

# Dimer D — diagnostyczny i rokowniczy marker żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej

## D-dimer — diagnostic and prognostic marker of venous thromboembolism

Krzysztof Chojnowski

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

### Streszczenie

*W żylniej chorobie zakrzepowo-zatorowej (VTE) stwierdza się podwyższenie stężenia dimerów D — końcowego produktu degradacji fibryny przez plazminę. Nie jest on markerem swoistym dla VTE, ponieważ jego zwiększone stężenie występuje w wielu chorobach. Natomiast, ze względu na dużą czułość testu, prawidłowe stężenia dimerów D pozwalają wykluczyć rozpoznanie VTE i zatorowości płucnej u osób, u których prawdopodobieństwo kliniczne tych rozpoznań jest małe. W niedawnych publikacjach wskazuje się, że badanie stężenia dimerów D może być pomocne w kwalifikacji pacjentów do grup wysokiego lub niskiego ryzyka nawrotu VTE po przerwaniu leczenia antykoagulacyjnego. Dostępnych jest wiele testów służących do oznaczenia dimeru D, różniących się czułością i swoistością dla rozpoznania VTE. Głównym ograniczeniem przydatności klinicznej tego badania jest zmniejszenie swoistości testu w poszczególnych grupach pacjentów i sytuacjach klinicznych, co dotyczy przede wszystkim osób starszych, chorych na nowotwory, pacjentów po zabiegach operacyjnych i po przebytej VTE oraz kobiet w ciąży i łożu.*

**Słowa kluczowe:** dimer D, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, rozpoznanie, nawrót

*Hematologia 2010; 1: 102–108*

### Abstract

*D-dimer (DD), the final degradation product of cross-linked fibrin, is typically elevated in patients with acute venous thromboembolism (VTE). An elevated DD is associated with many illnesses, and therefore, is not specific for VTE. With its high sensitivity and negative predictive value, DD testing has an established role for ruling-out the diagnosis in patients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism and low pretest clinical probability. Recent publications indicate that DD testing may be also helpful in stratifying patients into higher and lower risks groups for VTE recurrence after anticoagulant discontinuation. A large variety of assays are now available for DD measurement with different sensitivities and specificities for the diagnosis of VTE. The main limitation of DD testing is a reduced usefulness in specific patient categories or clinical settings like in elderly or cancer patients, in patients with previous VTE or after surgery, and in pregnant and postpartum women.*

**Key words:** D-dimer, venous thromboembolism, diagnosis, recurrence

*Hematologia 2010; 1: 102–108*

## Wprowadzenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*) jest jednym z największych problemów współczesnej medycyny, zarówno ze względu na częstość, jak i poważne konsekwencje kliniczne. W Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się około 275 000 nowych przypadków VTE w ciągu roku [1]. Mimo postępów w rozpoznawaniu i leczeniu, śmiertelność spowodowana tą chorobą jest ciągle wysoka. U około 25% pacjentów z zatorowością płucną (PE, *pulmonary embolism*) pierwszym objawem klinicznym jest nagła śmierć. Z kolei u aż 30% osób, które przeżyły pierwszy incydent VTE, dochodzi do nawrotu choroby, najczęściej w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy. Różnorodne i mało charakterystyczne objawy VTE mogą być przyczyną trudności diagnostycznych, co może oznaczać konieczność wykonania skomplikowanych badań jedynie w celu jej wykluczenia. Tylko u 10–20% pacjentów z podejrzeniem PE rozpoznanie jest ostatecznie potwierdzone [2]. Dlatego bardzo ważna jest identyfikacja prostymi metodami pozostałej grupy 80–90% pacjentów z fałszywie dodatnim podejrzeniem VTE. Pozwala to uniknąć niepotrzebnego wykonywania drogich i nie zawsze dostępnych badań obrazowych oraz nieuzasadnionego stosowania leczenia przeciwkrzepliwego. Prosta, dostępna i tania metoda umożliwiająca w wielu przypadkach wykluczenie VTE jest oznaczenie stężenia dimeru D w osoczu lub krwi [3]. Badanie to próbuje się również wykorzystać do ustalenia optymalnego okresu leczenia przeciwzakrzepowego oraz prognozowania przebiegu PE [4–6].

## Charakterystyka dimeru D

Dimer D to peptyd aktywacyjny, którego oznaczenie jest wykorzystywane w ocenie tworzenia fibryny. Powstaje wskutek enzymatycznego trawienia przez plazminę fibryny stabilizowanej poprzez czynnik XIII. Dimer D, najmniejszy i swoisty produkt rozpadu stabilizowanej fibryny o masie cząsteczkowej 180 000 Da, składa się z dwóch podjednostek D połączonych podwójnym kowalencyjnym wiązaniem opornym na działanie plazminy. Okres jego półtrwania w osoczu wynosi około 8 godzin, skąd jest usuwany przez nerki i układ siateczkowo-śródbłonkowy [7]. Niewielkie ilości dimeru D wykrywa się w osoczu zdrowych osób, ponieważ w warunkach fizjologicznych 2–3% fibrynogenu jest przekształcane w fibrynę. Stężenia dimerów D w osoczu wzrastają we wszystkich fizjologicznych i patologicznych stanach związanych ze zwiększonym wytwarzaniem fibryny, zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzkrążeniowo.

W ostrych epizodach VTE stężenia te są średnio 8 razy wyższe niż u osób zdrowych [8]. Wysokie wartości dimeru D mogą być również związane z innymi przyczynami, takimi jak: zabieg operacyjny, uraz, duże krwawienie, nowotwór, infekcje, przewlekłe choroby zapalne, rozsiane krzepnięcie śródnaczyniowe, ostre zespoły wieńcowe, udar mózgu, migotanie przedsionków i przewlekła niewydolność krążenia. Stężenie dimeru D jest wyższe u kobiet w ciąży, u osób palących tytoń, u osób starszych oraz u osób rasy czarnej. Zatem dimer D jest czułym i jednocześnie niespecyficznym markerem VTE.

## Metody oznaczania dimeru D

Badanie stężenia dimeru D stało się możliwe dzięki wprowadzeniu do diagnostyki laboratoryjnej technik z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych. Przeciwciała rozpoznające dimer D wiążą się z epitopami, których nie ma na cząsteczce fibrynogenu i nieusieciowanej fibrynie. Obecnie do badania dimeru D stosuje się wiele dostępnych testów, które różnią się metodą wykonania, sposobem odczytu, czułością i swoistością (tab. 1) [3]. Początkowo w diagnostyce VTE oznaczano dimer D metodą mikro-płytkową za pomocą testu immunoenzymosorbcyjnego (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay test*) uważaną za „złoty standard”. Jej zaletą jest 100-procentowa czułość i wysoka ujemna wartość predykcyjna (NPV, *negative predictive value*), natomiast wadą — mała swoistość. Metoda ta jest pracochłonna i przeznaczona do jednoczesnego wykonania wielu oznaczeń, co skutkuje długim czasem oczekiwania na wynik. Nie nadaje się zatem do rutynowej diagnostyki nagłych przypadków. Obecnie stosowane testy oparte na metodzie ELISA są w pełni zautomatyzowane, dostosowane do oznaczenia dimeru D w pojedynczych próbkach, a czas oczekiwania na wynik nie przekracza 30–40 minut. Najczęściej wykorzystywanym w diagnostyce VTE testem z tej grupy jest Vidas DD (tab. 1). Poza testami immunoenzymatycznymi do badania dimeru D służą metody lateksowe i aglutynacji pełnej krwi. Testy lateksowe drugiej generacji cechuje wysoka czułość, porównywalna z czułością metody ELISA. Coraz szersze zastosowanie znajdują metody półilościowego oznaczania dimeru D w pełnej krwi z użyciem hybrydowych przeciwciał monoklonalnych, które wywołują aglutynację erytrocytów w obecności dimerów D. Charakteryzują się one mniejszą czułością niż metody immunoenzymatyczne, zachowują natomiast większą swoistość. Ich zaletą jest możliwość wykonania badania przy łóżku chorego, a wadą — wizualny odczyt wyniku. Dlatego badanie powin-

**Tabela 1.** Charakterystyka wybranych testów do oznaczenia dimeru D**Table 1.** Characteristics of laboratory tests for D-dimer detection

Metoda	Test	Czułość	Swoistość
ELISA mikroplytkowy	Asserachrom® Ddi (Stago)	Duża	Mała
ELISA i fluorescencja (ELFA)	Vidas® DD (bioMerieux) AxSym® D-dimer (Abbott) Stratus® D-dimer (Dade-Behring)	Duża	Mała
ELISA i chemiluminescencja	Immulite (Siemens) Pathfast (Mitsubishi)	Duża	Mała
Immunofiltracja i metoda kanapkowa	NycoCard (Nycomed) Cardiac D-dimer (Roche)	Duża/średnia	Mała/średnia
Półilościowa aglutynacja lateksowa	Dimertest® latex (IL) Fibrinosticon® (bioMerieux) Ddi latex® (Stago)	Średnia	Średnia
Aglutynacja pełnej krwi (nieautomatyczna)	SimpliRED® (Agen) Clearview Simplify D-dimer® (Agen)	Duża/średnia	Średnia
Aglutynacja lateksowa drugiej generacji (immuno-turbidymetryczna)	TinaQuant® (Roche) Liatest® (Stago) Automated Dimertest® (Agen) MDA® D-dimer (bioMerieux) Turbiquant® (Dade-Behring) IL® test D-dimer (Instrumental Lab. Spa)	Duża	Średnia

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay test) — test immunoenzymosorbcyjny

no być przeprowadzane przez doświadczonego diagnostę. Najlepiej przebadanym testem z tej grupy jest SimpliRED. Jego czułość, według metaanalizy Di Nisio i wsp. [9], określono na 83% dla zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i 87% dla PE. Mimo wielu prób nie udało się wprowadzić standaryzacji metod oznaczania dimeru D, co nie pozwala na porównywanie wyników uzyskanych za pomocą różnych testów. Oznaczając stężenie dimeru D u chorego z podejrzeniem VTE, należy się kierować tak zwaną wartością odcięcia (*cut-off*) dla danego testu, która niekoniecznie pokrywa się z górną granicą normy. Stężenia poniżej tej wartości powinny wykluczać aktywną VTE.

### Dimer D w diagnostyce VTE

Dimer D nie jest swoistym markerem VTE i dlatego jego zwiększone stężenia mają małą wartość diagnostyczną. Natomiast, ze względu na dużą czułość testu, niskie stężenia dimerów D pozwalają z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć zarówno DVT, jak i PE. Liczne badania przeprowadzone w dużych grupach chorych, w tym również randomizowane, pozwoliły dość dokładnie określić miejsce i znaczenie badania dimeru D w rozpoznawaniu VTE. Oznaczenie stężenia dimeru D stało się jednym z elementów strategii diagnostycznej tego powikłania. Należy jednak podkreślić, że do celów

klinicznych należy stosować tylko te testy służące do oznaczenia dimeru D, które pozytywnie zweryfikowano w prospektywnych badaniach.

### Dimer D jako test wykluczenia VTE

W badaniach klinicznych oceniano różne algorytmy diagnostyczne VTE uwzględniające stężenie dimeru D. Dimer D oznaczano zwykle w pierwszym etapie postępowania jako samodzielny test wykluczenia VTE lub w skojarzeniu z innymi badaniami.

W dużym prospektywnym badaniu obejmującym 918 pacjentów z podejrzeniem VTE postępowanie diagnostyczne uzależniano od stężenia dimeru D oznaczanego metodą ELISA (Vidas DD) [10]. Jeśli stężenia dimerów D wynosiły poniżej 500 µg/l, wykluczano rozpoznanie VTE niezależnie od prawdopodobieństwa klinicznego. Metoda ta pozwoliła na wykluczenie VTE u 286 osób (31%). Tylko w 2 przypadkach wyniki oznaczenia dimeru D okazały się fałszywie ujemne (NPV 99,3%).

W kilkunastu badaniach oceniano NPV dimeru D w połączeniu z prawdopodobieństwem klinicznym VTE. Wyniki dwóch dużych badań wskazują, że ujemny wynik oznaczenia dimeru D u pacjentów z małym prawdopodobieństwem klinicznym VTE ma NPV równą 99,4% dla DVT i 99,5% dla PE [11, 12]. W obu badaniach stężenie dimeru D oznaczano półilościową metodą aglutynacji pełnej krwi (Simpli-

RED). Również analiza 11 badań wykazała, że ujemny wynik dimeru D w połączeniu z małym prawdopodobieństwem klinicznym jest efektywną i bezpieczną metodą wykluczenia VTE [13]. Częstość incydentów zakrzepowo-zatorowych w grupie osób z ujemnym dimerem D i małym prawdopodobieństwem klinicznym wynosiła tylko 0,45%. Na wynik nie wpływał istotnie rodzaj użytego testu do oznaczenia dimeru D. Pasha i wsp. [14] przeprowadzili metaanalizę 4 badań, w których wzięło udział 1660 pacjentów z podejrzeniem ostrej PE. W każdym z badań stosowano inny test do oznaczenia dimeru D (*Vidas DD*, *SimpliRED*, *TinaQuant*, *Acuclot latex agglutination D-dimer test*). W analizowanych badaniach przyjęto dwustopniową skalę prawdopodobieństwa PE: nieprawdopodobna ( $\leq 4$  pkt. w skali Wellsa) i prawdopodobna klinicznie PE ( $> 4$  pkt.), zamiast powszechnie stosowanej trzystopniowej skali (małe  $\leq 2$  pkt., umiarkowane 2–6 pkt. i duże prawdopodobieństwo  $> 6$  pkt.). Zatorowość płucną wykluczano na podstawie nieprawdopodobnej klinicznie PE i prawidłowych wartości stężenia dimeru D. Dzięki zaadaptowaniu do algorytmu diagnostycznego dwustopniowej skali oceny klinicznej można było wykluczyć PE u większej liczby pacjentów. Częstość incydentów VTE w grupie osób, u których wykluczono PE, wynosiła tylko 0,34%, co odpowiada NPV równej 99,7%. Ostatnio przedstawiono wyniki analizy badań, w których wykluczano PE na podstawie negatywnego wyniku testu *Vidas DD* i niewysokiego prawdopodobieństwa klinicznego [15]. Niewysokie prawdopodobieństwo kliniczne PE definiowano jako „małe/umiarkowane” według skali Genewa lub jako „nieprawdopodobne” według skali Wellsa. Zastosowane kryteria pozwoliły na wykluczenie PE u 2248 spośród 5622 pacjentów (40%). W tej grupie badanych tylko w 3 przypadkach wystąpiły objawy VTE w ciągu 3-miesięcznej obserwacji.

Przydatność dimeru D oceniano również u pacjentów z podejrzeniem DVT i ujemnym wynikiem badania ultrasonograficznego (USG). Ta strategia postępowania ograniczyła konieczność wykonania ponownego badania obrazowego z 75% do 9,3% [16]. W podobnie zaplanowanym badaniu, ale dotyczącym podejrzenia PE u osób z niediagnostycznym wynikiem scyntygrafii płuc, ujemny wynik oznaczenia dimeru D pozwolił na odstępianie od dalszych badań w około połowie przypadków [17].

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły na opracowanie strategii postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia VTE, a zwłaszcza jej najgroźniejszej postaci, jaką jest PE. Według obecnych zaleceń u osób, u których prawdopodobieństwo PE jest małe/umiarkowane lub niewysokie, należy

oznaczyć stężenie dimeru D w osoczu za pomocą testu immunoenzymatycznego. Prawidłowy wynik pozwala na wykluczenie PE i odstępianie od dalszych badań diagnostycznych. Natomiast w przypadku oznaczenia dimeru D innymi metodami PE można bezpiecznie wykluczyć tylko u pacjentów, u których prawdopodobieństwo kliniczne tego powikłania jest małe. Oznaczenie dimeru D pozwala wykluczyć PE w około 30% przypadków. Nie zaleca się badania dimeru D u osób o dużym prawdopodobieństwie klinicznym PE ze względu na zbyt wysokie ryzyko związane z odstępianiem od leczenia pacjentów, u których wynik jest fałszywie ujemny.

### Dimer D w diagnostyce VTE w różnych sytuacjach klinicznych

Zmniejszona przydatność dimeru D w diagnostyce VTE występuje w różnych sytuacjach klinicznych związanych ze wzrostem jego stężenia w osoczu, co skutkuje mniejszą swoistością testu.

#### Dimer D u kobiet w ciąży

Okres ciąży i porodu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju VTE. Jest ono związane między innymi z fizjologicznym stanem nadkrzepliwości u kobiet w ciąży, którego jednym z laboratoryjnych objawów jest podwyższone stężenie dimeru D we krwi. Stężenie to u kobiet w ciąży wzrasta progresywnie, osiągając najwyższe wartości w czasie porodu, a następnie zmniejsza się, powracając do normy 4–6 tygodni po rozwiązaniu [18, 19]. Dlatego uważa się, że oznaczanie tego markera u kobiet w ciąży ma małą przydatność w diagnostyce VTE. Problem zmniejszonej swoistości dimeru D u kobiet w ciąży można rozwiązać poprzez wprowadzenie wyższej wartości odcięcia dla wykluczenia VTE lub stosowanie testów o mniejszej czułości. Może to jednak zwiększyć odsetek wyników fałszywie ujemnych. Ostatnio wykazano, że test aglutynacji krwinek czerwonych *SimpliRED* jest wystarczająco czuły i swoisty dla wykluczenia DVT u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży [20].

#### Dimer D w populacji osób starszych

U pacjentów powyżej 60. roku życia zmniejszają się swoistość i kliniczna przydatność dimeru D w diagnostyce VTE. Jest to związane z częstszymi chorobami współistniejącymi w tej grupie wiekowej, które prowadzą do wzrostu stężenia dimeru D. Wiek pacjentów nie wpływa natomiast na czułość tego markera. Wykazano, że oznaczenie dimeru D pozwala wykluczyć PE tylko u 5% pacjentów w wieku 80 lat i starszych diagnozowanych w tym kierunku.



ku [21]. W innej pracy stwierdzono, że wykorzystanie dimeru D w diagnostyce PE jest uzasadnione ze względów ekonomicznych w grupie osób do 79. roku życia [22].

### **Dimer D w diagnostyce VTE u chorych na nowotwory**

Związek VTE z nowotworem jest znany od ponad 150 lat. Nadkrzepliwość towarzysząca chorobie nowotworowej jest również przyczyną podwyższonego stężenia dimeru D. W piśmiennictwie są pojedyncze doniesienia na temat przydatności dimeru D w rozpoznawaniu VTE w przebiegu nowotworu. Wyniki badań wskazują, że ujemny wynik oznaczenia dimeru D (SimpliRED) w połączeniu z prawidłowym obrazem USG jest skuteczną i bezpieczną metodą wykluczenia DVT u pacjentów z nowotworami [23]. W badaniach u chorych na nowotwory ze współistniejącą PE dimer D oznaczany metodą ELISA zachowywał wysoką czułość, jednak jego przydatność kliniczną ograniczała mała swoistość [24]. Ocenia się, że tylko w 10% przypadków podejrzenia PE w przebiegu nowotworu stężenie dimeru D jest prawidłowe.

### **Dimer D w diagnostyce VTE po zabiegach operacyjnych**

Zabieg operacyjny należy do najważniejszych czynników ryzyka VTE. Częstość incydentów objawowej VTE w chirurgii ogólnej wynosi 0,3–2,8% i przede wszystkim zależy od rodzaju zabiegu, wieku pacjentów i obecności nowotworu. Należy podkreślić, że 40–75% przypadków pooperacyjnej VTE występuje po wypisaniu pacjentów ze szpitala, co utrudnia rozpoznanie. Możliwości wykorzystania dimeru D w diagnostyce pooperacyjnej VTE są ograniczone faktem zwiększenia jego stężenia pod wpływem urazu chirurgicznego. Dindo i wsp. [25] wykazali, że stężenia dimerów D wzrastały po dużych operacjach na jamie brzusznej. Najwyższe wartości osiągały około 7. dnia i wracały do normy po 25–38 dniach w zależności od typu zabiegu. Małe zabiegi bez otwarcia jamy otrzewnej nie prowadziły do zwiększenia stężeń dimerów D powyżej wartości referencyjnych. Autorzy uważają, że oznaczenia dimeru D mogą być wykorzystywane w diagnostyce VTE dopiero po 4–5 tygodniach od dużej operacji na jamie brzusznej.

### **Dimer D jako czynnik ryzyka nawrotu VTE**

Nawrót VTE po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego jest zjawiskiem częstym — dotyczy

około 30% chorych. Ryzyko nawrotu jest większe w przypadku idiopatycznej VTE. Można je zmniejszyć poprzez przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego, ale jednocześnie wzrasta wtedy niebezpieczeństwo krwawień. W wytycznych *American College of Chest Physicians* (ACCP) uzależniono czas leczenia przeciwzakrzepowego po ostrym incydencie VTE od ryzyka nawrotu [26]. Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wskazują, że oznaczanie stężenia dimerów D jest przydatne w stratyfikowaniu pacjentów do grupy dużego lub małego ryzyka nawrotu VTE. W wieloośrodkowym badaniu PROLONG uczestniczyli chorzy z idiopatyczną VTE, którzy byli leczeni antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) przez co najmniej 3 miesiące [27]. U wszystkich badanych oznaczano stężenia dimerów D (*Clearview Simplify D-dimer*) miesiąc po zaprzestaniu leczenia. U osób z prawidłowymi wartościami dimerów D nie zastosowano leczenia, natomiast pacjentów z podwyższonymi stężeniami poddano randomizacji do grupy leczonej VKA i grupy bez leczenia przeciwzakrzepowego. Wśród osób nieleczonych nawroty VTE występowały istotnie częściej u pacjentów z wysokimi wartościami dimerów D (15% v. 6,2%). U pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo częstość incydentów zakrzepowych i krwawień (2,9%) była mniejsza niż częstość nawrotów zakrzepicy u osób nieleczonych, ale znamienna różnica dotyczyła tylko grupy z wysokimi stężeniami dimerów D. Wyniki badania PROLONG wskazują na korzyści związane z przedłużonym leczeniem przeciwzakrzepowym pacjentów, u których miesiąc po odstawieniu VKA występują podwyższone stężenia dimerów D.

Znaczenie dimeru D jako czynnika prognostycznego nawrotu VTE potwierdzili Verhovsek i wsp. [28]. Dokonali oni analizy siedmiu randomizowanych i prospektywnych badań przeprowadzonych z udziałem 1888 chorych, którzy zakończyli co najmniej 3-miesięczne leczenie przeciwkrzepliwe po pierwszym epizodzie idiopatycznej VTE. Jednorazowe oznaczenie stężenia dimerów D przeprowadzono między 3. tygodniem a 2. miesiącem po odstawieniu VKA. Ujemny wynik oznaczenia dimeru D był związany z 3,5-procentowym ryzykiem nawrotu choroby w ciągu roku, natomiast dodatni wynik tego oznaczenia zwiększał ryzyko nawrotu do 8,9%. Ostatnio opublikowano wyniki metaanalizy 4 badań, w tym badania PROLONG, w których uczestniczyło 1539 pacjentów [29]. Wykazała ona, że podwyższone stężenie dimeru D jest czynnikiem ryzyka nawrotu VTE.

Zarówno wyniki badania PROLONG, jak i analizy innych dużych badań nie dają jednoznacznej

odpowiedzi na pytanie, jak należy postępować z pacjentami, u których stężenia dimerów D po odstawieniu leków przeciwkrzepliwych są prawidłowe. Bilans korzyści z przedłużonego leczenia VKA i ryzyka krwawień jest w tej grupie niepewny. Ponieważ nie wiadomo, w jakim odsetku przypadków dochodzi do wzrostu początkowo prawidłowych stężeń dimerów D i czy ich wielokrotne oznaczenia mogą poprawić stratyfikację do grup ryzyka nawrotu VTE, zaplanowano badanie PROLONG II [31]. U 243 pacjentów, którzy mieli prawidłowe wartości dimeru D miesiąc po odstawieniu VKA, oznaczano stężenie tego markera co 2 miesiące. U 14% badanych wartości dimeru D podwyższyły się 3 miesiące po przerwaniu stosowania antykoagulantów. Nawroty VTE w tej grupie pacjentów były istotnie częstsze niż u osób z prawidłowymi wartościami dimeru D (22,6% v. 4,6%). Wykazano ponadto, że ryzyko nawrotu wzrasta u osób z utrzymującym się wzrostem stężenia dimeru D w następnych miesiącach. Autorzy uważają, że powtarzane oznaczenie dimeru D, zwłaszcza w ciągu pierwszych 3 miesięcy po przerwaniu leczenia VKA, pozwala na identyfikację podgrupy pacjentów o małym ryzyku nawrotu VTE, którzy nie wymagają dalszego leczenia.

### Dimer D jako czynnik predykcyjny VTE u pacjentów poddanych chemioterapii

Chemioterapia jest znanym czynnikiem patogenetycznym VTE. Zwiększa ona ryzyko wystąpienia tego powikłania ponad 6-krotnie w stosunku do osób bez nowotworu. W obecnie obowiązujących standardach nie uwzględniono jednak rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów otrzymujących chemioterapię w warunkach ambulatoryjnych. W tym kontekście wydaje się istotne wyselekcjonowanie chorych obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju VTE, którzy powinni zostać poddani profilaktyce przeciwzakrzepowej w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki prospektywnego, jednośrodkowego badania wskazują, że niskie stężenia dimeru D (*IL test*) przed chemioterapią wiążą się z małym ryzykiem rozwoju VTE [31]. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występowała znacznie częściej w grupie pacjentów z wartościami dimeru D ponad 650 ng/ml niż u osób, u których stężenia wynosiły poniżej 650 ng/ml (22% v. 2,4%;  $p = 0,003$ ). By potwierdzić znaczenie dimeru D jako czynnika predykcyjnego VTE po chemioterapii, konieczne są badania w większej grupie chorych.

### Dimer D jako czynnik rokowniczy PE

Przebieg PE jest zróżnicowany pod względem klinicznym. Całkowita śmiertelność w ciągu pierwszych 3 miesięcy PE wynosi, według różnych autorów, 5–15%. Pacjenci obciążeni dużym ryzykiem zgonu powinni być leczeni bardziej intensywnie, natomiast w przypadku małego ryzyka mogą być leczeni w warunkach ambulatoryjnych. Dlatego bardzo ważna jest wstępna stratyfikacja chorych do odpowiedniej grupy ryzyka na podstawie obrazu klinicznego, badań obrazowych i laboratoryjnych. Analiza danych rejestru RIETE wykazała zależność między stężeniem dimeru D, oznaczonym przy przyjęciu do szpitala za pomocą wysoce czułego testu (*IL test D-dimer*), a śmiertelnością [6]. W grupie chorych z wyjściowym stężeniem dimeru D większym lub równym 5000 ng/ml ryzyko zgonu w ciągu 3 miesięcy od rozpoznania było 3 razy wyższe niż u chorych z wartością dimeru D poniżej 2500 ng/ml. U osób z wysokimi stężeniami dimeru D stwierdzono również cięższy przebieg kliniczny PE.

### Podsumowanie

Ponad 20 lat po wprowadzeniu oznaczania dimeru D do diagnostyki jest on podstawowym testem wykluczenia VTE u osób z małym prawdopodobieństwem klinicznym. Stężenie dimeru D po odstawieniu leków przeciwkrzepliwych to również uznany czynnik ryzyka nawrotu VTE. Jego oznaczenie jest pomocne przy podejmowaniu decyzji o kontynuacji leczenia przeciwzakrzepowego. Dimer D może być także wykorzystywany jako czynnik rokowniczy u pacjentów z PE. Głównym ograniczeniem przydatności klinicznej dimeru D jest zmniejszenie swoistości testu w różnych grupach pacjentów. Dotyczy to przede wszystkim osób starszych, chorych na nowotwory, pacjentów po zabiegach operacyjnych i po przebytej VTE oraz kobiet w ciąży i położu. Ważnym i nierozwiązanym dotychczas problemem jest brak standaryzacji metod oznaczania dimeru D, który powoduje, że nie można porównywać wyników uzyskanych za pomocą różnych testów.

### Piśmiennictwo

1. Heit J. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J. Thromb. Thrombolysis* 2006; 21: 23–29.

2. Le Gal G., Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 244–246.
3. 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.
4. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007; 13: 393–397.
5. Wu C., Bates S. Should D-dimer testing be used to predict the risk of recurrence after discontinuation of anticoagulant therapy for a first unprovoked episode of venous thromboembolism? *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 225–230.
6. Grau E., Tenías J., Soto M. i wsp.; RIETE Investigators. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 1937–1941.
7. Hager K., Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology* 1995; 41: 159–165.
8. D'Angelo A., D'Alessandro G., Tomassini L., Pittet J., 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.
9. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A., Büller H., Zwiderman A., Bossuyt P. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 296–304.
10. Perrier A., Desmarais S., Miron M. i wsp. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–195.
11. Kearon C., Ginsberg J., Douketis J. i wsp. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 108–111.
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 Cate-Hoek A., Prins M. Management studies using a combination of D-dimer test and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 2465–2470.
14. Pasha S., Klok F., Snoep J. i wsp. 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.* 2009; Nov 24 [artykuł dostępny *on-line*].
15. Carrier M., Righini M., Djurabi R. i wsp. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb. Haemost.* 2009; 101: 886–892.
16. Bernardi E., Prandoni P., Lensing A. i wsp. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The Multi-centre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ* 1998; 317: 1037–1040.
17. de Groot M., van Marwijk Kooy M., Pouwels J., Engelage A., Kuipers B., Büller H. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnostic work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1588–1592.
18. Boehlen F., Epiney M., Boulvain M., Irion O., de Moerloose P. Changes in D-dimer levels during pregnancy and the postpartum period: results of two studies. *Rev. Med. Suisse* 2005; 1: 296–298.
19. Epiney M., Boehlen F., Boulvain M. i wsp. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 268–271.
20. Chan W., Chunilal S., Lee A., Crowther M., Rodger M., Ginsberg J. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 165–170.
21. Righini M., Le Gal G., Perrier A., Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 1039–1045.
22. Righini M., Nendaz M., Le Gal G., Bounameaux H., Perrier A. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 1869–1877.
23. ten Wolde M., Kraaijenhagen R., Prins M., Büller H. The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1880–1884.
24. 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.
25. Dindo D., Breitenstein S., Hahnloser D. i wsp. Kinetics of D-dimer after general surgery. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2009; 20: 347–352.
26. 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.
27. Kearon C., Kahn S., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G., Comero A.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008; 133 (supl. 6): 454S–545S.
28. Verhovsek M., Douketis J., 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.
29. Bruinstroop E., Klok F., Van De Ree M., Oosterwijk F., Huisman M. Elevated D-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 611–618.
30. Cosmi B., Legnani C., Tosetto A. i wsp. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2009; Nov 16 [artykuł dostępny *on-line*].
31. Arpaia G., Carpenedo M., Verga M. i wsp. D-dimer before chemotherapy might predict venous thromboembolism. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2009; 20: 170–175.