

KLINICKÉ POŽIADAVKY NA DIAGNOSTIKU HĽBKOVEJ VENÓZNEJ TROMBÓZY

RNDr. Peter Musil, Mgr. Petra Némethová, MUDr. Tatiana Varadová,
Katarína Turčeková, doc. PharmDr. Ján Kyselovič, CSc.

Katedra Farmakológie a Toxikológie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

Venózna tromboembólia je závažný medicínsky, sociálny a ekonomický problém. Krvné zrazeniny sú pri hĺbkovej venóznej trombóze (HVT) a pľúcnej embólii (PE) najväčším neočakávaným „zabijakom“ hospitalizovaných pacientov vo vyspelých krajinách. Testovanie hladiny D-diméru v spojení s klinickým hodnotením je už integrálnou súčasťou diagnostiky na prítomnosť krvnej zrazeniny. Ale vzhľadom k tomu, že väčšina súčasných kvantitatívnych dostupných D-dimér testov sa robí v laboratóriu, je toto testovanie obmedzené na nemocničné kliniky. Analýza súčasnej medicínskej praxe a prístupných testov indikuje, že praktickí lekári v primárnej starostlivosti na pohotovosti a v ambulanciách by uvítali prístup k spoľahlivému, jednoduchému D-dimér testu, čím by zvýšili kvalitu svojej starostlivosti smerom k pacientom, zvýšili by zdravotnú starostlivosť ohľadne diagnostiky a liečby HVT a zlepšili by vyhliadky pacientov.

Kľúčové slová: D-dimér testy, hĺbková venózna trombóza, pľúcna embólia.

Med. Pro Praxi 2008; 5(9): 339–342

Úvod

Venózna tromboembólia (VTE) v podstate reprezentuje ochorenie s dvoma klinickými charakteristikami: hĺbková venózna trombóza (HVT) a pľúcna embólia (PE), postihujúc každoročne odhadom asi 71 na 100 000 osôb. Približne jedna tretina pacientov s VTE má PE, zatiaľ čo dve tretiny majú len HVT (1–4). Napriek antikoagulačnej terapii, VTE sa po počiatočnom náleze v prvých pár mesiacoch často opakuje (5).

Náklady spojené s diagnostikou a zvládnutím HVT sú značné, číniac približne \$4 000 na pacienta. Odôvodnene sa dá očakávať, že náklady na liečbu sú vyššie u pacientov, u ktorých bola HVT pôvodne zle diagnostikovaná (6).

Pred špecifikovaním klinických požiadaviek pre diagnostický prístroj na meranie hladiny D-dimeru v krvi, je nevyhnutné objasniť vynárajúce sa požiadavky poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, s ohľadom na rozvíjajúcu sa klinickú prax, súčasný vývoj služieb, starostlivosť o zdravie a zdravotný systém a tiež uspokojiť potreby samotných pacientov. Do úvahy sa musí brať zlepšenie presnosti a spoľahlivosti testovania D-dimeru a popri tom aj prenosnosť prístroja umožňujúca používanie na pohotovosti, prípadne pri domácich návštevách pacientov.

Prehľad anamnéz pacientov jasne ukazuje potrebu dostupnosti lepších lekárskeho prístrojov primárnym zdravotníckym pracovníkom, napr. všeobecným lekárom pri diagnostikovaní pacientov s podozrením na HVT. Praktickí lekári pracujúci bez nemocničného vybavenia nemajú pri prvom kontakte prístup k možnostiam okamžite diagnostikovať krv s podozrením na HVT. Môže potom dôjsť k zlej diagnostike pacientov, čo má v každom prípade nepriaznivý vplyv na ich kondíciu a zdravotný stav.

Zatiaľ čo z pacientovho pohľadu by bolo ideálnou situáciou možnosť zabezpečiť analýzu krvi pri podo-

zrení na HVT a následné vyšetrenia lekárom prvého kontaktu, súčasné medicínske technológie a ambulantné vybavenie to nedovoľujú.

Testovanie hladiny D-diméru v spojení s klinickým hodnotením je už teraz integrálnou súčasťou diagnostiky venóznej tromboembólie (VTE), ale vzhľadom na to, že najpresnejšie súčasne dostupné D-dimer stanovenia sa vykonávajú v laboratóriách, môžu byť poskytnuté len nemocničnou klinikou. Analýzy súčasnej lekárskej diagnostickej praxe a dostupné testy ukazujú, že praktický lekár v primárnej starostlivosti, ako napríklad na pohotovosti alebo ambulancie by uvítali prístup k spoľahlivému D-dimér testu, keďže by to skvalitnilo starostlivosť o pacienta, zlepšilo HVT diagnostiku, poskytované služby a tým zlepšilo i celkové vyhliadky pacienta.

Analýzy súčasne dostupných D-dimer testov, prehľad aktuálnej literatúry o kvalite a význame D-dimer testov a testovanie v diagnostike VTE ukazujú, že D-dimér testy sú vysoko špecifické, ale nie natoľko senzitívne; teda zatiaľ čo negatívny test môže spoľahlivo vylúčiť HVT, pozitívny nie je možné interpretovať s dostatočne vysokou dôveryhodnosťou a teda sa nepoužíva na potvrdenie pozitívnej diagnózy (14, 17–19). Negatívna prediktívna hodnota (pomer pacientov s negatívnym testom, ktorí nemajú HVT) pre pacientov s negatívnym D-dimér krvným testom a nízkou klinickou pravdepodobnosťou HVT je vyššia ako 99 % (15, 19, 20).

Špecifikácie klinických parametrov Hodnotenie pacienta a požiadavky lekára Perspektívy pacienta a lekára – potreby, neuspokojené potreby a očakávania

Výše dvadsať pacientov poskytlo informácie o svojej anamnéze a skúsenostiach s HVT a/alebo PE. Pred vyslovením záverov z individuálnych

skúsenosti jednotlivých pacientov, je nutné mať na pamäti, že prevažne pacienti ktorí mali len malé skúsenosti z diagnostiky a liečby HVT a PE majú väčšiu tendenciu čítať a reagovať na vydané články. Pri posúdení skúsenosti pacientov sa objavili isté dôležité aspekty:

- Pacienti v prvom rade kontaktujú všeobecného lekára, pokiaľ nie sú hospitalizovaní.
- Všeobecní lekári väčšinou nemajú prístup k prístrojom, ktoré by im mohli pomôcť pri diagnostike HVT a v súčasnosti sú závislí na hodnotení založenom na pozorovaní jednoznačných klinických znakov HVT a znalosti pacientovej anamnézy.
- Pacienti zdôraznili, že následkom zlej diagnostiky boli podrobení zlej alebo nevhodnej liečbe. Jednoznačné klinické príznaky HVT ako sú opuch, ťažkosti pri chôdzi, bolesť, začervenanie a citlivosť sú nešpecifické ukazovatele a môžu indikovať aj iné patologické stavy.
- Pri podozrení na HVT musí všeobecný lekár pacienta okamžite odkázať na nemocnicu pre venóznú ultrasonografiu, alebo iný zobrazovací test ako napr. počítačová tomografiu (CT) alebo NMR. Pacientom môže byť predpísané anti-koagulans.
 - toto jasne predlžuje diagnostické postupy,
 - ak boli pacienti predtým zle diagnostikovaní meškanie je ešte väčšie,
 - ultrazvuk, CT a NMR sú nákladnou terapiou,
 - antikoagulačná terapia nesie so sebou zvýšené riziko „krvácania“.
- Zobrazovacie metódy ako napr. ultrazvuk nie vždy správne lokalizujú a potvrdia diagnózu HVT a v dôsledku obmedzení pacienti majú tiež oneskorene indikovanú liečbu.

- Skorá a rýchla diagnostika HVT by mohla predísť ďalšiemu rozvoju vážnejších patologických stavov ako napr. PE.
- Odpovede ohľadom HVT a PE indikovali nepriaznivý dopad na kvalitu života ľudí (pacientov a ich rodiny) dlhodobo zápasiacimi so znovu sa objavujúcimi príhodami HVT/PE, ktoré znepokojujú zvýšeným rizikom a nutnosťou užívať antikoagulačnú liečbu do konca života.

Smer a objavujúce sa trendy v testovaní HVT

Výsledky prieskumu u praktických lekárov identifikovali nasledovné možné miesta využitia pre D-dimér test veľkosti PDA prístroja:

- Existuje jasne sa objavujúca možnosť zavedenia nelaboratórneho D-dimér testovania v diagnostike HVT, vďaka trendu presunu testovania z nemocnice do miesta primárnej starostlivosti. Tento trend bol pozorovaný v UK, Škandinávii a Belgicku a predpokladá sa podobný priebeh i v iných krajinách, aj keď v inom časovom slede.

Primárna starostlivosť môže byť rozdelená na (1) pohotovosť a (2) kliniky:

- Priemerný všeobecný lekár vyšetrí za rok len 1–2 pacientov s jasnými príznakmi HVT vyžadujúcimi liečbu. Dostupnosť testu na úrovni primárnej starostlivosti zvýši celkový počet vykonaných testov čo zvyšuje detekciu, kým zníženie počtu pacientov zbytočne vyžaduje sekundárnu starostlivosť.
- Typická klinika špecializovaná na trombózy ošetruje pacientov s už diagnostikovanou trombózou. Vo Veľkej Británii sú už vypracované štúdie ako presunúť diagnostiku do „týchto kliník“. Dostupnosť presného D-dimér testu je nevyhnutná pre takéto služby a dostupnosť prístroja veľkosti PDA sa tiež ukazuje ako nevyhnutná pre zabezpečenie zodpovedajúcej a potrebnej starostlivosti o pacientov.
- Aktuálne existuje možnosť zavedenia takéhoto prístroja v niektorých krajinách so špecifickými klinickými zariadeniami. Nemocniční lekári s 24-hodinovým prístupom do laboratória disponujúceho D-dimér testom nie sú vhodnou skupinou na ocenenie výhod prístroja „PDA“ pre počiatočnú diagnostiku, z dôvodu nízkej adičnej hodnoty k presnosti, spoľahlivosti alebo rýchlosti diagnostiky v podmienkach hospitalizácie, ale lekári, ktorí používajú D-dimér testovanie na potvrdenie nálezu po Dopplerovskom ultrazvuku radšej než pre počiatočné stanovenie vnímajú obrovský prínos prenosného diagnostického prístroja na HVT so zvýšenou presnosťou pred existujúcimi D-dimér testami, vzhľadom na ďalšie možnosti využitia mimo pracovného času kedy je ultrazvuk bez

obsluhujúceho personálu. S trendom použitia D-dimér testu v primárnej diagnostike je pravdepodobné len krátke „bleskové“ využitie v teréne (na ceste do nemocnice v sanitke).

- Vývojom trhu pre „nenaliehavé“ mobilné testovanie (napríklad testovanie glukózy, monitorovanie krvného tlaku v lekárňach) a s trendom zvýšenej zodpovednosti za vlastné zdravie vystupuje do popredia možnosť vývoja mobilného prístroja.
- Samo-hodnotenie rizikovými pacientami je ďalšia príležitosť využitia D-dimér testovania. Rizikovým pacientom môže byť ten, ktorý práve prekonal HVT a podstupuje liečbu, pacient s iným ochorením zvyšujúcim riziko HVT alebo zdravý človek, ktorého ohrozuje nesprávny životný štýl.

Diagnostika VTE

Hodnotenie pacientov s podozrením na VTE je problematické z niekoľkých dôvodov. Klasické klinické hodnotenie nie je dostatočne presné pre diagnostiku HVT (7), a bez použitia iných vyšetrovacích metód je nespoľahlivé (8).

Hodnotenie jednoznačne pozitívnej diagnózy nie je akceptovateľné bez jasných dôkazov: hoci je antikoagulačná terapia vysoko účinnou ochranou pred rozšírením ochorenia, embolizáciou prípadne opakovaním HVT, je spojená so zvýšeným rizikom vážneho krvácania a iných potenciálne závažných dôsledkov, ako napr. heparínom indukovaný nedostatok trombocytov (8). Antikoagulačná liečba by preto mala byť striktno obmedzená len na pacientov s potvrdenou HVT.

Obvykle nasledovaný postup tkvie v kombinácii primárneho klinického vyšetrenia hladiny D-diméru a ďalších vyšetrení napríklad zobrazovacích metód alebo venogramu. Kvôli povahe D-dimér testu, ktorá je detailne rozpísaná v stati D-dimér testy v klinickom hodnotení VTE a skutočnosti, že klinické hodnotenie udáva len pravdepodobnosť ochorenia, prvý krok len eliminuje VTE diagnózu, ak eliminácia ale nie je možná, pacientom je indikovaná antikoagulačná liečba a prechádza sa na druhý krok uvedeného protokolu.

Prehľad literatúry klinických protokolov v diagnostike HVT a PE

Prehľad (9) 25 publikovaných štúdií zahŕňajúc viac ako 7000 pacientov identifikoval dve vysoko účinné stratégie VTE diagnostiky:

- Normálne výsledky pulmonálnej angiografie alebo pľúcnej scintigrafie (pre PE)
- Normálna hladina D-diméru v kombinácii s nízkou klinickou pravdepodobnosťou (pre HVT)

Predstavené diagnostické smernice pre hĺbkovú venóznú trombózu a pľúcnu embóliu sa opierajú

o podrobné fakty neustále vydávaných komplexných recenzií. Finálne diagnostické smernice sa opierajú o program Quality Evidence-Based Practice Centres a majú za cieľ viesť lekárov pri diagnostikovaní menej extrémnych prípadov HVT/PE.

Najnovšie vydané klinické smernice pre diagnostiku a zvládnutie venózne tromboembólie pre primárnu starostlivosť boli uverejnené v spolupráci Americkou akadémiou rodinných lekárov „American Academy of Family Physicians“ a Americkou fakultou lekárov „American College of Physicians“ (10). Kľúčovým bodom uvedených smerníc je použitie súboru pravidiel klinickej predikcie založených na pravdepodobnosti výskytu HVT/PE pred ďalším testovaním. Smernice a prehľad diagnostickej evidencie sú obsiahnuté v hlavných diagnostických odporúčaniach. Evidencia jasne podporuje aplikáciu pravidiel klinickej predikcie na hodnotenie stavu HVT alebo pľúcnej embólie u pacientov pred ďalšími testami. „Predbežná skúška pravdepodobnosti“ (The pre-test probability) môže byť potom použitá pri interpretovaní výsledkov testov. Použitie D-dimér stanovenia s pravidlami klinickej predikcie má negatívnu prediktívnu hodnotu, dosť vysokú na zamietnutie potreby ďalších zobrazovacích vyšetrení u mnohých pacientoch.

Evidencia odkazujúca na použitie D-dimér testu samostatne, je tiež silný argument pre vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu niektorých D-dimérových stanovení (ELISA a Kvantitatívna rýchla ELISA), čo sa ukázalo v skupine starostlivo vybraných pacientov – hlavne mladších ambulantných pacientov s krátko trvajúcimi príznakmi. Testovacie charakteristiky ultrasonografickej diagnostiky HVT variujú v závislosti od vybraných žíl. Ultrasonografia je dobrou testovacou modalitou pre diagnostikovanie proximálnej žilovej trombózy u symptomatických pacientov, ale je menej presná pri distálnych žilách, žilách horných končatín a u asymptomatických pacientov.

Vyvíjajúcou sa oblasťou je použitie CT pre diagnostiku pľúcnej embólie. Mnohodetektorové snímače sa stávajú samozrejmosťou v mnohých nemocniciach, ale testovacie charakteristiky pre diagnostikovanie pľúcnej embólie používajúce tieto snímacie zariadenia sú ešte stále minimálne charakterizované (11, 12). Citlivosť jedno-dielnych detektorových špirálovitých snímačov sa v jednotlivých štúdiách značne odlišuje aj keď klinická dôležitosť chýbajúcej subjednotkovej detekcie nie je jasná. Ďalšie publikované štúdie testovacích charakteristík mnoho detektorových CT skenov a systematické posudky použitia kombinovaných modalít alebo algoritmov pre diagnostikovanie HVT a pľúcnej embólie by mali byť zahrnuté do budúceho výskumu.

Informácie sústavne hodnotiacich konsolidačných posudkov mnohých publikovaných správ o citli-

vosti a špecifičnosti vo vzťahu k platným referenčným štandardom (etalón) a k algoritmom používajúcim klinický výstup počas vyšetovania ako referenčný štandard by mali pomôcť pri vývoji danej oblasti [9].

D dimér testy v klinickom hodnotení ŽTE

D-dimér je prirodzený degradačný produkt tvorený v krvi, rozkladom trombu. Je to špecifický produkt štiepenia zosieťovaných fibrínových vlákien, tj. spojených dvoch d-domén fibrínu. Z toho pramení vysoká špecifita testu na zistenie prítomnosti trombu v krvnom obeh. Koncentrácia D-diméru v krvi je zvýšená nad referenčné hodnoty u pacientov s akútnou venóznou tromboembóliou. D-dimér koncentrácia môže byť tiež zvýšená pri množstve ne-trombotických porúch ako napríklad pri krvácaní, traume, tehotenstve, rakovine a po nedávnom chirurgickom zákroku (15).

Napriek tomu sa D-dimér meranie zaviedlo a stalo spoľahlivou súčasťou klinického stanovenia VTE a nevyhnutnou súčasťou diagnostiky hlbkovej venózne trombozy (HVT), pľúcnej embólie (PE) (16, 17) a „roztrúseneho“ vnútro-vaskulárneho zrážania (RVZ) (18, 19).

D-dimér stanovenie – aktuálne technológie

Momentálne nie je v ambulanciách k dispozícii žiadny kvantitatívny D-dimér test. Dostupné testy pre všeobecných lekárov sú kvalitatívne, preto nie sú a nemôžu byť používané ako nič viac než príspevok ku klinickému hodnoteniu.

Pre laboratórne a klinické použitie existuje široká škála D-dimér prístrojov. Tieto sú obvykle považované za spoľahlivé pri korektnom prevedení stanovenia a správnej interpretácii. Kvôli povahe D-dimér stanovenia sú ich výsledky chápané len ako časť získaných diagnostických údajov zahŕňajúcich klinické stanovenie s nutnosťou doplnenia ďalšími testami na potvrdenie jasných záverov.

Pre užitočnosť pri klinickom hodnotení musí byť D-dimér stanovenie rýchle, presné, a spoľahlivé v rozsahu údajov používaných pre HVT diagnostiku. Pre rozdiely v metodikách a používaných monoklonálnych protilátkach nemajú všetky stanovenia tieto charakteristiky (20, 21).

Prehľad typov D-dimér testov

Aktuálne dostupné D-dimér testy môžu byť rozdelené zhruba do troch rozdielnych metodických kategórií, z ktorých každá má výhody a nevýhody popísané v tejto stati.

Všetky testy sú založené na použití protilátky s reaktivitou na D-dimér. Niekoľko latexových aglutinačných stanovení (LIA – latex immuno assay) používa bežne dostupné monoklonálne protilátky, ale väčšina D-dimér stanovení používa jedinečné

monoklonálne protilátky. Každá protilátka má špecifickú afinitu k „množstvu“ D-diméru a jedinečné testovacie vlastnosti (22).

Prieskum literatúry D-dimér testov

Becker et al. v 1996 nenašiel dostatočné dôkazy na podporu použitia stanovenia D-diméru ako diagnostického postupu pri HVT (23). Odvtedy bolo predstavených niekoľko nových D-dimér stanovení a zverejnených viac ako 100 štúdií a 12 hodnotení na danú tému.

Klinická použiteľnosť D-dimér testovania pre diagnostiku HVT a PE podporuje použitie negatívneho D-dimér stanovenia na vylúčenie ŽTE, aj keď výkonnosť kolíše v závislosti od populácie a typu stanovenia (24). D-dimér nie je individuálna štruktúra ale skôr termín používaný na opis zmesi fibrínových derivátov rozdielnych molekulových hmotností a štruktúr (25, 26), preto je štandardizácia stanovenia D-diméru obtiažna (9, 15).

Meranie D-diméru je momentálne vykonávané v núdzových situáciách kde je nevyhnutná rýchla doba „odpovede“ pre ďalší diagnostický postup a z toho dôvodu by mali byť výsledky meraní získané v priebehu minút (26). Momentálne to však nie je možné. Hoci kvalitatívne výsledky môžu byť získané do 10–15 minút, kvantitatívne výsledky požadujú laboratórne vybavenie a spracovanie obvykle trvá najmenej hodinu i viac.

Bežná mikro titrovacia doštička ELISA systému preto nie použiteľná pre bežnú klinickú rutinu. Fotometricky rozšírené latexové imunologické stanovenia a podobné techniky poskytujú výsledky za krátky časový úsek, ale na testovnie požadujú vzorku plazmy. K samotnému analytickému času sa tým musí pripočítať čas pre odstreďovanie krvi a ďalších priemyselných požiadaviek. Získanie výsledkov v krátkom časovom úseku s testami využívajúcimi celé krvné vzorky by bolo najúčelnejšie v naliehavých prípadoch na pohotovosti alebo v ambulanciách.

Aktuálne D-dimér stanovenia sa optimalizujú pre vylúčenie DVT a PE, a majú tak dosť úzky rozsah merania. Imunofluorimetrické a niektoré latex-rozšírené fotometrické imunologické stanovenia v porovnaní s inými stanovovacími technológiami poskytujú značne veľký rozsah merania bez potreby znovuanalýzy zriedených vzoriek.

Pre oba typy analýz boli použité výsledky stanovení získane z primárnej literatúry o D-diméry „pre hraničnú hodnotu“ (cut off) 500 ng/ml. Napríklad akumulovaná citlivosť ELISA stanovenia pre diagnostikovanie pľúcnej embólie bola 95 % (95 % interval spoľahlivosti [CI], 90–98 %) a špecifičnosť bola 45 % (95 % CI, 38–52 %). Výsledky latex turbidimetrického stanovenia boli podobné s citlivosťou 93 % a špecifičnosťou 51 %. Hraničné

hodnoty pre využitie negatívnej predikcie je nutné overiť pri každom type stanovovania a pre jednotlivé oblasti ešte pred samotnou aplikáciou výsledkov v klinickej praxi. Napr. v práci Legnaniho a kol. mali hranice pre jednotlivé metódy: VIDAS = 800 ng/mL; Innovance = 800 ng/mL; HemosIL HS = 300 ng/mL; STA Liatest = 700 ng/mL (39), vo veľkej štúdii Wells a kol. používali Instrumentation Laboratory (IL-Test) s cut off limitom 200 ng/ml (40). Pri kvantitatívnom hodnotení hladiny D-diméru sa najčastejšie udávajú hodnoty vztiahnuté na množstvo fibrínu, tzv. Fibrinogen Equivalent Unit (FEU). My uvádzame priamu koncentráciu proteínu v krvi, prepočet je $FEU \times 0,5$.

D-dimér ELISA mal vyššiu špecifičnosť u pacientov bez komorbidít než u pacientov s komorbiditou, ale bol menej citlivý v tejto podskupine. Špecifičnosť testu bola nižšia u starších pacientov a nižšia u pacientoch s príznakmi trvajúcimi dlhšie než 3 dni (9). Pre HVT diagnostiku, akumulované senzitivity stanovení boli najvyššie pre ELISA a kvantitatívne rýchle ELISA stanovenie, so senzitivitou od 95 % (95 % CI, 91–99 %) a 96 % (95 % CI, 90–100 %), pre každé zvlášť.

V diagnostike pľúcnej embólie, akumulovaná citlivosť stanovení bola opäť najvyššia pre ELISA a kvantitatívne rýchle ELISA stanovenie, so senzitivitou od 96 % (95 % CI, 88–100 %) a 97 % (95 % CI, 87–100 %), pre každé zvlášť. Akumulovaná špecifičnosť bola pre tieto stanovenia opäť v rozmedzí 40 % až 50 % (9).

Stein et al. (15) „určili“ senzitivitu a špecifičnosť jednotlivých stanovení (zahnuté všetky typy z D-dimér stanovení, rozdelené do 7 kategórií) a hodnotili ako sa tieto testovacie charakteristiky líšia niekoľkými vysvetľujúcimi premennými veličinami použitím regresného modelu. Autori dospeli k záveru, že negatívne prediktívne výsledky ELISA stanovenia, hlavne kvantitatívneho rýchleho ELISA stanovenia, sú dostatočne vysoké aby bola osamote možná eliminácia diagnózy HVT alebo pľúcnej embólie.

V prípade, že je niektoré z D-dimér stanovení: prvej alebo druhej generácie latexového aglutinačného stanovenia, erytrocytovej aglutinácie, membránového alebo mikro-platničkového ELISA stanovenia, automaticky rýchleho ELFA stanovenia alebo latexového turbidimetrického stanovenia vysoko citlivé, môže mať klinické využitie pri eliminácii chorôb u pacientov s klinicky nízkou až miernou pravdepodobnosťou pľúcnej embólie. Rozdiel v prevedení jednotlivých D-dimér stanovení bol považovaný za minimálny, aj keď formálne nebol zisťovaný. Ak je senzitivita stanovenia nižšia než 90 %, neumožňovala dostatočne citlivé stanovenie na elimináciu diagnózy HVT (9, 15).

Evidencia jasne podporuje použitie pravidiel klinickej predikcie (9) pre potvrdenie predbežnej pravdepodobnosti HVT alebo pľúcnej embólie u pacientov pred ďalším definitívnejším testovaním. Väčšina štúdií podporuje predpoklad, že keď D-dimér stanovenie je negatívne, pravidlá klinickej predikcie ukazujú nízku pravdepodobnosť HVT alebo PE. Negatívna prediktívna hodnota je v princípe dostatočná pre doloženie predchádzajúcich zobrazovacích štúdií u mnohých pacientoch.

Evidencia 5 systematických recenzií týkajúcich sa samostatného použitia D-diméru, je výrazná a demonštruje senzitivitu s enzýmom spojenéj imunosorbčnej analýzy (ELISA) a kvantitatívnej rýchlej ELISA štúdiami akumulovanú na približne 95 %.

Naproti tomu, boli recenziami identifikované široké variácie citlivosti a špecifčnosti primárnych testovacích charakteristík. Rozdiely v prevedení medzi majoritou stanovení neboli štatisticky významné. Dva faktory, prevalencia HVT v študovanej skupine a voľba etalónu, však boli aj napriek tomu významne spojené s prevedením D-dimér stanovenia. Tieto faktory spolu so základnými chemickými vlastnosťami jednotlivých stanovení, prispievajú k výraznej premenlivosti v D-dimér testovacích charakteristikách a pomáhajú ohraničovať naše odporúčenia pre klinické požiadavky a použitie v budúcnosti.

S ohľadom na špecifickosť stanovenia a heterogenosť skupín pacientov nie je možné získať jasné závery. Aj keď prevalencia v rozsahu od 20 % do

69 %, s mediánom 37 % je podobná výsledku predošlého výskumu HVT diagnostiky ultrazvukovým testovaním (27, 28), je značne vyššia ako iné štúdie ambulantných pacientov vzťahujúcich sa na hodnotenie predpokladanej HVT (13, 29–31).

Inherentné limitácie presnosti D-dimér stanovení obmedzili ich aplikáciu v klinickej praxi a žiadne z D-dimér stanovení nevystúpilo jasne ako najlepšie.

Kvantitatívne výsledky jedného D-dimér stanovenia nemôžu byť priamo porovnané s výsledkom iného stanovenia vzhľadom na obtiažnosť porovnávania experimentálnych výsledkov by sa mali brať s opatrnosťou.

Zaznamenané charakteristiky testov kolíšu v závislosti od charakteristík pacientov a závažnosti ochorenia. Väčšia pravdepodobnosť pozitívneho testu je u pacientov s vážnejšími ochoreniami než u tých s miernym alebo skorým štádiom ochorenia; u zdravých pacientov je väčšia pravdepodobnosť negatívneho testu ako u pacientov s inými pridruženými ťažkosťami, hlavne takými ktoré spôsobujú kauzálné falošne pozitívne testy (34, 35). D-dimér koncentrácie tiež kolíšu v závislosti od dĺžky trvania symptómov, používaním antikoagulačných liečiv (36, 37) a s vekom pacienta (38).

Záver

D-dimér je jednoznačným bio-markerom diagnostiky trombov a je bežne stanovovaný v OKB laboratóriách použitím tradičnej LIA techniky. Klinická

potreba pre rýchle D-dimér stanovenie podnietila vývoj testovacích súprav, z ktorých sú niektoré strategicky rozmiestnené. Aktuálne D-dimér diagnostické súpravy nie sú bežne dostupné klinickým pracovníkmi, resp. tie čo sú, tak neposkytnú presné, kvantitatívne analýzy, čo spôsobuje neistotu v radoch lekárov, ktorí nie sú schopní eliminovať HVT/PE v dôsledku čoho veľa pacientov podstúpi zbytočne nákladné vyšetrovanie. Tento prehľad v sebe zahŕňa potreby lekárov, pacientov a tiež obsahy prehľad aktuálnej praxe a výskumu, formy a klinický základ pre vývoj prístroja s rozšírenými diagnostickými možnosťami, vrátane kvantitatívneho D-dimér stanovenia, čo by zvýšilo dôveryhodnosť a istotu lekárov, umožňujúc im potvrdiť alebo vyvrátiť riziko HVT/PE aplikovaním vysokých negatívnych a pozitívnych predikčných hodnotení hladiny D-Dimeru.

Táto práca bola podporená Agentúrou pre podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. RPEU-0023-06, Vedeckou grantovou agentúrou (VEGA-1/0109/08), grantom UK/100/2008 a programom DVT-IMP.

RNDr. Peter Musil

KFTOX, Farmaceutická fakulta UK
Odbojárův 10, 832 32 Bratislava, SR
e-mail: musil@fpharm.uniba.sk

Literatúra

- Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalised patients in community residents. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 1102–1110.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1): 14–18.
- Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 25: 1–5.
- Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 933–938.
- Streiff MB, Segal JB, Tamariz LJ, et al. Duration of vitamin K antagonist therapy for venous thromboembolism: a systematic review of the literature. *Am J Hematol.* 2006; 81: 684–691.
- Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Treatment of proximal vein thrombosis with subcutaneous low molecular weight heparin vs intravenous heparin: an economic perspective. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 289–294.
- Oudega R, Hoes AW, Toll DB, Moons KGM. The value of clinical findings and D-dimer test in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2006; 32: 671–677.
- Anand SS, Wells PS, Hunt S. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998; 279: 1094–1099.
- Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med* 2007; 5: 63–73.
- Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Fam Med.* 2007; 5: 57–62.
- Scheibel NE, Spooner CH, Sukhrani N, et al. The validity of a clinical model to predict the presence or absence of deep vein thrombosis in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2001; 8: 560.
- Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 907–911.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997; 350: 1795–1798.
- Wells PS, Anderson DR, Ginsberg J. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 643–656.
- Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 589–602.
- Michiels JJ, Kasbergen H, Oudega R, Van Der Graf F, De Maeseneer M, Van der Plank M. Exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis in outpatients by sequential noninvasive tools. *Int Angiol* 2002; 21: 9–19.
- Perrier A, Pallareti G. D-Dimer test and venous thromboembolism four view points. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 384–382.
- Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327–1330.
- Bakhtiari K, Meijers JC, de Jong E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Hemostasis scoring of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care med* 2004; c32: 2416–2421.
- Dempfle CE. Use of D-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 631–641.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 747–756.
- Schutgens RE, Esseboom EU, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Biesma DH. Usefulness of a semiquantitative D-dimer test for the exclusion of deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med* 2002; 112: 617–621.
- Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-Dimer testing and acute venous thromboembolism. A shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med.* 1996; 156 939–946.
- Schutgens RE, Ackermans P, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* 2003; 107: 593–597.
- Gaffney PJ. Distinction between fibrinogen and fibrin degradation products in plasma. *Clin Chim Acta* 1975; 65: 109–115.
- Gaffney PJ, Lane DA, Kalkat VV, Brasher M. Characterisation of soluble D-dimer – E complex in crosslinked fibrin digests. *Thromb res* 1975; 7: 89–99.
- Becker DM, Philbrick JT, Abbitt PL. Real-time ultrasonography for the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis. The wave of the future? *Arch Intern Med* 1989; 149: 1731–1734.
- White RH, McGahan JP, Daschbach MM, Hartling RP. Diagnosis of deep-vein thrombosis using duplex ultrasound. *Ann Intern Med* 1989; 111: 297–304.

29. Janssen MC, Heebels AE, de Metz M, Verbruggen H, Wollersheim H, Janssen S et al. Reliability of five rapid D-dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 262–266.
30. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326–1330.
31. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, et al. Thrombosis in the emergency department: use of a clinical diagnosis model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. *Arch Intern Med* 1999; 159: 477–482.
32. Legnani C, Pancani C, Palareti G, Guazzaloca G, Coccheri S. Contribution of a new, rapid, quantitative and automated method for D-dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 69–74.
33. Legnani C, Pancani C, Palareti G, Guazzaloca G, Fortunato G, Grauso F, et al. Comparison of new rapid methods for D-dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 296–302.
34. De Maat MP, Meijer P, Nieuwenhuizen W, Haverkate F, Kluft C. Performance of semiquantitative and quantitative D-dimer assays in the ECAT external quality assessment program. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 625–630.
35. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE Jr., Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis. *Am J Med* 1984; 77: 64–71.
36. Markers of hemostatic system activation in acute deep venous thrombosis-evolution during the first days of heparin treatment. The DVTENOX Study Group. *Thromb Haemost* 1993; 70: 909–914.
37. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, Watson RD, Bareford D, Lowe GD, et al. Fibrin D-dimer and thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996; 94: 425–431.
38. 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.
39. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, Cini M, Tosetto A, Tripodi A. Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica* 2008; 93(6): 900–907.
40. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of d-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227–1235.