

## Optymalny czas prowadzenia wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej po epizodzie zatorowości płucnej lub zakrzepicy żyłnej – czy określi go ocena D-dimeru?

*Commentary to the article:*

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: 1780-9.

Joanna Żyłkowska

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Kardiol Pol 2007; 65: 459-461

Zalecanym postępowaniem we wtórnej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) jest wdrożenie leczenia doustnym antykoagulantem (DAK), co zapobiega nawrotom i zmniejsza śmiertelność związaną z zatorowością płucną. Optymalny okres leczenia przeciwzakrzepowego ŻChZZ nie został jednak dotychczas w pełni ustalony. Wiadomo, że długotrwałe leczenie DAK jest wysoce skuteczne w zapobieganiu nawrotom samostnej ŻChZZ. Obecnie obowiązujące zalecenia *American College of Chest Physicians* z 2004 r. określają minimalny czas leczenia przeciwkrzepliwego w zależności od etiologii ŻChZZ na 3 mies., jeśli epizod był poprzedzony przemijającym czynnikiem ryzyka ŻChZZ. W przypadku idiopatycznej ŻChZZ wtórna profilaktyka powinna trwać przynajmniej 6–12 mies., z sugestią rozważenia bezterminowego leczenia DAK. Takie podejście do terapii ŻChZZ ma przede wszystkim zapobiegać nawrotom, ale pojawiają się wątpliwości, czy nie poświęca się zbyt mało uwagi powikłaniom krwotocznym tego postępowania. Wydaje się, że podjęcie bardzo trudnej decyzji o odstawieniu leczenia przeciwzakrzepowego, zwłaszcza u pacjentów po przebytych epizodach idiopatycznej ŻChZZ, powinno opierać się na indywidualnej ocenie prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ oraz możliwości wystąpienia poważnych powikłań krwotocznych związanych z utrzymaniem leczenia. Przeprowadzone dotychczas badania prospektywne wskazują, że istotną rolę w tej ocenie mo-

że odgrywać oznaczanie stężenia D-dimerów w trakcie, a zwłaszcza po odstawieniu leczenia doustnym antykoagulantem. Wiadomo, że nawet u ok. 15% chorych z zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych, zwłaszcza idiopatyczną i związaną z nowotworem, stężenie D-dimerów jest stale podwyższone pomimo stosowanego w adekwatnych dawkach leczenia przeciwzakrzepowego. Wykazano, że podwyższone stężenie D-dimerów w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego koreluje z wysokim ryzykiem późnych nawrotów ŻChZZ [1–3]. Istotne znaczenie ma również jakość leczenia DAK. Długi okres utrzymywania wartości wskaźnika INR w zakresie nieterapeutycznym (<1,5) w pierwszych 3 mies. leczenia koreluje z wyższymi stężeniami D-dimerów oznaczanych zarówno w trakcie, jak i po przerwaniu leczenia i jest to również istotny czynnik ryzyka nawrotu ŻChZZ [4].

Stężenie D-dimerów jako czynnik ryzyka nawrotu ŻChZZ po odstawieniu leczenia przeciwkrzepliwego po raz pierwszy zostało zbadane przez Palaretiego i wsp. [3]. Przeprowadzono 21-miesięczną obserwację 396 pacjentów po pierwszym epizodzie ŻChZZ. W dniu odstawienia leczenia podwyższone stężenie D-dimerów (VIDAS; bioMerieux, Lyon) stwierdzono u 15,5% pacjentów, u 40,3% po 3–4 tygodniach i u 46,2% w 3 mies. po odstawieniu leczenia. Nawroty ŻChZZ wystąpiły u 10,1% wszystkich pacjentów, w tym w 10,8% przypadków idiopatycznej ŻChZZ, 34% przy-

---

### Adres do korespondencji:

lek. med. Joanna Żyłkowska, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, tel.: +48 603 446 276, e-mail: jlodz@tlen.pl

padków z przetrwałym czynnikiem ryzyka i w 4,3% przypadków z przemijającym czynnikiem ryzyka. W badaniu tym wykazano, że zwiększone stężenie D-dimerów w sposób istotny wiąże się ze wzrostem częstości nawrotów ŻChZZ (HR 2,45; 95% CI 1,28–4,53;  $p < 0,01$ ). Ponadto stężenie D-dimerów ma istotną negatywną wartość predykcyjną (NPV), zwłaszcza oceniane w 3. mies. po odstawieniu leczenia – 95% (95% CI 91,6–98,1).

Predykcyjną wartość stężenia D-dimerów potwierdzili również Eichinger i wsp. [5] w grupie 610 pacjentów po pierwszym epizodzie ŻChZZ w obserwacji 38-miesięcznej. Stężenie D-dimerów było oznaczane w 3 tygodnie po odstawieniu leczenia DAK. Wynik  $< 250$  ng/ml (Asserachrom D-d, Boehringer Mannheim, Germany) wiązał się ze skumulowanym ryzykiem nawrotu w ciągu 2 lat 3,7% i 60% redukcją ryzyka nawrotu w porównaniu z wyższymi stężeniami D-dimerów (RR 0,4; 95% CI 0,2–0,8).

Podobne obserwacje poczyniono w grupie 599 pacjentów po przebytej idiopatycznej ŻChZZ, w tym chorych z wrodzoną trombofilią [6]. Oceniano stężenie D-dimerów po odstawieniu co najmniej 3-miesięcznej terapii DAK (VIDAS, bioMerieux). Następnie przeprowadzono badanie w kierunku trombofilii, którą wykryto u ponad 20% chorych (głównie czynnik V Leiden, mutacja genu protrombiny). Zwiększone stężenie D-dimerów w miesiąc po odstawieniu leczenia przeciwkrzepliwego wiązało się również w tym badaniu ze zwiększoną częstością nawrotów. Było to zwłaszcza zaznaczone w idiopatycznej ŻChZZ (HR 2,43; 95% CI 1,18–4,61) oraz u pacjentów z wrodzoną trombofilią (HR 8,34; 95% CI 2,72–17,43). Po raz kolejny potwierdzono również wysoką negatywną wartość predykcyjną prawidłowego stężenia D-dimerów oznaczonego w miesiąc po odstawieniu leczenia przeciwkrzepliwego, która wyniosła odpowiednio 92,9% i 95,8% dla chorych z idiopatyczną ŻChZZ i z wrodzoną trombofilią.

Istnieją również doniesienia dotyczące wartości predykcyjnej łącznej oceny stężenia D-dimerów i obecności przetrwałych zmian wewnątrznaczyniowych po zakrzepicy żyłnej w odniesieniu do nawrotów ŻChZZ. Cosmi i wsp. [7] przeprowadzili prospektywne badanie w grupie 400 pacjentów po przebyłym pierwszym epizodzie zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i odstawieniu leczenia przeciwkrzepliwego DAK po przynajmniej 6-miesięcznej terapii. W dniu odstawienia leczenia DAK pacjenci poddawani byli badaniu ultrasonograficznemu żył głębokich kończyn dolnych oraz oznaczano stężenie D-dimerów (VIDAS-ELISA, bioMerieux). W 2-letniej obserwacji wykazano, że podwyższenie stężenia D-dimerów ( $> 500$  ng/ml) w miesiąc po przerwaniu terapii przeciwkrzepliwego jest niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotu ŻChZZ (HR 3,32; 95% CI 1,78–6,75;  $p < 0,0001$ ). Z kolei przetrwała zakrzepica żylna w chwili zaprzestania leczenia DAK, niezależnie czy z prawidłowym, czy podwyższonym

stężeniem D-dimerów po miesiącu obserwacji, nie wpływa na ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu ŻChZZ.

Przedstawione doniesienia wskazują, że u pacjentów z ŻChZZ, zwłaszcza z postacią idiopatyczną, która stwarza największą wątpliwość terapeutycznych, stężenie D-dimerów po leczeniu przeciwkrzepliwym mogłoby odgrywać istotną rolę w określaniu właściwego czasu trwania antykoagulacji.

Temu właśnie zagadnieniu poświęcono opublikowane w ostatnim czasie, wielośrodkowe prospektywne badanie PROLONG. Badanie przeprowadzono w grupie 627 pacjentów w wieku 18–85 lat, po przebyłym pierwszym epizodzie samoistnej objawowej ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych lub/i zatorowość płucna) leczonej DAK (warfaryna/acenokumarol) w zakresie INR 2–3, co najmniej przez 3 mies. Po tym okresie na miesiąc odstawiano leczenie przeciwkrzepliwym. W dniu zaprzestania leczenia pacjentów poddawano badaniu fizykalnemu oraz przeprowadzono kompresyjne badanie ultrasonograficzne proksymalnego odcinka układu żył głębokich kończyn dolnych w celu oceny drożności naczyń i średnicy pozostających w nich zmian pozakrzepowych. Pacjenci nie przyjmowali żadnych leków przeciwkrzepliwych przez kolejne 30 dni. Po miesiącu oznaczano jakościowo stężenie D-dimerów we krwi (Clearview Simplify D-dimer assay, Inverness Medical Professional Diagnostics) oraz przeprowadzono badania pod kątem trombofilii. Pacjenci z prawidłowym stężeniem D-dimerów ( $n=392$ , 63,3%) pozostawali bez leczenia przeciwkrzepliwego przez cały okres badania. Pacjenci, u których stwierdzono podwyższone stężenie D-dimerów w surowicy ( $n=227$ ), zostali przydzieleni w sposób losowy do grupy otrzymującej antagonistę witaminy K ( $n=105$ ) bądź też do grupy pozostającej bez leczenia przeciwkrzepliwego ( $n=122$ ). Z badania wykluczono osoby z wykrytym zespołem antyfosfolipidowym lub niedoborem antytrombiny.

Wszystkich pacjentów monitorowano przez 18 mies. w odstępach 3–6-miesięcznych. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących nawrót ŻChZZ, pacjentów poddawano ponownie kompresyjnemu badaniu ultrasonograficznemu proksymalnego odcinka układu żył głębokich kończyn dolnych. Nawrót zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych rozpoznawano w przypadku braku podatności naczynia na ucisk bądź wzrostu średnicy zmian uprzednio stwierdzanych o minimum 4 mm. W przypadkach wątpliwych powtarzano badanie po 5–7 dniach. U pacjentów z podejrzeniem nawrotu w postaci zatorowości płucnej oceniano kliniczne prawdopodobieństwo, wykonywano scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną płuc, spiralne CT klatki piersiowej, kompresyjne USG żył, oznaczano stężenie D-dimerów w celu wykluczenia lub potwierdzenia rozpoznania. Ostatecznie do badania włą-

czono 627 pacjentów, spośród których wykluczono 5 osób z powodu wystąpienia w trakcie przerwy w leczeniu DAK zakrzepicy żył głębokich (n=4) i zakrzepicy żył powierzchownych (n=1). Trzy osoby zrezygnowały z udziału w badaniu. U 619 pacjentów wykonano badanie w kierunku trombofilii oraz oznaczono stężenie D-dimerów. Po randomizacji do poszczególnych grup z badania wykluczono 11 pacjentów z powodu obecności antykoagulantu tocznia (n=9) oraz niedoboru antytrombiny (n=2). Wszyscy pacjenci byli monitorowani przynajmniej przez 9 mies.; 421 spośród nich (69,2%) przez 18 mies. W trakcie obserwacji 25 pacjentów zmieniło sposób leczenia z powodu wystąpienia zakrzepicy żył powierzchownych (n=9), zawału serca (n=2, 1 zgon), nowotworu (n=3, 2 zgony), nawrotu ŻChZZ niepotwierdzonej przez komisję orzekającą (n=2), udaru (n=1), dystalnej zakrzepicy żył (n=1) i innych przyczyn (n=7).

Spółród 120 pacjentów z nieprawidłowym stężeniem D-dimerów, którzy pozostawali bez leczenia przeciwzakrzepowego, u 18 (15%) wystąpił nawrót ŻChZZ. Z kolei wśród 103 pacjentów z nieprawidłowym stężeniem D-dimerów, otrzymujących antagonistę witaminy K, obserwowano 1 poważne powikłanie krwotoczne i 2 nawroty ŻChZZ (2,9%), z czego 1 wystąpił po zaprzestaniu leczenia. U pacjentów z prawidłowym stężeniem D-dimerów, którym odstawiono leczenie przeciwzakrzepowe (n=385), odnotowano 24 (6,2%) ponowne epizody ŻChZZ. Częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych była znacząco wyższa wśród pacjentów z nieprawidłowym stężeniem D-dimerów pozostających bez leczenia przeciwzakrzepowego, w porównaniu zarówno z pacjentami, którzy otrzymywali antykoagulację (HR 4,26; 95% CI 1,23–14,6; p=0,02), jak i z pacjentami z prawidłowym stężeniem D-dimerów (HR 2,27; 95% CI 1,15–4,4; p=0,02). Zwraca uwagę fakt, że chociaż częstość nawrotów ŻChZZ nie różniła się istotnie pomiędzy grupą pacjentów z prawidłowym stężeniem D-dimerów a grupą leczoną antagonistami witaminy K, to jednak wydaje się, że bezwzględna różnica między tymi grupami jest wystarczająco duża (6,2% i 2,9%), by mieć znaczenie kliniczne.

Badanie PROLONG wykazało wyraźną korzyść wynikającą ze stosowania przedłużonego leczenia antagonistami witaminy K u pacjentów z podwyższonym stężeniem D-dimerów miesiąc po zaprzestaniu leczenia przeciwzakrzepowego. Wyniki tego badania potwierdziły, że oznaczanie stężenia D-dimerów koreluje z indywidualnym ryzykiem nawrotu po pierwszym epizodzie samoistnej ŻChZZ i może być pomocne w wyznaczaniu okresu leczenia poprzez wyselekcjonowanie pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z przedłużonej antykoagulacji, pomimo ryzyka związanego z możliwością wystąpienia poważnych powikłań krwotocznych. W dyskusji dotyczącej badania PROLONG poddaje się krytyce zastosowanie

metody jakościowej do oznaczeń stężenia D-dimerów. Wydaje się, że większa korzyść płynęłaby z zastosowania oznaczenia tego parametru metodą ilościową z wyznaczeniem punktu odcięcia, wiążącego się ze wzrostem ryzyka nawrotu ŻChZZ, co może być zróżnicowane w zależności od typu zastosowanego testu. W wyznaczeniu punktu odcięcia powinno się również brać pod uwagę wiek pacjenta, u którego dokonywane jest badanie. Ponadto należy zwrócić uwagę na zaobserwowane w opisanym badaniu wczesne powikłania w postaci nawrotu ŻChZZ po odstawieniu leczenia przeciwzakrzepowego, zanim jeszcze zostało oznaczone stężenie D-dimerów i oszacowane ryzyko zaprzestania leczenia DAK. Wydaje się, że przy podejmowaniu próby odstawienia DAK powinno się również oceniać indywidualne ryzyko nawrotu ŻChZZ poprzez oznaczenie stężenia D-dimerów w trakcie leczenia przeciwkrzepliowego.

Nadal niejasny pozostaje sposób postępowania z grupą chorych z prawidłowymi wartościami D-dimerów w miesiąc po odstawieniu leczenia przeciwzakrzepowego. Dotychczas nie ustalono, jak dokładnie zachowuje się stężenie D-dimerów po odstawieniu leczenia u chorych z wyjściowo prawidłowymi wartościami i jak często powinno się je oznaczać, aby przewidzieć i zapobiec ewentualnym nawrotom ŻChZZ. Temu zagadnieniu poświęcone jest toczące się obecnie prospektywne wielośrodkowe badanie PROLONG II.

### Piśmiennictwo

1. Keavorkian JP, Halimi C, Segrestaa JM, et al. Monitoring of patients with deep-vein thrombosis during and after anticoagulation with D-dimer. *Lancet* 1998; 351: 571-2.
2. Fattorini A, Crippa L, Viganò D'Angelo S, et al. Risk of deep vein thrombosis recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed during oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2002; 88: 162-3.
3. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolic recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
4. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Poor anticoagulation quality in the first 3 months after unprovoked venous thromboembolism is a risk factor for long-term recurrence. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 955-61.
5. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071-4.
6. 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.
7. Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2005; 94: 969-74.