

РОЛЯТА НА D-DIMER В ДИАГНОЗАТА НА БЕЛОДРОБНАТА ЕМБОЛИЯ

Н. Стоева

Пулмологично отделение, Токуда болница, София

Резюме

Белодробната емболия (БТЕ) има неспецифична и трудна за разпознаване клинична картина. В клиничната практика през последните 15 години се утвърдиха диагностични алгоритми, чието спазване намалява пропуските в диагнозата. Изследването на D-dimer е задължителен елемент от тези алгоритми. Негативният D-dimer има почти 100% отрицателна предвиждаща сила за отхвърляне на белодробната емболия, но положителната му предиктивна сила е малка. Стойностите на D-dimer могат да служат още за прогнозиране на тромботичния товар, за определяне на тежестта и риска на емболията, продължителността на антикоагулантната терапия, и риска от рецидив след спиране на лечението.

Ключови думи: D-dimer, белодробна емболия, диагностичен алгоритъм, рецидив, тромботичен товар

THE ROLE OF D-DIMER IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM

N. Stoeva

Pulmonary Department, Tokuda Hospital, Sofia

Abstract

Pulmonary embolism (PE) has a non-specific and difficult for recognition clinical presentation. In the last 15 years, diagnostic algorithms have been approved in clinical practice that reduce the gaps in the diagnosis. D-dimer is a mandatory part of these algorithms. A negative D-dimer value has almost 100% accuracy in ruling out pulmonary embolism, but its positive predictive value is small. In recent years, age-adjusted D-dimer values are recommended. D-dimer values may predict thrombotic burden, participate in risk stratification, guide the duration of anticoagulant therapy, and predict the risk of recurrence after stopping treatment.

Keywords: D-dimer, pulmonary embolism, diagnostic algorithm, recurrence, thrombotic load

Увод

Белодробната емболия е третата по честота кардиоваскуларна болест след миокардния инфаркт и мозъчно-съдовата болест (5). Въпреки напредъка в диагностиката на заболяването и утвърждаване на нови, надеждни методи за диагноза, като компютър-томографската пулмоангиография (КТПА) и V/Q SPECT (single photon emission computer tomography), диагнозата на белодробната емболия продължава да бъде сериозен медицински проблем. Трудността произтича от неспецифичната клинична симптоматика и често пъти субклиничното протичане на заболяването. Това обуславя, както голям процент на пропуснати диагнози (8), така и нисък процент на доказване при съмнение за белодробна емболия (33). Ето защо медицинската наука в последните 20 години се опитва да създаде клинични правила за оценка на пациент, съмнителен за белодробна емболия. Така постепенно се утвърди 3-степенен модел за диагноза на белодробната емболия, включващ последователно следните стъпки (5, 13, 28, 39, 43):

I-ви етап:

Оценка на клиничната вероятност за БТЕ по утвърдени модели за клинична вероятност;

II-ри етап:

Изследване на D-dimer;

III-ти етап:

Валидиращо образно изследване.

Пациентът може да отпадне или да продължи диагностичния процес на втория етап в зависимост от решаващата роля на D-dimer в диагностичния процес.

Какво е D-dimer

D-dimer е разграден продукт на фибрина. В процеса на формиране на фибрина, D-домейните на съседни фибринови молекули се свързват ковалентно с помощта на фактор XIII и формират D-domain dimer. Протеолизата на фибрина води до освобождаване на този D-dimer като краен продукт. Т.е. D-dimer е индикатор за протеолизата на кръстно-свързания фибрин.

Измерването на D-dimer се осъществява чрез множество различни имунологични методи, използващи моноклонални антитела, специфични за кръстно-свързания D-dimer. Съвременните методи са базирани на латекс-аглютинация (ЛА), имунотурбидометрия, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) и изследване на цялостна кръв. Последният е бифазен имунологичен метод, който регистрира бифазни антитела, специфични за D-dimer и еритроцитни антигени.

В зависимост от калибрационните методи, стойностите на D-dimer се съобщават като концентрация на D-dimer единици (D-dimer units – DDU) или като фибриноген-еквивалентни единици (fibrinogen equivalent units – FEU), като $1 \text{ FEU} = 2 \times \text{DDU}$. Стойностите се

Introduction

Pulmonary embolism (PE) is the third leading cardiovascular disease after myocardial infarction and cerebrovascular diseases (5). Despite advances in the diagnostics of PE and development of new highly specific and sensitive methods for PE-diagnosis such as computed tomography pulmoangiography (CTPA) and V/Q-SPECT (single photon emission computer tomography), the diagnosis of pulmonary embolism remains a serious medical problem. The difficulty arises from the non-specific clinical presentation and frequent subclinical course of the disease. This determines a large percentage of undiagnosed PE (8) and low rate of proving in suspected cases (33). That is why in the last 20 years many investigators try to create rules for clinical evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. This resulted in establishing three-steps models for diagnosis of PE, which include the following steps (5, 13, 28, 39, 43):

I: Assessment of clinical probability by the clinical probability rules for PE;

II: D-dimer assessment;

III: Imaging diagnosis which proves or rejects the diagnosis.

The patient may stop or continue the diagnostic pathway at the second step depending on the crucial role of D-dimer in the diagnostic process.

What is D-dimer

D-dimer is a product of fibrin degradation. In the process of fibrin formulation, D-domain of the fibrin molecule covalently binds by means of Factor XIII the D-domain of the neighbor fibrin molecule and forms cross-linked D-domain dimer. Proteolysis of fibrin leads to the release of D-dimer as the final product, i.e. D-dimer indicates proteolysis of the cross-linked fibrin.

The assessment of D-dimer is made by numerous immunological methods using monoclonal antibodies to the cross-linked D-dimer. Modern methods are based on latex agglutination (LA), immunoturbidometrics, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) and whole blood assessment. The latter one is a biphasic immunological method detecting biphasic antibodies to D-dimer and erythrocyte antigens.

Depending on the calibration methods, the values of D-dimer are reported as the concentration of D-dimer units (DDU) or fibrinogen-equivalent units (FEU), as $1 \text{ FEU} = 2 \times \text{DDU}$. Values are also reported in mg/L; $\mu\text{g/L}$ or ng/ml.

изразяват също и като mg/L, µg/L или ng/ml.

Тъй като при човека в норма е налице една постоянна минимална активност на про/антикоагулантната система, то при здрави лица има налични ниски нива на D-dimer. Нормалните стойности за плазмения D-dimer са ≤ 250 ng/ml DDU или ≤ 0.50 mcg/ml FEU.

Повишените стойности на D-dimer представляват патология, но не ориентират за наличието на конкретно заболяване. D-dimer може да бъде повишен при:

- Клинични или субклинични случаи на Дисеминирана вътресъдова коагулация;
- При венозен тромбоемболизъм (ВТЕ): дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и/или белодробна емболия (БТЕ);
- При бременност, чернодробни заболявания, малигнитет, възпаление;
- При други състояния, свързани с активация на про/антикоагулантните процеси, като например скорошна хирургия, активно или скорошно кървене, хематоми, травми;
- При липемия, високо серумно ниво на триглицериди, повишен билирубин, висок ревматоиден фактор, хемолиза;
- При ухапване от отровна змия.

Трябва да се има предвид, че при индивиди с дефицит на фактор XIII, дори и при наличие на масивен тромб, нивото на D-dimer остава ниско (на практика 0 при хомозиготни носители).

D-dimer за диагноза на БТЕ

През 1993 Ginsberg и сътр (19) изследват D-dimer при болни със suspekten БТЕ, след което пациентите се диагностицират с вентилационно/перфузионна (V/Q) сцинтиграфия. Установяват, че нормалните стойности на ELISA метода (норма ≤ 300 ng/ml) имат 100% отрицателна предвиждаща тежест за БТЕ. Положителната предвиждаща тежест, обаче е едва 26%. А при пациенти с невисока V/Q сцинтиграфска вероятност, положителната предиктивна сила на D-dimer спада до 13%. При използване на латекс-аглутинационен метод и разграничителна стойност на D-dimer ≤ 500 ng/ml, отрицателната му предвиждаща стойност е 93%, а при пациентите с ниска и междинна клинична вероятност – 98%. През 1999 Perrier и сътр. (38) вграждат изследването на D-dimer в диагностичен алгоритъм, включващ оценка на клиничната вероятност, D-dimer, ехография на вени на долни крайници и V/Q сцинтиграфия. Нормалната концентрация на D-dimer (< 500 mcg/L за ELISA метода) е изключила венозен тромбоемболизъм при 31% от изследваната кохорта. Тримесечният тромбоемболичен риск при пациенти, които на това основание не са получили антикоагуланти е 1.8%.

Клинични проучвания от 90-те години на миналия век и началото на този утвърждават високата отрицателна предиктивна значимост на D-dimer за отхвърляне на венозен

Normally, in the human body there is a minimum activity of pro/anticoagulant system that generates a low level of D-dimer in healthy subjects. Normal values for plasma D-dimer are ≤ 250 ng/ml DDU or ≤ 0.50 mcg/ml FEU.

An elevated level of D-dimer is a pathologic finding, but doesn't point at a specific disease. D-dimer can be increased in:

- Clinical or sub-clinical cases of disseminated intravascular coagulation;
- Venous thromboembolism (VTE): deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE);
- Pregnancy, liver disease, malignancy, inflammation;
- Other conditions associated with activation of pro/anti-coagulant system such as recent surgery, active or recent bleeding, hematomas, traumas;
- Lipemia, high serum triglycerides, elevated bilirubin, elevated rheumatoid factor, hemolysis;
- Snake poisoning.

It should be born in mind that in subjects with deficiency of factor XIII, even in the presence of a massive clot, the level of D-dimer remains low (practically zero in homozygous carriers).

D-dimer in the diagnosis of PE

In 1993, Ginsberg et al (19) studied D-dimer in patients with suspected PE, and after that the patients underwent ventilation/perfusion (V/Q) scintigraphy. They found that normal values of D-dimer using ELISA-method (≤ 300 ng/ml) had a 100% negative predictive value for VTE. The positive predictive value they detected, however, was very low – 26%. Even in patients with low probability V/Q scan positive predictive power of D-dimer dropped down to 13%. When the latex agglutination method with cut-off value of D-dimer ≤ 500 ng/ml was used, the overall negative predictive value of D-dimer was 93% and for patients with low and intermediate clinical probability 98%. In 1999, Perrier et al. (38) incorporated D-dimer into the diagnostic algorithm, including clinical probability assessment, D-dimer measurement, ultrasonography of the leg veins and V/Q scintigraphy. The normal concentration of D-dimer (< 500 mcg/L using ELISA method) ruled out venous thromboembolism in 31% of the investigated cohort. The three-month thromboembolic risk in patients who for that reason did not receive anticoagulants was 1.8%.

Clinical trials from the 90's and the beginning of this century established the high negative predictive value of D-dimer for ruling out the diagnosis pulmonary embolism and confirmed

тромбоемболизъм и ниската му позитивна предиктивна стойност (11, 17, 20, 21, 22, 26, 37, 46, 47, 48). В началото на 2000 година Wells и сътр. (46, 48) лансират 3-степенен алгоритъм за диагноза на БТЕ, започващ с оценка на клиничната вероятност по двустепенен или 3-степенен модел на Wells, след което измерване на D-dimer. Пациенти с резултат ≤ 4 по двустепенния модел на Wells имат вероятност за БТЕ 7.8%, но при отрицателен D-dimer, честотата на доказване на БТЕ спада до 2.2% и 1.7%, респективно в основната и валидиращата група. Ако за оценка на клиничната вероятност се използва тристепенния модел на Wells, комбинацията от ниска вероятност (резултат ≤ 2) и негативен D-dimer пропуска белодробната емболия само в 1.5% от случаите. Различните методи за изследване на D-dimer имат различна чувствителност и специфичност при пациентите с ВТЕ (табл.1) (14).

its low positive predictive value (11, 17, 20, 21, 22, 26, 37, 46, 47, 48). In the early 2000's Wells et al. (46, 48) promoted a 3-step algorithm for the diagnosis of PE, starting with a clinical probability assessment by two- or three-level models of Wells and D-dimer measurement. Using the two-level model of Wells, patients with low clinical probability (score ≤ 4) had pulmonary embolism in 7.8% of cases, but if negative D-dimer was added to the algorithm, the incidence of proven PE dropped to 2.2% and 1.7% respectively, in the diagnostic and validation group. If the three-step model of Wells is used, the combination of low probability (score ≤ 2) and a negative D-dimer missed pulmonary embolism in only 1.5% of cases. The different methods for D-dimer measurement have different sensitivity and specificity in patients with VTE (table 1) (14).

Табл. 1. Чувствителност и специфичност на различните методи за изследване на D-dimer в диагностиката на ВТЕ.

Вид D-dimer изследване	ДВТ		БТЕ	
	Чувствителност (95% CI)	Специфичност (95% CI)	Чувствителност (95% CI)	Чувствителност (95% CI)
ELISA				
Microplate	94 (86-97)	53 (38-68)	95 (84-99)	50 (29-71)
Membrane	89 (76-95)	53 (37-68)	91 (73-98)	50 (29-72)
ELFA	96 (89-98)	46 (31-61)	97 (88-99)	43 (23-65)
LATEX				
количествен	93 (89-95)	53 (46-61)	95 (88-98)	50 (36-64)
полуколичествен	85 (68-93)	68 (53-81)	88 (66-97)	66 (43-83)
качествен	69 (27-93)	99 (94-100)	75 (25-96)	99 (92-100)
Цялостна кръв	83 (67-93)	71 (57-82)	87 (64-96)	69 (48-84)

Table 1. Sensitivity and specificity of different methods for D-dimer measurement in the diagnosis of VTE.

D-dimer methods	DVT		PE	
	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)
ELISA				
Microplate	94 (86-97)	53 (38-68)	95 (84-99)	50 (29-71)
Membrane	89 (76-95)	53 (37-68)	91 (73-98)	50 (29-72)
ELFA	96 (89-98)	46 (31-61)	97 (88-99)	43 (23-65)
LATEX				
quantitative	93 (89-95)	53 (46-61)	95 (88-98)	50 (36-64)
semi-quantitative	85 (68-93)	68 (53-81)	88 (66-97)	66 (43-83)
qualitative	69 (27-93)	99 (94-100)	75 (25-96)	99 (92-100)
Whole blood assay	83 (67-93)	71 (57-82)	87 (64-96)	69 (48-84)

През 2009 Pasha и сътр. (36) правят мета-анализ на данните за ролята на D-dimer в диагностичния алгоритъм, като включват 4 рандомизирани проучвания с общо 1 660 изследвани пациенти, които са оценени по двустепенния модел на Wells за клинична вероятност и последващо изследване на D-dimer. Общата честота на ВТЕ при пациенти с ниска клинична вероятност и негативен D-dimer е 0.34%, което осигурява 99.7% негативна предиктивна стойност на метода.

Плазмените нива на D-dimer нарастват с възрастта. Затова изследователи предлагат възрастово-адаптирани cut-off стойности за D-dimer по формулата $\text{възраст} \times 10$ за лица над 55 години (2, 30, 40).

Съвременни проучвания предлагат cut-off стойности <1.0 при ниска клинична вероятност и <0.5 при междинна (29).

Повишените нива на D-dimer имат предиктивна стойност и при пациенти с рак. Резултатите от "The Vienna Cancer and Thrombosis Study" (6) установяват, че в продължение на 6 месеца, кумулативният риск от развитие на ВТЕ при пациентите с рак и повишени D-dimer, и фибринови фрагменти 1 и 2 (F 1, 2) е 15.2% в сравнение с 5.0% при пациенти с рак и неповишени D-dimer и F 1, 2. Според някои изследователи (25) употребата на D-dimer при оценка на вероятността за БТЕ е прекалена и може да бъде избегната на база клиничните правила PERC (pulmonary embolism rule-out criteria) (табл. 2), при наличие на които, БТЕ може сигурно да бъде изключена без изследване на D-dimer.

Табл. 2. PERC – клинични критерии за отхвърляне на БТЕ.

Възраст < 50 години
Сърдечна честота < 100 уд/мин
Кислородна сатурация > 94%
Липса на анамнеза за предшестваща ДВТ и БТЕ
Липса на скорошна травма или хирургична намеса
Липса на кръвохарчене
Липса на прием на естрогени
Липса на симптоми на ДВТ

Въпреки възраженията на някои изследователи за сигурността на PERC критериите, метаанализ на Balwinder Singh и сътр от 2013 (42), включващ 14 844 пациенти от 12 клинични проучвания, установява много висока чувствителност (97%) на метода и нисък риск за БТЕ, с което утвърждава сигурността на критериите за изключване на БТЕ.

D-dimer и тежест на белодробната емболия

Значението на D-dimer в диагностичния алгоритъм на белодробната емболия е утвърдено, но по-малко е изяснена ролята му в прогностичната стратификация. В последните

In a meta-analysis from 2009 of 4 randomized trials with a total of 1 660 patients included, Pasha et al. (36) estimated the role of D-dimer in the diagnostic algorithm of PE. The clinical probability was assessed by the two-level model of Wells and subsequently D-dimer was examined. The overall incidence of VTE in patients with low clinical probability and negative D-dimer was 0.34%, which provides a 99.7% negative predictive value of this method.

The level of D-dimer increases with aging. Recent investigations are available that promote age-adjusted cut-off values for D-dimer using the formula: $\text{age} \times 10$ for persons over 55 years (2, 30, 40).

Another study offers a cut-off value of D-dimer <1.0 at low clinical probability and <0.5 at intermediate (29).

An elevated level of D-dimer has predictive value in patients with cancer. The results of "The Vienna Cancer and Thrombosis Study" (6) show that the cumulative risk of VTE for six months in patients with cancer and increased D-dimer plus fibrin fragments 1 and 2 (F 1, 2) is 15.2% compared to 5.0% in patients with cancer and normal levels of D-dimer and F 1, 2. According to some researchers (25) the use of D-dimer for the probability assessment is overused and can be avoided using the PERC rules (pulmonary embolism rule-out criteria) (table 2). In the presence of all of them, PE can safely be excluded without examination of D-dimer.

Table 2. PERC – Pulmonary embolism rule-out criteria.

Age < 50 years
Heart rate < 100 beats/min
Oxygen saturation > 94%
No history of previous DVT or PE
No recent trauma or surgery
Absence of hemoptysis
No estrogen intake
No symptoms of DVT

Despite the criticism of some researchers on the reliability of the PERC criteria, a meta-analysis from 2013 of Singh et al. (42), based on 12 clinical trials with a total of 14 844 patients, estimated a very high sensitivity (97%) of the method and low risk of PE, which validated the reliability of the PERC-rules.

D-dimer and severity of pulmonary embolism

The importance of D-dimer in the diagnostic algorithm of pulmonary embolism is established, but its role in the prognostic stratification is not well clarified. In recent years many studies

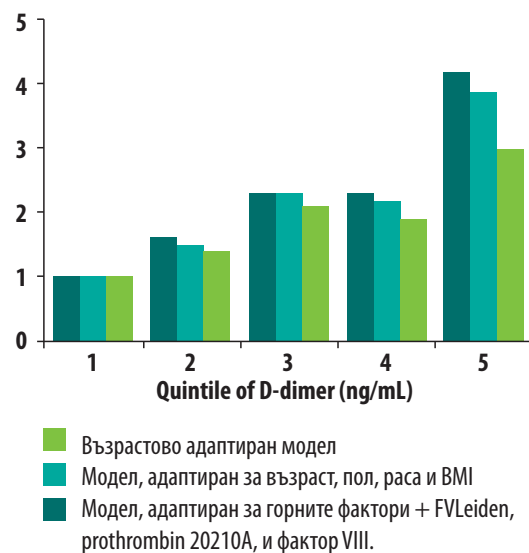
години се търси връзка между нивото на D-dimer и разпространеността, и прогнозата на белодробната емболия (4, 18, 24, 27, 31). RIETE регистърът (Registry of Patients with Venous thromboembolism) установява връзка между нивата на D-dimer и прогнозата на белодробната емболия. Пациентите с по-високи нива на D-dimer имат повишена смъртност в сравнение с тези с по-ниски. Тези изводи са валидни както за пациентите с рак, така и без рак (32). Само 1 проучване извежда D-dimer като фактор на риска в интегриран модел за тежест на емболията (3). В българско проучване се установява връзка между стойностите на D-dimer и тромботичния товар (масивността) на емболията, като D-dimer е инкорпориран в мултивариационен модел за масивност, включващ следните показатели: D-dimer, сърдечна честота, систолно налягане в белодробната артерия (PAPs), PaO₂ и PaCO₂ (1).

Мета-анализ на Becattini и сътр. (7) обобщава данните от 11 проучвания и прави заключение, че D-dimer не може сигурно да се свърже с тежестта, респ. с прогнозата на белодробната емболия, а по-скоро отразява тромботичния товар.

D-dimer и прогноза на риска от рецидив

D-dimer предвижда риска от бъдещ ВТЕ. В проучване на Mary Cushman и сътр. (12) от 2003 стойностите на D-dimer се разделят в 5 нива (квинтили). При последващо осем годишно проследяване, авторите установяват, че по-високите нива имат по-висок бъдещ рискот ВТЕ (фиг. 1)

Фиг. 1. Бъдещ риск от ВТЕ в зависимост от нивото на D-dimer (12).



Прогнозирането на риска от рецидиви на белодробната емболия е обект на различни студии. В голяма част от прогностичните критерии е включен и D-dimer. Така напр. Rodger и сътр. (41) изследват риска от рецидив при 600 пациенти с непровокирана ВТЕ в продължение на 18 месеца. Основни рискови категории при жените са **HER** (хиперпигментация, оток и

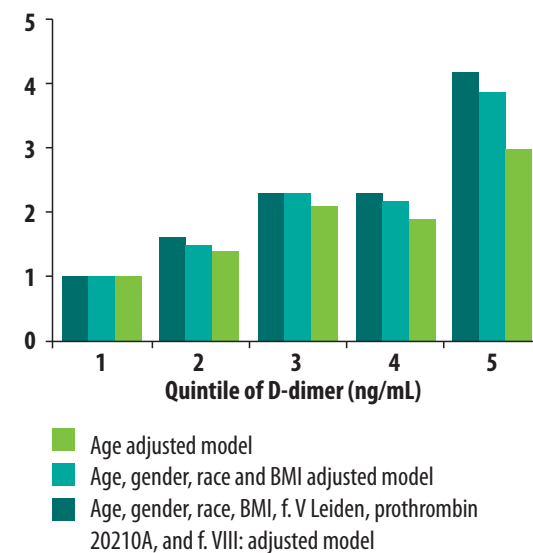
investigate the relation between the level of D-dimer, and the severity and prognosis of pulmonary embolism (4, 18, 24, 27, 31). RIETE registry (Registry of Patients with Venous Thromboembolism) found a link between the level of D-dimer and prognosis of pulmonary embolism. Patients with higher levels of D-dimer have an increased mortality rate compared to those with lower. These findings are valid both for patients with and without cancer (32). Only one study includes D-dimer as a risk factor in an integrated model for severity of pulmonary embolism (3). In a Bulgarian study, a correlation is found between the value of D-dimer and the thrombotic burden (massiveness) of PE, and D-dimer was incorporated into a multivariate model for massiveness that includes the following indicators: D-dimer, heart rate, systolic pulmonary artery pressure (PAPs), PaO₂ and PaCO₂ (1).

A meta-analysis of Becattini et al. (7) summarized data from 11 studies and concluded that D-dimer can't securely be connected to the severity and prognosis of pulmonary embolism, but rather reflects the level of the thrombotic burden.

D-dimer and prognosis for recurrence of PE

D-dimer predicts the risk of future VTE. In a study of Mary Cushman et al. (12), the values of D-dimer are divided into 5 levels (quintiles). In the subsequent 8-year follow-up, the authors found that the higher levels of D-dimer have a higher future risk of VTE (fig. 1).

Fig. 1. Future risk of VTE depending on the level of D-dimer (12).



Predicting the risk of recurrence of pulmonary embolism is the subject of various studies. Most of the recurrence prognostic scores include D-dimer. For example, Rodger et al. (41) investigated the risk of recurrence in 600 patients with unprovoked VTE for 18 months. The risk categories for women are **HER** (hyperpigmentation, swelling and redness of the leg) and **DOO** (D-

зачервяване на крака) и **DOO** (D-dimer >250 µg/L на фона на ОАК; BMI ≥30 kg/m²; възраст ≥65 години). При наличие на 2 и повече от горните рискови критерии годишният риск от рецидив е 14.1%. При мъжете не са намерени подобни предиктивни критерии.

При проследяване на кохорта от 900 пациенти с непровокирана ВТЕ в продължение на 43.3 месеца след спиране на антикоагулантната терапия Eichinger и сътр. калкулират рисков скор с 3 вариабилни (мъжки пол, наличие на проксимална тромбоза и повишен D-dimer) (15). Tosetto и сътрудници (44) създават рисков скор, наречен DASH (**D**-dimer, **A**ge, **S**ex, **H**ormonal therapy) score, който представя годишния риск от рецидив по следния начин: Повишен D-dimer (2 точки); възраст < 50 години (1 точка); мъжки пол (1 точка) и прием на хормонална терапия (-2 точки). При прилагане на DASH score годишният риск от рецидив се изчислява на 3.1% при пациенти с резултат ≤1; 6.4% при пациенти с резултат =2 и на 12.3% при резултат ≥3. На това основание авторите препоръчват избягване на дългосрочната антикоагулантна терапия при пациенти със скор ≤1, които са почти половината от пациентите, включени в изследването.

Налице са нарастващ брой доказателства от проспективни проучвания и мета-анализи за връзката на повишения D-dimer с риска от рецидив на белодробната емболия (9, 10, 16, 34).

В мета-анализ на Verhovsek и Douketis от 2008, обобщаващ данни от 907 пациенти с позитивен и 981 с негативен D-dimer след спиране на антикоагулантната терапия, се установява, че годишния риск от рецидиви при пациентите с повишен D-dimer е 8.8%, а при тези с негативен D-dimer – 3.5%. Едновариантната логистична регресия на тези данни изчислява индекс на риска (HR) за рецидив при повишен D-dimer на 2.59 (45).

D-dimer и продължителност на антикоагулантната терапия

Добре известно е, че честотата на рецидивите на белодробната емболия е най-голяма в първите 6-12 месеца от началния инцидент и намалява във времето. В обратна пропорция нараства риска от кървене при прилагане на антикоагулантната терапия. Ето защо е много важно да се определи оптималната продължителност на антикоагулантното лечение, при което риска от рецидив и от кървене да се срещат в най-ниската си точка. Тъй като нивото на D-dimer е високо предиктивен маркер за рецидивите на БТЕ, той се използва и за определяне на оптималната продължителност на антикоагулантната терапия.

Проучването PROLONG, публикувано в New England Journal of Medicine през 2006 (35) установява, че при пациенти с повишен D-dimer, на които е спряно антикоагулантното лечение, имат 15% честота на нежелани

dimer >250 µg/L; BMI ≥30 kg/m²; age ≥65 years). In the presence of two or more of the above criteria, the annual risk of recurrence was 14.1%. Similar predictive markers were not found for men.

Eichinger et al. (15) followed a cohort of 900 patients with unprovoked VTE for 43.3 months after stopping anticoagulant therapy and calculated a risk score with 3 variables (male sex, presence of proximal thrombosis and elevated D-dimer). Tosetto et al. (44) created a risk score named DASH (**D**-dimer, **A**ge, **S**ex, **H**ormone therapy) score, which represents the annual recurrence risk in the following way: Increased D-dimer (2 points), age <50 years (1 point), male gender (1 point), hormone therapy (-2 points). Using the DASH score, the annual risk of relapse is estimated at 3.1% for patients with a score ≤1; 6.4% in patients with score =2 and 12.3% with score ≥3. Based on that, the authors recommend avoiding of long-term anticoagulant therapy in patients with score ≤1, which were almost half of the patients included in the study.

There is a growing amount of evidence coming from prospective studies and meta-analyses on the relationship between the level of D-dimer and the increased risk of recurrence of pulmonary embolism (9, 10, 16, 34).

A meta-analysis of Verhovsek and Douketis from 2008 summarizes data from 907 patients with positive and 981 with negative D-dimer after stopping the anticoagulant therapy, and found that the annual risk of recurrence in patients with elevated D-dimer is 8.8% and in those with a negative D-dimer – 3.5%. Calculated hazard ratio (HR) for recurrence of PE in patients with abnormal D-dimer is 2.59 compared to those with normal D-dimer (45).

D-dimer and duration of anticoagulant therapy

It is well known that the recurrence rate of pulmonary embolism is greatest in the first 6 to 12 months after acute PE and decreases over time. In an inverse proportion increases the risk of bleeding from the anticoagulant therapy. Therefore, it is very important to determine the optimal duration of anticoagulant therapy, where the risk of recurrence and the risk of bleeding are met in the lowest point. Since the level of D-dimer is a highly predictive marker of recurrence of PE, it is also used to determine the optimal duration of anticoagulation therapy.

The PROLONG study, published in New England Journal of Medicine in 2006 (35) found that patients with elevated D-dimer, who stopped anticoagulant therapy had a 15% incidence of adverse events (recurrence of PE

събития (рецидив на БТЕ и/или кървене), докато тези, които са продължили лечението, имат общо 2.9% честота на нежеланите събития. Пациентите с негативен D-dimer, при които е спряно антикоагулантното лечение имат честота на рецидивите 6.2%. Така авторите определят индекс на риска (HR) – 2.27 от рецидив на БТЕ при пациенти с повишен D-dimer в сравнение с тези с нормален ($p=0.02$).

Друго, съвсем скорошно проучване при пациенти с непровокирана белодробна емболия изследва риска от рецидиви след спиране на антикоагулантната терапия поотделно при мъже и жени. Жените с негативен D-dimer, които на това основание са спрели антикоагулантната терапия имат годишен риск на рецидивите 5.4%, ако емболията не е свързана с естрогенова терапия и 0.0% за тези жени, при които емболията е свързана с естрогенова терапия. Докато при мъжете годишната честота на рецидивите след спиране на лечението при двукратно негативен D-dimer е 9.7%. Въз основа на тези данни авторите заключават, че негативният D-dimer може да е критерий за спиране на лечението при жени, но не и при мъже (23).

Заключение

D-dimer е втория задължителен елемент от съвременния диагностичен алгоритъм при БТЕ. Съвременните методи за изследване осигуряват впечатляваща, близка до 100% негативна предиктивна сила на нормалните стойности на D-dimer в диагностичния алгоритъм на белодробната емболия. Позитивната му предиктивна стойност е ниска поради ниската специфичност на метода в насока ВТЕ. Изследването крие потенциал за използването му освен в диагностичния алгоритъм на БТЕ също и при определяне на нейната тежест, риска от рецидиви и продължителността на антикоагулантната терапия.

and/or bleeding), while those who continued treatment had in total 2.9% rate of adverse events with a hazard ratio (HR) – 4.26 for those who stopped the treatment. Patients with negative D-dimer, who stopped anticoagulant therapy had a recurrence rate 6.2%. The authors defined hazard ratio (HR) for recurrence of PE in patients with elevated D-dimer compared to those with normal as 2.27 ($p=0.02$).

Another very recent study in patients with unprovoked pulmonary embolism examined the risk of recurrence after stopping anticoagulant therapy separately in men and women. Women with negative D-dimer, who therefore stopped anticoagulant therapy had an annual risk of recurrence 5.4% if the embolism was not associated with estrogen therapy, and 0.0% for those associated with estrogen therapy embolism. In men with negative D-dimer the annual recurrence rate after treatment discontinuation was 9.7%. Based on these data the authors concluded that the negative D-dimer may be a criterion for discontinuation of treatment in women but not in men (23).

Conclusion

D-dimer is a mandatory step in the diagnostic algorithm of pulmonary embolism. The current methods for D-dimer assessment provide an impressive close to 100% negative predictive power of normal D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Its positive predictive value is low because of the low specificity of the method in respect to VTE. Examination of D-dimer also has a potential to be used for the severity stratification, risk of recurrence and duration of anticoagulant therapy in pulmonary embolism.

Книгопис:

References:

1. Стоева Н. Клинико-епидемиологични характеристики на белодробната емболия в зависимост от тромботичния товар, дисертационен труд, Медицински университет София, 2016.
2. A D-dimer Cutoff for Excluding PE: One Size Does Not Fit All. 2014. <http://www.hematology.org/Thehematologist/Diffusion/3193.aspx>.
3. Agterof MJ, Schutgens REG, Moumli N, et al. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *American Journal of Hematology* 2011;86:646–9.
4. Aujesky D, Roy P-M, Guy M, et al. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;96:478–82.
5. Authors/Task Force Members, Konstantinides S, Torbicki A, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) * Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, August 2014.
6. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-Dimer and Prothrombin Fragment 1 + 2 Predict Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *JCO* 2009;27:4124–9.
7. Becattini C, Lignani A, Masotti L, et al. D-Dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2011;33:48–57.
8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and Haemostasis*, October 2007.
9. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Use of D-dimer testing to determine duration of anticoagulation, risk of cardiovascular events and occult cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism: the extended follow-up of the PROLONG study. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:381–8.
10. Cosmi B, Palareti G. Update on the predictive value of D-dimer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010;125 Suppl 2:S62-65.
11. Cs G, Dv D, Km M. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol* 1987;87:94–100.
12. Cushman M, Folsom AR, Wang L, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003;101:1243–8.
13. Dalen JE. New PLOPED recommendations for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 2006;119:1001–2.
14. Di Nisio M, Otten HM, Piccoli A, et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3:2391–6. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01606.x
15. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, et al. Risk Assessment of Recurrence in Patients With Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism The Vienna Prediction Model. *Circulation* 2010;121:1630–6.
16. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. d-Dimer Levels Over Time and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: An Update of the Vienna Prediction Model. *J Am Heart Assoc* 2014;3.
17. Freyburger G, Trillaud H, Labrousse S, et al. D-dimer Strategy in Thrombosis Exclusion A Gold Standard Study in 100 Patients Suspected of Deep Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism: 8 DD Methods Compared. *Thromb Haemost* 1998;79:32–7.
18. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, et al. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thrombosis research* 2007;120:281–288.
19. Ginsberg JS, Brill-Edwards PA, Demers C, et al. D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1679–84.
20. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliott C, et al. Quantitative plasma d-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993;270:2819–22.
21. Js G, Ps W, P B-E, et al. Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995;73:35–8.
22. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812–21.
23. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, et al. d-Dimer Testing to Select Patients With a First Unprovoked Venous Thromboembolism Who Can Stop Anticoagulant Therapy A Cohort Study d-Dimer Testing to Select Patients With VTE Who Can Stop Anticoagulant Therapy. *Ann Intern Med* 2015;162:27–34.
24. Keller K, Beule J, Schulz A, et al. D-dimer for risk stratification in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Advances in Medical Sciences* 2015;60:204–10.
25. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:1247–55.
26. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, et al. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: A multicenter us study. *Annals of Emergency Medicine* 2002;39:144–52.
27. Klok FA, Djurabi RK, Nijkeuter M, et al. High D-dimer level is associated with increased 15-d and 3 months mortality through a more central localization of pulmonary emboli and serious comorbidity. *Br J Haematol* 2007.
28. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ* 2013;346:f757–f757.
29. Linkins L-A, Bates SM, Lang E, et al. Selective d-Dimer Testing for Diagnosis of a First Suspected Episode of Deep Venous Thrombosis A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2013;158:93–100.
30. Lippi G, Favaloro E, Cervellin G. A Review of the Value of D-dimer Testing for Prediction of Recurrent Venous Thromboembolism with Increasing Age. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2014;40:634–9.
31. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2009;7:1795–801.
32. Maestre A, Trujillo-Santos J, Visoná A, et al. D-dimer levels and 90-day outcome in patients with acute pulmonary embolism with or without cancer. *Thrombosis Research* 2014;133:384–9.
33. Mamlouk MD, vanSonnenberg E, Gosalia R, et al. Pulmonary Embolism at CT Angiography: Implications for Appropriateness, Cost, and Radiation Exposure in 2003 Patients. *Radiology* 2010;256:625–32.
34. Palareti G, Cosmi B, Legnani C. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:393–7.
35. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood* 2014;124:196–203.
36. Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010;125:e123–127.
37. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:492–6.
38. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190–5.
39. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* September 2015.
40. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117–24.
41. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179:417–26.
42. Singh B, Mommer SK, Erwin PJ, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism—revisited: A systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2013;30:701–6.
43. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PLOPED II investigators. *The American Journal of Medicine* 2006;119:1048–1055.
44. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012;10:1019–25.
45. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008;149:481–90, W94.
46. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–20.
47. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2003;349:1227–1235.
48. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98–107.

editorials

THE ROLE OF D-DIMER IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM

Thoracic Medicine
Volume VIII, Issue 2
September 2016

Кореспонденция

Д-р Наталия Стоева, дм
Пулмологично отделение,
Токуда болница, София,
бул. Никола Вапцаров 51б
София, 1407
България

Correspondence

Natalia Stoeva, MD, PhD
Pulmonary department,
Tokuda hospital, Sofia
51b, Nikola Vaptsarov, blvd
Sofia, 1407
Bulgaria

e-mail:

natalia.stoeva@gmail.com