

6° Convegno di Anticoagulazione.it  
Bologna 1-2 aprile 2022

# Studio Apidulcis: effetti sulla pratica clinica

Prof. Gualtiero Palareti  
Malattie Cardiovascolari, Università di Bologna (f.r.)  
Fondazione «Arianna Anticoagulazione», Bologna



1

## Disclosures

**Alfasigma: consultant**

# Cosa dimostrano i risultati di Apidulcis

## I risultati dell'Apidulcis

- **Confermano** l'ottimo livello di efficacia e sicurezza della bassa dose («ridotta») di Apixaban per il trattamento esteso nei pazienti con TEV non-provocato, di età inferiore a 75 a.
- **Dimostrano** che DD persistentemente negativi non consentono di evitare l'estensione dell'anticoagulazione in questo setting di pazienti

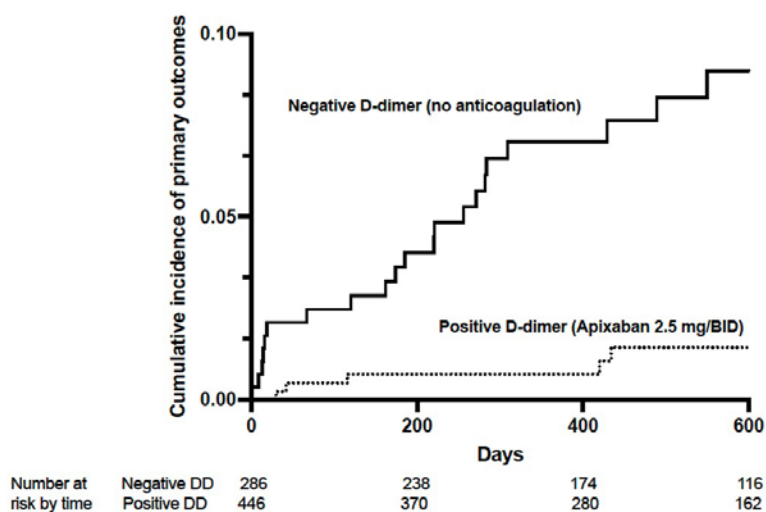
## I PAZIENTI

- Di età < 75 a.
- Con un primo TEV
- Non-provocato (o associato a fattori deboli)
- Trattati con un DOAC
- Per > di 12 mesi
- Devono (in assenza di controindicazioni) fare un trattamento esteso con una dose ridotta di un DOAC [apixaban, rivaroxaban (?)]
- Senza alcuna selezione tramite D-dimeri

## Grande efficacia e sicurezza del trattamento ridotto di Apixaban

	Apixaban 2,5 mg x 2 (FU 533 a.)	Non trattamento (FU 336 a.)
Recidive TEV	n. 3	n. 19
Emorragie maggiori	n. 2	n. 2
Incidenza eventi primari	0,9 % pt/a	6,2 % pt/a
Eventi arteriosi	n. 4	n. 1
Incidenza totale (+ arteriosi)	1,7 % pt/a	6,5 % pt/a

Cumulative event rates for the primary outcomes in patients receiving low-dose apixaban (dotted line) for positive D-dimer, and in patients with persistently negative D-dimer in whom anticoagulation was definitively stopped (continuous line). From Apidulcis study, submitted.



## Apidulcis: differenze con Amplify Extension (AE)

- > 90% dei pazienti hanno ricevuto un DOAC prima dell'arruolamento; in AE (pubblicato nel 2013) non è dichiarato, ma verosimilmente molti con AVK
- Tutti pazienti a rischio elevato; in AE pazienti nei quali c'era equivalenza tra trattamento esteso o no
- Tutti trattati per almeno 1 anno premi dell'arruolamento in AE 6-12 mesi
- Molto simili i risultati di efficacia e sicurezza del trattamento con Apixaban 2,5 mg x 2

# Altre considerazioni

Effetti dell'interruzione precoce  
dello studio e conseguente  
ridotto arruolamento

## Eventi in pazienti con DD negativi

### Ruolo dell'eziologia dell'evento indice

• Non-provocato	18/185	9.7 (5.8-15.4)	p = 0.0362
• Associato a fattori deboli	3/101	3.0 (0.6-8.7)	

## Eventi in pazienti con DD negativi

### Ruolo dell'età

• < 51 a.	6/138	4.3 (1.6-9.5)	p = 0.0608
• 51-75 a.	15/148	10.1 (5.7-16.7)	

## Eventi in pazienti con DD negativi

### Ruolo del sesso

• Maschi	14/148	9.4 (5.2-15.9)	p = 0.1552
• Femmine	7/138	5.1 (2.0-18.3)	

## Eventi in pazienti con DD negativi

### Ruolo della terapia ormonale

< 51 a.

• Con eventi idiopatici	5/62	78.1 (2.6-18.8)	p = 0.3047
• T. ormonale	2/56	3.6 (0.4-12.9)	

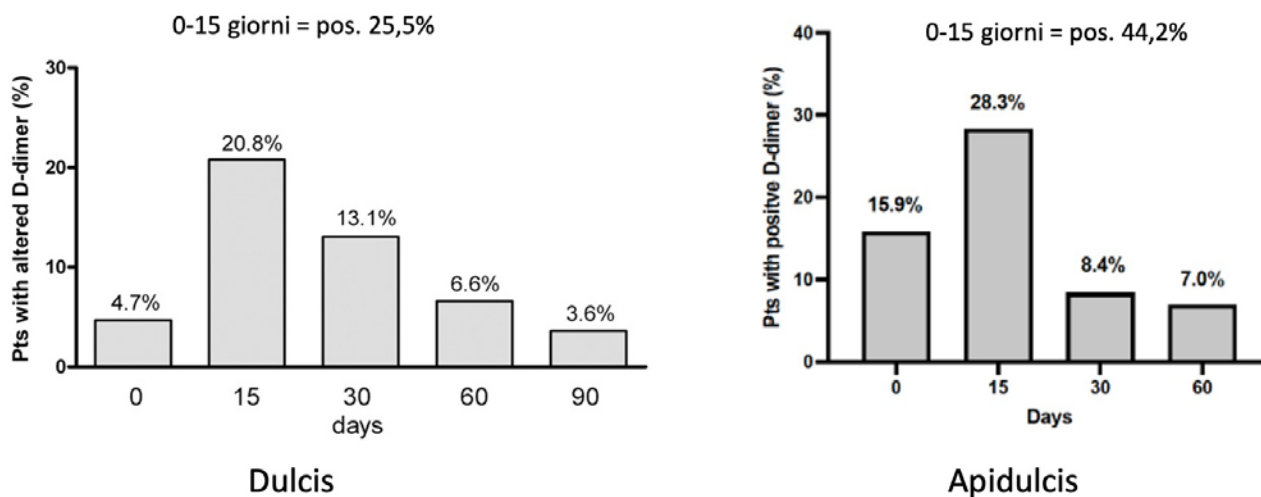
# Inattesa alta incidenza di DD (precocemente) positivi

## Risultati dei DD in confronto a precedenti studi

- Douketis et al. metanalisi di 7 studi (Ann Intern Med 2010):  
Dopo AC: DD negativi in 54.6%; positivi in 45.4%
- DULCIS (Blood 2014)  
durante e dopo AC: DD negativi in 52.3%; positivi in 47.7%
- Kearon et al. (Ann Intern Med 2015) metodo qualitativo  
durante e dopo AC: DD negativi in 78%; positivi in 22%
- Apidulcis  
durante e dopo AC: DD negativi in 39.1%; positivi in 60.9%



Andamento dei risultati positivi dei DD nei diversi controlli nello studio DULCIS e Apidulcis



Perché tante recidive nei paz  
con DD negativo  
senza trattamento?

## Recidive in DD negativi negli studi

- Metanalisi di Douketis (Ann Intern Med 2010)  
3.7% anni/p (3.2-4.3)
- Dulcis (Blood 2014)  
3.0% anni/p (2.0-4.4)
- Apidulcis  
6.2% anni/p i (3.9-9.5)  
33.3% anni/p (15.2-63.3) 9 eventi nei 40 soggetti con DD positivi o incompleti che non hanno ripreso AC

## Spiegazioni? (1)

- Popolazioni con diversa tendenza ipercoagulante?  
Apidulcis: non-provocati = 75.6%; WRF = 23%  
Dulcis: non-provocati = 76%; WRF = 24%
- Differenze nei cutoff adottati per il DD?  
Apidulcis: maschi 350 ng/mL, femmine 500 ng/mL  
Dulcis: maschi ≤ 70 a. = 340-500; > 70 a. = 700-1000  
Femmine ≤ 70 a. = 450-600; > 70 a. = 1000-1150  
Altri studi: cutoff usato per la diagnosi (500 ng/mL)

## Spiegazioni? (2)

- Durata dell'anticoagulazione prima dell'inclusione  
Apidulcis: > 12 mesi = 100%  
Dulcis: > 12 mesi = 14%  
selezione di pazienti a più alto rischio di recidiva?
- Anticoagulante usato prima dell'inclusione?  
Apidulcis: DOAC nel 91,3%  
Dulcis: AVK nel 100%

## Considerazioni cliniche

- Ai pazienti di età <75anni, con evento non-provocato deve essere proposto il trattamento esteso (con apixaban 2,5 mg x 2), senza seguire la procedura del D-dimero
- Uso del DD: incerto, ma potenzialmente utile per confermare o escludere l'indicazione al trattamento esteso nei:
  - Dopo evento indice associato a fattori di rischio debole
  - A maggior ragione dopo evento provocato
  - Giovani (specie femmine, se da pillola)
- Sono necessari studi osservazionali di lunga durata per verificare utilità/sicurezza del trattamento esteso nel lungo periodo

Grazie ai colleghi che hanno  
contribuito all'Apidulcis