

Anna Fijałkowska

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Torbicki

D-dimery w diagnostyce i leczeniu zatorowości płucnej

D-dimer in diagnosis and treatment of pulmonary embolism

Abstract

D-dimer level estimation, specific fibrin degradation product, is a permanent part of diagnostic strategies of pulmonary embolism (PE). Approximately 30% of a suspected non-high risk PE can be ruled out with high sensitive D-dimer test when pre-test clinical probability is non-high. Recent guidelines underline that only very sensitive DD assays can be used. The main limitation of DD tests is relatively low specificity especially in hospitalized population, in elder patients, with cancer and in pregnancy. New indication for DD test mentioned in current guidelines is estimation of risk of recurrence after withdrawal of anticoagulant. Negative DD test identify patients with low risk of recurrence.

Key words: D-dimer, pulmonary embolism, guidelines

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 271–275

Streszczenie

D-dimery, specyficzne produkty rozpadu fibryny, których stężenie można oznaczyć prostym testem biochemicznym, są stałym elementem strategii diagnostycznych zatorowości płucnej. Pozwalają wykluczyć zator tętnicy płucnej (ZP) niewysokiego ryzyka u blisko 30% pacjentów, jeśli prawdopodobieństwo kliniczne ZP oceniono u nich jako niewysokie, a stosowany test D-dimer ma odpowiednio wysoką czułość. Aktualne zalecenia rekomendują wykorzystywanie tylko metod o najwyższej, bliskiej 100% czułości. Jednak ich ograniczeniem jest stosunkowo niska swoistość, szczególnie u pacjentów hospitalizowanych, w starszym wieku, z nowotworami oraz u pacjentek w zaawansowanej ciąży. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi nowym wskazaniem dla D-dimerów u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) jest określanie ryzyka nawrotu choroby po odstawieniu leczenia przeciwzakrzepowego. Prawidłowe stężenie D-dimerów identyfikuje bowiem pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu.

Słowa kluczowe: D-dimery, zatorowość płucna, wytyczne

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 271–275

Wstęp

Mija 20 lat od czasu, kiedy opublikowano pierwsze doniesienia na temat wykorzystania D-dimerów jako testu wykluczenia w diagnostyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), w tym jej groźniejszej postaci klinicznej, jaką jest zator tętnicy płucnej (ZP) [1, 2].

Mało charakterystyczne objawy powodują, że podejrzenie ZP stawia się u dużej liczby pacjen-

tów, u których w dalszej diagnostyce potwierdzenie rozpoznania w badaniach obrazowych uzyskuje się w niespełna 10–20% przypadków [3]. Prosty test biochemiczny, jakim jest oznaczanie stężenia D-dimerów, pozwalający wykluczyć chorobę bez potrzeby dalszej diagnostyki u znacznego odsetka chorych, jest więc niezwykle atrakcyjny, bo istotnie ogranicza liczbę dalszych badań, w tym kosztownej tomografii komputerowej. A stężenie D-dimerów można łatwo zmierzyć w osoczu krwi za

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Fijałkowska, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel. (048) 605 952 935, e-mail: a.fijalkowska@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.11.2008 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

pomocą jednego z licznych testów obecnych na rynku i uzyskać wynik w niespełna 1 godzinę, z zaletą braku zmienności między obserwatorami.

D-dimery w diagnostyce zatorowości płucnej niewysokiego ryzyka

Podwyższone stężenie D-dimerów w osoczu krwi u pacjentów z ostrą ZP związane jest ze wzmożoną aktywacją fibrynolizy, stymulowaną obecnością świeżej skrzepliny. Prawidłowy poziom D-dimerów oznaczanych odpowiednio czułym testem powinien więc wykluczać ŻChZZ. Rzeczywiście D-dimery znalazły swoje stałe miejsce w strategiach diagnostycznych ZP, także w najnowszych zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z września 2008 roku [4].

Zawsze jednak pierwszym elementem diagnostyki ZP powinna być, co podkreślają najnowsze zalecenia ESC, ocena ryzyka związanego z zagrożeniem wczesnym zgonem z powodu ZP. Oznaczenie stężenia D-dimerów jest zasadne tylko u chorych z podejrzeniem ZP niewysokiego ryzyka (w poprzedniej nomenklaturze: niemasywny klinicznie ZP), czyli zagrożonego mniej niż 15% ryzykiem zgonu w czasie pierwszych 30 dni [4]. Tacy chorzy stanowią większość przypadków ZP.

U pacjentów kierowanych do izby przyjęć z podejrzeniem ZP niewysokiego ryzyka oznaczenie stężenia D-dimerów testem o wysokiej czułości pozwala wykluczyć ZP u prawie 1/3 pacjentów [5–8]. Niezbędnym elementem zachowania bezpieczeństwa pacjenta jest jednak wstępna ocena klinicznego prawdopodobieństwa rozpoznania ZP. Wykluczenie ZP na podstawie prawidłowego stężenia D-dimerów bezpieczne jest tylko u pacjentów z niewysokim klinicznym prawdopodobieństwem choroby (tab. 1, 2) i u nich można podjąć decyzję o zaniechaniu leczenia przeciwzakrzepowego [4].

U chorych z ŻChZZ stężenie D-dimerów jest średnio 8 razy wyższe niż w grupach kontrolnych [9]. Natomiast prawidłowe stężenie D-dimerów, czyli poniżej określonego dla każdego testu punktu odcięcia, ma wykluczać ostrej ZP.

Wybór testu oznaczającego stężenie D-dimerów

Ważnym elementem jest jednak wybór rodzaju testu oznaczającego stężenie D-dimerów. Diagnostyka ŻChZZ to jedna z niewielu sytuacji klinicznych, w których postępowanie diagnostyczne lekarza zależy od metody analitycznej stosowanej w laboratorium. Kryterium oceny testu powinna być jego czu-

Tabela 1. Skala Wellsa oceny klinicznego prawdopodobieństwa ZP

Table 1. Wells score for assessing clinical probability of pulmonary embolism

Objaw/Symptom	Punkty/Points
Przebyty ZP lub ŻG	+1,5
Częstość serca > 100/min	+1,5
Niedawna operacja/unieruchomienie	+1,5
Objawy kliniczne ŻG	+3,0
Krwiopłucie	+1,0
Nowotwór	+1,0
Inna niż ZP przyczyna mniej prawdopodobna	+3,0
Prawdopodobieństwo kliniczne ZP:	
Niskie	< 2
Pośrednie	2–6
Wysokie	> 6
Uproszczone:	
ZP nieprawdopodobny	≤ 4
ZP prawdopodobny	> 4

Tabela 2. Zmodyfikowana skala genevska oceny klinicznego prawdopodobieństwa ZP

Table 2. The revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism

Wiek > 65 lat	+1
Przebyta ŻChZZ	+3
Operacja lub złamanie (< 1 mies.)	+2
Nowotwór złośliwy	+2
Ból kończyny dolnej jednostronny	+3
Krwiopłucie	+2
Częstość serca:	
75–94/min	+3
≥ 95/min	+5
Ból na przebiegu żyły głębokiej i niesymetryczny obrzęk kończyny dolnej	+4
Prawdopodobieństwo kliniczne ZP:	
Niskie	0–3
Pośrednie	4–10
Wysokie	≥ 11

łość i negatywna wartość predykcyjna (NPV, *negative predictive value*), czyli stopień pewności, że pacjenci z prawidłowym stężeniem D-dimerów oznaczonym danym testem nie mają ŻChZZ. Tylko metody gwarantujące czułość i NPV bliską 100% pozwalają na podejmowanie decyzji o zaniechaniu leczenia przeciwzakrzepowego [4]. Bezpieczeństwo testu powinno być potwierdzone w prospektywnych badaniach klinicznych. Ocenia się w nich częstość

epizodów ŻChZZ zwykle w okresie 3-miesięcznej obserwacji po momencie wykluczenia choroby, na podstawie prawidłowego wyniku D-dimerów u pacjentów niewysokiego prawdopodobieństwa klinicznego ZP, u których nie rozpoczęto leczenia przeciwzakrzepowego. W metaanalizie obejmującej 111 testów D-dimer w diagnostyce ZP wykazano, że testy ELISA i nowoczesne testy ilościowe lateksowe mają wyraźnie wyższą czułość w porównaniu z póliłociowymi i jakościowymi, klasycznymi testami lateksowymi oraz testami aglutynacji pełnej krwi [10]. W badaniach prospektywnych z testem VIDAS D-dimer, który w diagnostyce ZP ma czułość bliską 100%, ryzyko wystąpienia ŻChZZ w czasie 3 miesięcy u pacjentów z niskim lub pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem ZP pozostawionych bez leczenia było poniżej 1%. Natomiast klasyczne testy lateksowe mają istotnie niższą czułość, wahającą się między 85–90% [10, 11]. Sprawdzane w wielu badaniach prospektywnych testy Tinaquant i SimpliRED z 3-miesięcznym ryzykiem ŻChZZ < 1% mają inne ograniczenie [4]. Ich bezpieczeństwo potwierdzono tylko w grupie pacjentów z niskim klinicznym prawdopodobieństwem ZP, ale nie w pośrednim, jeśli wykorzystywano skalę trójstopniową oceny klinicznego prawdopodobieństwa ZP (tab. 1, 2) [12, 13]. W skali dwustopniowej mogą być natomiast wykorzystywane dla chorych z grupy „nieprawdopodobne” ZP (tab. 1) [14]. Ostatnio opublikowano wyniki 3-miesięcznej obserwacji 1772 pacjentów z potwierdzonym ZP. Wykazano, że wśród pacjentów z prawidłowym stężeniem D-dimerów istotnie wyższą częstość ZP wykryto w grupie z klinicznie „prawdopodobnym” ZP 9,3% (95% CI: 4,8–17,3%) w porównaniu z 1,1% (95% CI: 0,4–2,4%) w grupie z klinicznie „nieprawdopodobnym” ZP ($p < 0,001$) [15]. Dlatego też ze względu na potencjalnie niższą NPV u pacjentów z grupy z wysokim klinicznym prawdopodobieństwem ZP i związaną z tym potencjalnie większą częstością wyników fałszywie ujemnych, współczesne zalecenia rekomendują wykorzystywanie D-dimerów tylko u pacjentów z niewysokim klinicznym prawdopodobieństwem ZP [4].

Uwagi lekarza wymaga także różnorodność poziomów punktów odcięcia zalecanych przez producentów poszczególnych testów. Należy ściśle przestrzegać sugerowanych punktów odcięcia, albowiem wyniki fałszywie ujemne mogą prowadzić do fatalnych konsekwencji związanych z nieleczonym ZP.

Ograniczenia D-dimerów w diagnostyce zatorowości płucnej

Chociaż D-dimery są specyficznymi produktami rozpadu stabilnej fibryny, to fibryna nie jest

specyficzna tylko dla ŻChZZ. Wzmożona produkcja fibryny, a w związku z tym podwyższone stężenie D-dimerów, obserwowane są również w wielu innych sytuacjach klinicznych: w nowotworach, infekcjach, stanach zapalnych, po zabiegach chirurgicznych, urazach, w udarach mózgu, pękniętych tętniakach aorty, w ciąży i wielu innych [16–17]. Dlatego ocenia się przede wszystkim siłę negatywnej wartości predykcyjnej (NPV) D-dimerów, wykorzystując je do wykluczania ŻChZZ, a nie ich pozytywną wartość predykcyjną (PPV). Test ten nie powinien więc być używany dla rozpoznawania ZP, bo nie każdy pacjent z wysokim stężeniem D-dimerów ma ostry epizod ŻChZZ.

Jednakże nieprawidłowe stężenia D-dimerów w stanach innych niż ŻChZZ są przyczyną ich niższej specyficzności. Może to ograniczać przydatność tego testu w diagnostyce ZP w opisanych wyżej sytuacjach klinicznych. Użytecznym wskaźnikiem pozwalającym ocenić możliwości wykorzystania D-dimerów w danym przypadku jest *number needed-to-test* (NNT), który pokazuje liczbę pacjentów, u których należy oznaczyć D-dimery, aby wykluczyć 1 przypadek ŻChZZ. NNT dla D-dimerów w populacji ogólnej wynosi około 3,1 [18–19], ale dla pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca już 5,7, a w nowotworach złośliwych nawet 10 [19]. Podobnie dla osób powyżej 75. roku życia NNT sięga 10,6 [19], a według niektórych autorów nawet 20 u chorych po 80. roku życia [20]. U kobiet powyżej 30. tygodnia ciąży NNT oszacowano na 4 [21], ale u hospitalizowanych pacjentów internistycznych aż na 30 [22]. W tych sytuacjach, chociaż czułość i NPV testu pozostają wysokie [19, 23–25], to jego kliniczna przydatność może być ograniczona.

Natomiast ostrożnie należy traktować wyniki ujemne D-dimerów u pacjentów, u których objawy ŻChZZ trwają dłużej. Po 1–2 tygodniach od początku objawów stężenie D-dimerów może się obniżyć nawet do 1/4 wartości wyjściowej [9], co nie zmniejsza zagrożenia pacjenta, jeśli pozostanie nieleczony. Podobnie stężenie D-dimerów obniża się po leczeniu przeciwzakrzepowym: 24 godziny po rozpoczęciu stosowania heparyny niefrakcjonowanej D-dimery mogą obniżyć się o 25% wartości wyjściowej [26].

D-dimery w ocenie ryzyka nawrotu zatoru tętnicy płucnej

W 20 lat po pierwszym doniesieniu o przydatności D-dimerów u chorych z ŻChZZ, możliwości ich wykorzystania nie ograniczają się tylko do strategii diagnostycznych tej choroby. Każdy pacjent, który przeżył ZP, powinien otrzymać przedłużo-

ne leczenie, czyli wtórną profilaktykę przeciwzakrzepową, przez przynajmniej 3 miesiące [4, 27]. Duży problem stanowi jednak dokładne określenie czasu trwania takiej terapii. Z badań opublikowanych w ostatnich latach wynika, że u pacjentów bez zdefiniowanego czynnika ryzyka, który wywołał ŻChZZ, długość leczenia nie ma wpływu na częstość nawrotów. Dłuższa antykoagulacja opóźnia tylko nawrót choroby po odstawieniu leczenia [28, 29]. Zalecane rekomendacje koncentrują się więc na identyfikacji pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu ŻChZZ, którzy odnoszą niewielką korzyść z przedłużania terapii, a leczenie przeciwzakrzepowe zawsze niesie ze sobą możliwość powikłań krwotocznych [4, 27].

Bardzo prostą strategią jest pomiar stężenia D-dimerów po zaprzestaniu antykoagulacji. Prawidłowe D-dimery wskazują na niskie ryzyko nawrotu choroby po odstawieniu leczenia przeciwzakrzepowego [30–32]. W metaanalizie obejmującej 1888 pacjentów z pierwszym epizodem idiopatycznej ŻChZZ wykazano, że w okresie 2 lat po zakończeniu wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej roczne ryzyko nawrotu u pacjentów z prawidłowym stężeniem D-dimerów wynosiło 3,5%, a w grupie z wysokimi D-dimerami sięgało 8,9% [33]. Warto również zauważyć, że kontynuacja leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z nieprawidłowymi D-dimerami skutkuje istotnym obniżeniem częstości nawrotów, wręcz niższym niż przy prawidłowych D-dimerach [34]. Ostatnio opublikowane zalecenia Amerykańskiego Kolegium Chorób Klatki Piersiowej (ACCP, *American College of Chest Physicians*) z czerwca 2008 roku i wytyczne ESC rekomendują rozważenie oznaczania stężenia D-dimerów jako jednego z elementów oceny ryzyka nawrotu ŻChZZ po zaprzestaniu antykoagulacji [27].

Podsumowanie

D-dimery są niezwykle atrakcyjnym testem biochemicznym, który pozwala wykluczyć ZP niewysokiego ryzyka u blisko 1/3 pacjentów, jeśli prawdopodobieństwo kliniczne ZP oceniono u nich jako niewysokie, a używany test ma odpowiednio wysoką czułość. Najwyższą czułość i NPV mają testy ELISA i nowoczesne ilościowe testy lateksowe. Jednak ilościowych testów lateksowych nie można wykorzystywać u chorych z pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem ZP. Głównym ograniczeniem D-dimerów jest niższa swoistość u pacjentów hospitalizowanych, w starszym wieku, z nowotworami oraz u pacjentek w zaawansowanej ciąży, chociaż ich czułość jest nadal wysoka w tych stanach klinicznych. Nowym wska-

niem dla D-dimerów w ŻChZZ jest ich przydatność w określaniu ryzyka nawrotu choroby po odstawieniu leczenia przeciwzakrzepowego — prawidłowe stężenie D-dimerów identyfikuje pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu.

Piśmiennictwo

1. Bounameaux H., Slosman D., de Moerloose P., Reber G. Diagnostic value of plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 628–629.
2. Bounameaux H., Cirafici P., de Moerloose P.A. i wsp. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991; 337: 196–200.
3. Le Gal G., Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1244–1246.
4. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. i wsp. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. 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). *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2276–2315.
5. Perrier A., Desmarais S., Miron M.J. i wsp. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–195.
6. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M., Stiell I. i wsp. 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.
7. Perrier A., Roy P.M., Sanchez O. i wsp. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1760–1768.
8. Perrier A., Roy P.M., Aujesky D. i wsp. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am. J. Med.* 2004; 116: 291–299.
9. D'Angelo A., D'Alessandro G., Tomassini L., Pittet J.L., Dupuy G., Crippa L. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1996; 75: 412–416.
10. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W., Büller H.R., Zwiderman A.H., Bossuyt P.M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 296–304.
11. Stein P.D., Hull R.D., Patel K.C. i wsp. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 589–602.
12. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. i wsp. 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.
13. Ten Wolde M., Hagen P.J., Macgillavry M.R. i wsp. Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism Study Group. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 1110–1117.
14. Goekoop R.J., Steeghs N., Niessen R.W. i wsp. Simple and safe exclusion of pulmonary embolism in outpatients using quantitative D-dimer and Wells' simplified decision rule. *Thromb. Haemost.* 2007; 97: 146–150.
15. Gibson N.S., Sohne M., Gerdes V.E. i wsp. The Importance of Clinical Probability Assessment in Interpreting a Normal D-Dimer in Patients With Suspected Pulmonary Embolism. *Chest* 2008; 134: 789–793.
16. Raimondi P., Bongard O., de Moerloose P., Reber G., Waldvogel F., Bounameaux H. D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 1993; 69: 125–130.
17. Eichinger S., Weltermann A., Philipp K. i wsp. Prospective evaluation of hemostatic system activation and thrombin potential in healthy pregnant women with and without factor V Leiden. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1232–1236.

18. Righini M., Perrier A., De Moerloose P., Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1059–1071.
19. Sohne M., Kruip M.J., Nijkeuter M. i wsp. The Christopher Study Group. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1042–1046.
20. Righini M., Goehring C., Bounameaux H., Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 2000; 109: 357–361.
21. Chabloz P., Reber G., Boehlen F., Hohlfeld P., de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 150–152.
22. Miron M.J., Perrier A., Bounameaux H. i wsp. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1365–1370.
23. Kruip M.J., Söhne M., Nijkeuter M. i wsp. Christopher Study Investigators. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J. Intern. Med.* 2006; 260: 459–466.
24. Masotti L., Ray P., Righini M. i wsp. Pulmonary embolism in the elderly: a review on clinical, instrumental and laboratory presentation. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4: 629–636.
25. Righini M., Le Gal G., De Lucia S. i wsp. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2006; 95: 715–719.
26. Couturaud F., Kearon C., Bates S.M., Ginsberg J.S. Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2002; 13: 241–246.
27. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G.E., Comerota A.J. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, wyd. 8. *Chest* 2008; 133: 454S–545S.
28. Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. i wsp. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 165–169.
29. Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. i wsp. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 19–25.
30. 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.
31. Palareti G., Legnani C., Cosmi B. 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: 313–318.
32. Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. i wsp. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071–1074.
33. Verhovsek M., Douketis J.D., Yi Q. i wsp. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149: 481–490.
34. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. i wsp. PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1780–1789.