² Sophie Testa,⁵ Alberto Toso, ⁶ Vittorio Pengo,⁷ and Paolo Prandoni,⁸ on behalf of the DULCIS (D-dimer and ULtrasonography in Combination Italian Study) Investigators

Clinical events occurred in the investigated patients

	Negative D-dimer, no anticoagulation (n = 528; 829 y)*	Positive D-dimer, anticoagulation refused (n = 109; 171 y)*	Positive D-dimer, anticoagulation resumed (n = 373; 601 y)*
Primary outcomes, n, % (95% CI)	25 (4.7%; 3.2-6.9)	15 (13.8%; 7.9-21.7)§	4 (1.1%; 0.3-2.7)
Incidence per 100 pt-y, % (95% CI)	3.0% (2.0-4.4)	8.8% (5.0-14.1)¶	0.7% (0.2-1.7)
Major bleeding, n, % (95% CI)	0	0	14‡ (3.7%; 2.1-6.2)
Incidence per 100 pt-y, % (95% CI)			2.3% (1.3-3.9)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

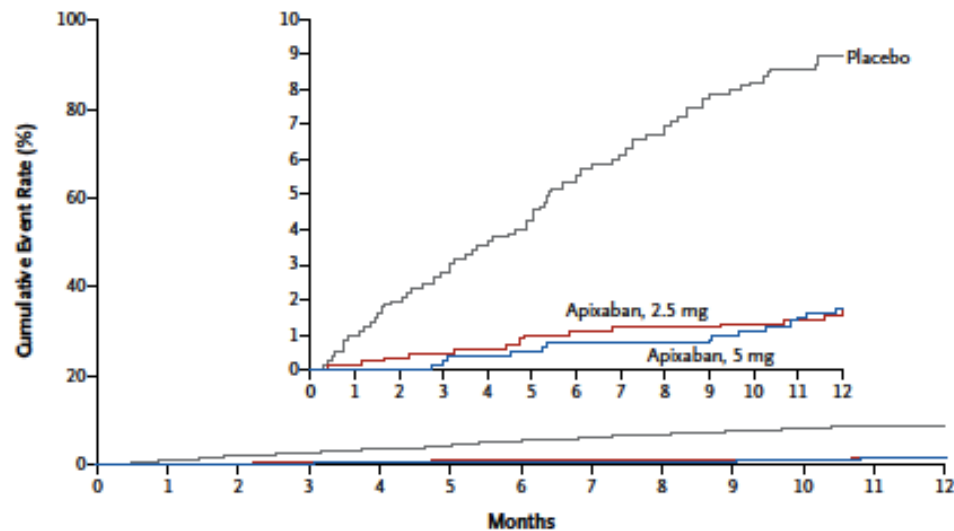
FEBRUARY 21, 2013

VOL. 368 NO. 8

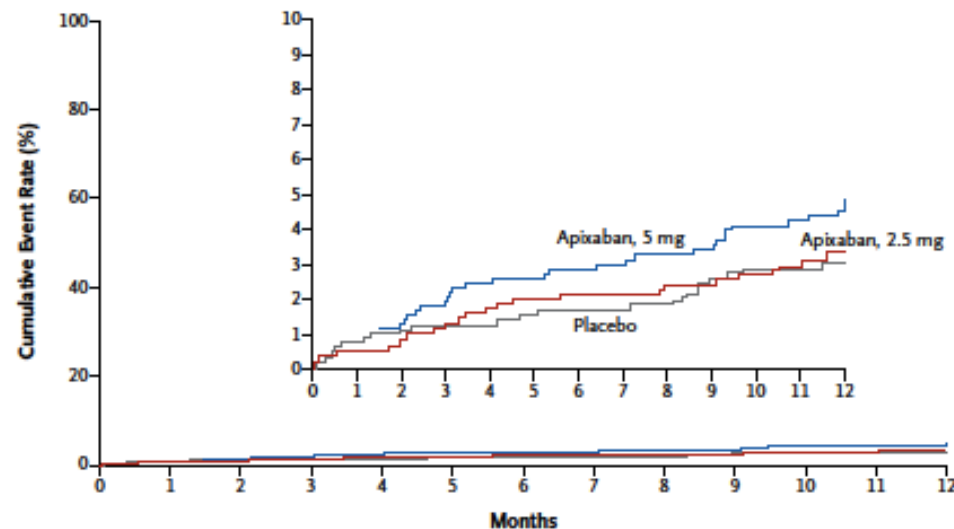
Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.
Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Anthony Porcari, Ph.D., Pharm.D., Gary E. Raski
and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY-EXT Investigators*

A Symptomatic Recurrent VTE or VTE-Related Death



B Major or Clinically Relevant Nonmajor Bleeding



Accepted Manuscript

Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline

Clive Kearon, MD, PhD, Elie A. Akl, MD, MPH, PhD, Joseph Ormelas, PhD, Allen Blaivas, DO, FCCP, David Jimenez, MD, PhD, FCCP, Henri Bounameaux, MD, Menno Huisman, MD, PhD, Christopher S. King, MD, FCCP, Timothy Morris, MD, FCCP, Namita Sood, MD, FCCP, Scott M. Stevens, MD, Janine R.E. Vintch, MD, FCCP, Philip Wells, MD, Scott C. Woller, MD, Col. Lisa Moores, MD, FCCP



2016

Suggested extended AC (indefinite) in patients with low/moderate risk of bleeding

Remarks:

Patient sex and D-dimer level measured a month after stopping AC therapy may influence the decision to stop or extend anticoagulant therapy.

APIDULCIS: Inclusione/esclusione

Inclusi

Età 18 – 75 anni

TVP prossimale e/o EP non-provocata (o associata a fattori a rischio debole)

Che abbiano già fatto 12 mesi di anticoagulazione (qualsiasi farmaco)

Esclusi

Dettagliata lista di criteri (simili al DULCIS)

APIDULCIS: accertamenti all'arruolamento

Sottogruppo TVP (senza o con EP)

- CUS bilaterale per registrare la situazione
- Villalta score: escludere se grave SPT (≥ 15)
- se EP fare ecocardiogramma (vedi sotto)

Sottogruppo EP isolata

- include anche donne con EP associata a ormoni
- CUS bilaterale (accertare assenza di pregressa TVP)
- Ecocardio: escludere se PAPs > 35 mmHg

Firmare consenso informato

Duration of anticoagulation after isolated pulmonary embolism

Eur Resp J
2016

Gualtiero Palareti¹, Benilde Cosmi², Emilia Antonucci³, Cristina Legnani², Nicoletta Erba⁴, Angelo Ghirarduzzi⁵, Daniela Poli⁶, Sophie Testa⁷, Alberto Tosetto⁸, Vittorio Pengo⁹ and Paolo Prandoni¹⁰ for the DULCIS investigators¹¹

DULCIS: Pts with Isolated PE n. 271

DVT/PE n. 735

	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Hormonal therapy	1.6	1.1–2.4	0.02	1.1	0.7–1.7	0.6
Female sex	1.9	1.4–2.5	<0.0001	1.9	1.4–2.5	<0.0001
Age years	1.0	1.0–1.0	0.9			
Minor trauma, leg injury, reduced mobility	1.4	0.6–3.3	0.4			
Hospitalisation in a medical ward	1.0	0.5–1.9	0.9			

APIDULCIS: D-dimeri (1)

- **TIMING OF D-DIMER MEASUREMENTS**
- D-dimer should be measured at the following time points after anticoagulation is stopped
- T0 = during anticoagulation
- T1 = 15±2 days after anticoagulation is stopped
- T2 = 30±4 days “ “ “ “
- T3 = 60±5 days “ “ “ “

APIDULCIS: D-dimeri (2)

D-dimer cut-off levels for males or females (aged 18-75 years)

	Cut-off levels ng/ml	
	Males	Females
Assays expressed as FEU (fibrinogen equivalen units)		
VIDAS D-dimer (bio-Merriex)	350	400
Innovance D-dimer (Siemens)	350	400
Stago Liatest D-dimer (Stago)	350	400
HemosIL D-dimer HS 500 (Werfen)	350	400
Assays expressed as D-dimer units		
HemosIL D-dimer HS (Werfen)	175	200
Sclavo Auto D-Dimer (Dasit)	175	200

These cut-off are different (lower) than those used for VTE diagnostic strategies

APIDULCIS: decisioni terapeutiche

- Al primo D-dimero positivo:
 - raccomandata AC con apixaban 2,5 mg x 2 al dì per 18 mesi
(farmaco fornito da BMS-Pfizer)
 - esclusi se vogliono usare un altro farmaco
- Pazienti con D-dimero sempre negativo (4 volte):
suggerita sospensione definitiva AC

APIDULCIS: FU

- Tutti i pazienti arruolati sono seguiti per 18 mesi
- Visita ambulatoriale o intervista telefonica ogni 3-6 mesi
- Al termine valutazione del Villalta score

APIDULCIS: endpoint

Primari

Efficacia: Recidiva di TEV e morte correlata

Sicurezza: emorragia maggiore

Secondari

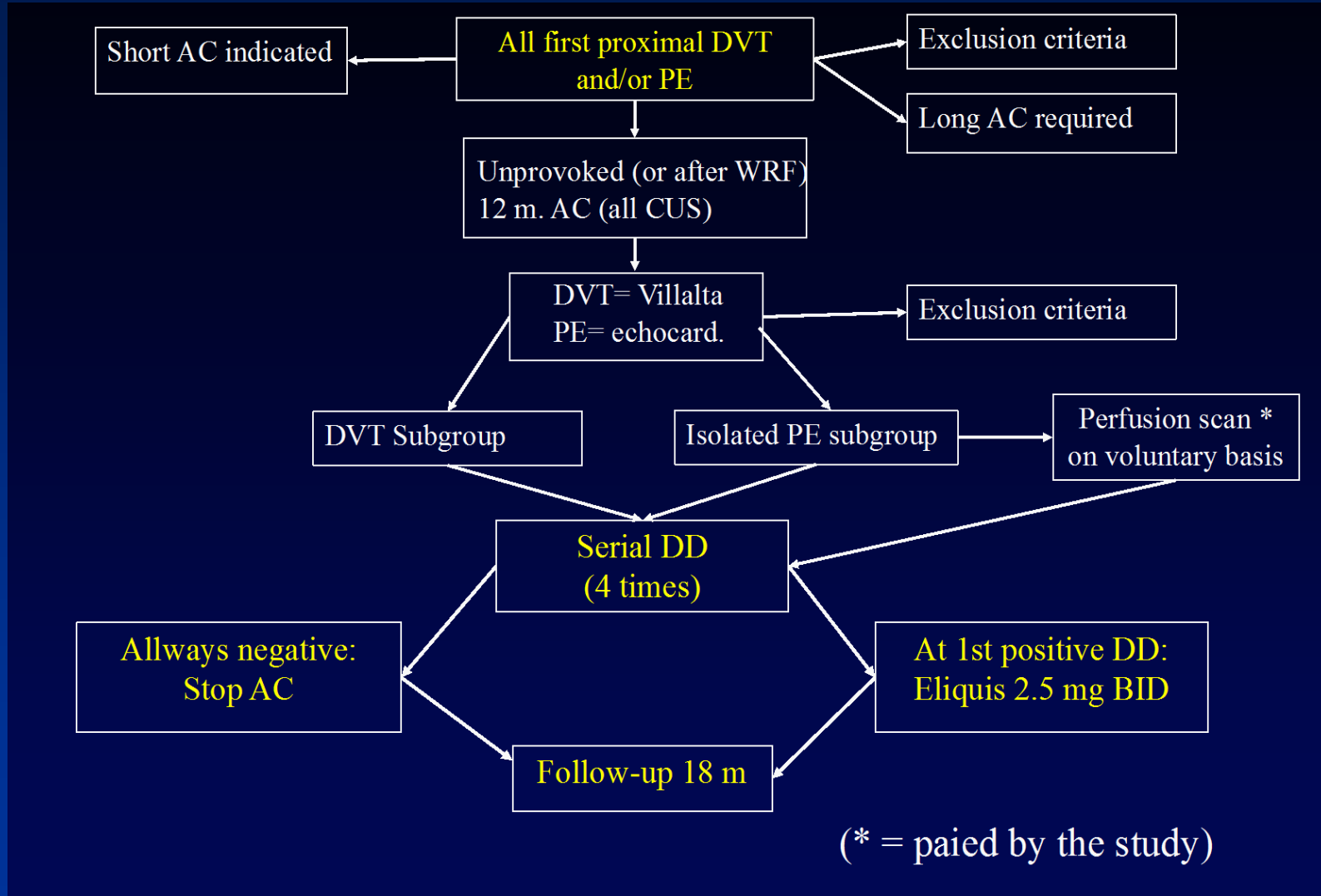
Tutti gli eventi trombotici

SPT

Emorragie clinicamente rilevanti

Morte per qualsiasi causa

APIDULCIS: flow chart



APIDULCIS

PROMOTER: Fondazione Arianna Anticoagulazione

PRINCIPAL INVESTIGATOR AND COORDINATING CENTER

D. Poli (Dipartimento Cardiologico, Università di Firenze)

EXECUTIVE COMMITTEE

G. Palareti (Bologna), P. Prandoni (Padova), D. Poli (Firenze)

STEERING COMMITTEE

W. Ageno (Varese); E. Bucherini (Faenza), B. Cosmi (Bologna); F. Dentali (Varese),
A. Ghirarduzzi (Reggio Emilia), D. Imberti (Piacenza), C. Legnani (Bologna), M. Moia (Milano),
V. Pengo (Padova), R. Pesavento (Padova), S. Testa (Cremona), A. Tosetto (Vicenza), A. Tripodi (Milano)

ADJUDICATION COMMITTEE & EXTERNAL SAFETY COMMITTEE

D. Prisco (Firenze), C. Cimminiello (Milano), F. Piovella (Pavia)

REFERENT FOR LABORATORY ISSUES

C. Legnani (Bologna)

DATA MANAGER (collection and processing)

E. Antonucci e L. Migliaccio (Fondazione Arianna Anticoagulazione, Bologna)

DATA ANALYSIS

E. Antonucci (Bologna), L. Bertù (Varese), C. Legnani (Bologna),
A. Tosetto (Vicenza)

