

Ingemar Torstensson, överläkare, medicinkliniken

Jesper Persson, med dr, överläkare, medicinkliniken

Sten-Erik Bäck, dr med sci, sjukhuskemist, kemiska laboratoriet; samtliga vid Centralsjukhuset, Kristianstad
(sten-erik.back@skane.se)

D-dimeranalys i diagnostiken av venös tromboembolism är tillförlitlig

II Diagnostiken av venös tromboembolism (VTE), dvs djup venös trombos (DVT) och lungembolism (LE), bygger på kostnadskrävande radiologiska undersökningar, eftersom enbart klinisk undersökning har visat sig otillräcklig då symtomen är ospecifika [1]. Av de patienter som söker för symtom som kan sättas i samband med diagnosen kan VTE påvisas endast hos ca 25 procent [2-3].

På senare tid har vissa D-dimertest visat sig användbara, framför allt genom att i kombination med strukturerad klinisk bedömning, kliniskt score, med rimlig säkerhet kunna utsluta VTE [4-11]. Vi har i denna studie undersökt användbarheten av en kommersiellt tillgänglig metod för D-dimerbestämning (AutoDimer från Biopool, Umeå) hos konsekutiva patienter med misstänkt VTE som uppsökt akutmottagningen vid Centralsjukhuset i Kristianstad.

Vid tidpunkten för studien hade poängbaserat diagnosstöd inte införts i klinisk rutin, varför vi här inte har tagit hänsyn till graden av klinisk sannolikhet för VTE baserat på kliniskt score.

II Metod

För D-dimeranalysen användes AutoDimer från Biopool, Umeå. Metoden bygger på latexförstärkt immunturbidimetri, dvs antikroppsklädda latexpartiklar som aggregerar i närvaro av D-dimer och bildar större ljusspridande aggregat. Analysen var uppsatt på två Sysmex CA-1500-instrument på kemiska laboratoriet vid Centralsjukhuset i Kristianstad.

Gränsen för positivt D-dimerresultat sattes i enlighet med en tidigare publicerad studie, där analysen baserats på samma monoklonala antikropp, till 0,25 mg/l [12]. Imprecisionen vid denna nivå, uttryckt som variationskoefficient, uppgick under perioden till ca 5 procent.

II Material

Undersökningen pågick under perioden december 2002–mars 2003. På alla patienter som sökte eller inremitterades till sjukhusets akutmottagning för misstänkt VTE togs prov för bestämning av D-dimerhalten i plasma. Alla prov togs i plasmarör och analyserades inom en timme från provtagningen. Svaret rapporterades inte tillbaka, utan patienterna utreddes enligt ordinarie rutiner med proximalt ultraljud och/eller flebografi respektive datortomografi av lungartärer och/eller lungskintigrafi.

I efterhand jämfördes D-dimerresultatet med fynden vid den fortsatta utredningen och med den slutliga kliniska diagnosen. Konfidensintervall för sensitivitet och specificitet

Sammanfattat



Användningen av D-dimeranalys som exklusionstest i diagnostiken av venös tromboembolism är omdiskuterad, sannolikt delvis beroende på varierande kvalitet hos olika D-dimermetoder.

Vi har utvärderat en immunturbidimetrisk metod för D-dimeranalys i ett material omfattande 86 patienter som sökte akut för symtom som kunde sättas i samband med venös tromboembolism.

I denna patientgrupp blev sensitiviteten för venös tromboembolism 95 procent (konfidensintervall 76–99,9 procent) och det negativa prediktiva värdet 97 procent (konfidensintervall 87–99,9 procent).

Utfallet talar för att analysen är användbar som exklusionstest för venös tromboembolism i denna patientkategori.

beräknades med Clopper–Pearsons exakta metod med hjälp av StatXact v 4.

II Resultat

Under perioden undersöktes 86 patienter (52 kvinnor och 34 män) med en medelålder på 60 år (20–95 år). Av dessa utreddes 68 på misstanke om DVT och 17 på misstanke om LE. En patient utreddes för både DVT och LE. Använda diagnosmetoder i respektive fall redovisas i Tabell I.

Hos 21 patienter påvisades VTE, vilket innebär att prevalensen uppgick till 24 procent. 19 hade DVT, en hade LE och en hade både DVT och LE. 20 av patienterna med VTE hade ett positivt D-dimerresultat (0,35–12,49; median 2,76), medan en patient hade negativt resultat (0,22).

Hos 65 patienter påvisades inte VTE. 38 av dessa hade negativt D-dimerresultat (0–0,22; median 0,08), medan 27 hade positivt resultat (0,26–14,26; median 0,41). Vid uppföljning efter ett år hade ett fall av VTE inträffat i gruppen utan påvisad VTE. En patient som ursprungligen hade en begränsad tromboflebit och positivt D-dimerresultat återkom efter en månad med en distal DVT, som kunde verifieras med

ANNONS

Tabell I. Använda diagnosmetoder i den grupp där venös tromboembolism konstaterades (övre delen) respektive inte konstaterades (undre delen). DD = D-dimer, DVT = djup ventrombos, LE = lungembolism, F = flebografi, U = proximalt ultraljud, CTLA = datortomografi av lungartärer, LS = lungskintigrafi.

Utredning	DD	F	U	F + U	CTLA	CTLA + U + F	Summa
DVT	+	10	6	2			18
LE	+				1		1
DVT + LE	+					1	1
DVT	-		1				1

Utredning	DD	F	U	F + U	CTLA	LS	CTLA + LS	CTLA + LS + U	Summa
DVT	+	16	5	2					23
LE	+				4				4
DVT	-	21	3	2					26
LE	-				9	1	1	1	12

Tabell II. Utfall av D-dimeranalys vs diagnosen venös tromboembolism (VTE).

	Positiv D-Dimer	Negativ D-dimer	Summa
ej VTE	27	38	65
VTE	20	1	21
Summa	47	39	86

Prevalens = 21/86 = 24 procent

Sensitivitet = 20/21 = 95 procent

Specificitet = 38/65 = 58 procent

Positivt prediktivt värde = 20/47 = 43 procent

Negativt prediktivt värde = 38/39 = 97 procent

flebografi. Av de 39 patienterna med negativt D-dimerresultat påvisades VTE inte hos 38. Endast hos en patient med negativ D-dimer konstaterades en trombos, som troligen var gammal och redan under behandling med antikoagulantia (se vidare nedan). Sensitiviteten för D-dimer med avseende på VTE uppgick till 95 procent (76–99,9 procent) och specificiteten till 58 procent (46–71 procent). Det positiva prediktiva värdet blev 43 procent (28–58 procent) och det negativa prediktiva värdet 97 procent (87–99,9 procent). Utfallet sammanfattas i Tabell II.

II Diskussion

Betydelsen av D-dimeranalys vid utredning av VTE har varit föremål för livlig diskussion, inte minst i Läkartidningen. Vid en tidigare undersökning blev resultatet nedslående, och författarna konkluderade att metoden saknade kliniskt värde [13].

Bättre metodologi gav bättre resultat

Att våra resultat skiljer sig från den studien är sannolikt metodologiskt betingat. Den metod som använts i denna undersökning är baserad på latexförstärkt immunanalys; en teknik som visat sig ha hög tillförlitlighet, samtidigt som svaret kan vara tillgängligt väl inom en timme från provtagningen [14]. Prestandamässigt är den jämförbar med den välrenommerade ELISA-tekniken, som i sin ursprungliga form dock är för tidskrävande för att vara kliniskt användbar. Till skillnad från snabbmetoder, t ex NycoCard som användes i den ovan citerade studien [13], krävs tillgång till instrumentell utrustning av en typ som vanligen är förbehållen sjukhuslaboratoriet.

I studien har ett resultat överstigande 0,25 mg/l definierats som positivt för D-dimer. Gränsen är visserligen lägre än den som tillämpades i den tidigare studien [13], vilket teoretiskt skulle kunna påverka utfallet. Detta är dock mer en skillnad i definition av mätstorhet än en faktisk koncentrationsskillnad, då beteckningen D-dimer inte representerar en definierad ke-

misk förening utan ett strukturelement som generellt förekommer i olikstora nedbrytningsprodukter av fibrinmolekylen. Den exakthet som ett svar i mg/l eller ng/l låter ana är därför skenbar och relevant bara vid upprepade jämförelser med samma reagens, kalibrator och typ av analysinstrument. Det är därför av fundamental betydelse att den beslutsnivå man avser att tillämpa verifieras för de aktuella mätbetingelserna.

Möjligen falskt negativt resultat

Med den valda gränsen erhöles ett möjligen falskt negativt resultat på en patient som hade ett D-dimerresultat strax under gränsen, 0,22 mg/l. Patienten, en 81-årig man, hade ett år tidigare behandlats med antikoagulantia under sex månader för en flebografiverifierad proximal DVT i vänster ben. Han behandlades sedan några månader ånyo med antikoagulantia efter trombolysbehandling av en LE diagnostiserad med datortomografi av lungartärerna. Han använde inte kompressionsstrumpa. Protrombinkomplex(PK-INR)-värden låg på terapeutisk nivå. Patienten sökte akutmottagningen på grund av en tids ökad svullnad efter ett trauma mot det vänstra benet och blev utredd med ultraljud, som påvisade en proximal ventrombos. Om trombosen var färsk eller gammal kunde inte avgöras. Patienten fick fortsätta den pågående antikoagulantibehandlingen med oförändrad intensitet och försågs med kompressionsbehandling. Även om mycket talar för att patienten hade en gammal trombos utan pågående fibrinolys och ett posttrombotiskt syndrom har vi valt att räkna D-dimerresultatet som falskt negativt, då vi inte med tillgängliga diagnostiska metoder helt kunnat utesluta en nyttillkommen trombos.

Det är dock känt att även med välfungerande metoder är D-dimeranalysen inte ofelbar, utan negativa svar kan erhållas vid framför allt distala tromboser [12]. Ett sätt att öka säkerheten är att kombinera D-dimeranalysen med en strukturerad klinisk bedömning. Flera sådana poängbaserade diagnosstöd för såväl DVT som LE finns publicerade [2, 4-11]. Resultaten tyder på att ett negativt D-dimerresultat med hög säkerhet kan användas för att avstå från ytterligare utredning av patienter där den kliniska bilden indikerat låg sannolikhet för VTE.

Andelen falskt positiva testresultat i denna studie belägger det välkända förhållandet att D-dimeranalys är användbar endast som exklusionstest, även om det positiva prediktionsvärdet för VTE är något högre än i den tidigare studien [13]. Det positiva prediktionsvärdet påverkas förstås också av känsligheten i de röntgenologiska metoder som används som referens, något som nyligen diskuterats [15].

II Konklusion

Konfidensintervallen för sensitivitet och negativt prediktionsvärde blir med nödvändighet vida i ett material av den

aktuella storleken. Vi anser att resultatet ändå talar för att den undersökta D-dimermetoden och den valda beslutsgränsen kan användas i klinisk praxis som ett hjälpmedel för att utesluta behandlingskrävande VTE. Vi avser nu att tillsammans med flera andra sjukhus i södra sjukvårdsregionen ytterligare undersöka tillförlitligheten av D-dimeranalys i kombination med strukturerad klinisk bedömning i diagnostiken av VTE hos ett större antal patienter.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU; 2002. SBU-rapport 158.
2. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowther M, Brill-Edwards P, Weitz JI, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108-11.
3. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
4. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.
6. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
7. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, 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.
8. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.
9. Kelly J, Hunt BJ. A clinical probability assessment and D-dimer measurement should be the initial step in the investigation of suspected venous thromboembolism. *Chest* 2003;124:1116-9.

10. Kraaijenhagen RA, Piovello F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EA, Koopman MM, et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162:907-11.
11. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, Hovens MM, Leeuwenburgh I, Lobatta S, et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med* 2002;113:630-5.
12. Lindahl TL, Lundahl TH, Rånby M, Fransson SG. Clinical evaluation of a diagnostic strategy for deep venous thrombosis with exclusion by low plasma levels of fibrin degradation product D-dimer. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:307-16.
13. Horney E, Lagerstedt C. Utvärdering av analyser för att utesluta misstänkt blodpropp. Lita inte på D-dimertestet! *Läkartidningen* 1998;95:55-8.
14. Dempfle CE, Zips S, Ergul H, Heene DL. The fibrin assay comparison trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as a basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. *Thromb Haemostasis* 2001;85:671-8.
15. Björgell O, Nilsson PE, Nilsson JÅ, Svensson PJ. On difficulties in diagnosing deep vein thrombosis in daily clinical work and research practice [review]. *Clin Lab* 2001;47:369-75.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Analysis of D-dimer as an alternative to costly radiological examinations for excluding venous thromboembolism (VTE) remains controversial. In part this appears due to varying analytical performance of different D-dimer assay methods. We have evaluated a D-dimer method from BioPool, Sweden. Samples for D-dimer analysis were obtained from 86 consecutive patients admitted to the emergency unit at the Central Hospital in Kristianstad, Sweden, for symptoms consistent with venous thromboembolism. The result of the analysis was withheld for the duration of the study. In 21 patients a diagnosis of VTE was returned based upon radiological examination; 20 of these had D-dimer levels above the cut-off limit. The sensitivity for VTE using D-dimer was 95 per cent and the negative predictive value was 97 per cent. We conclude that D-dimer analysis in conjunction with a clinical investigation is helpful in excluding VTE in this category of patients.

Ingemar Torstensson, Jesper Persson, Sten-Erik Bäck

Correspondence: Sten-Erik Bäck, Kemiska laboratoriet, Centralsjukhuset, SE-291 85 Kristianstad, Sweden (sten-erik.back@skane.se)