

D-dimeer ter uitsluiting van de diagnose longembolie

J.W.P.H. SOONS

De D-dimeerbepaling heeft de potentie de diagnose longembolie uit te sluiten bij een normale uitslag. De bruikbaarheid van een D-dimeerbepaling als een screeningsassay in het diagnostische schema van de longembolie is onderzocht. Hiervoor zijn twee kwantitatieve D-dimeerbepalingen, een elisa en een snel test (Tinaquant), gebruikt. Voor het verkrijgen van een kwalitatieve uitslag zijn de afkapwaarden van de firma's gebruikt. In de studie zijn 128 opeenvolgende patiënten ingesloten, die zich presenteerden met de vraagstelling longembolie. Een D-dimeerbepaling en een longperfusiescintigrafie is uitgevoerd bij alle patiënten. Zowel klinische als poliklinische patiënten zijn geïnccludeerd. Longventilatiescintigrafie was uitvoerbaar bij 91 patiënten. De beoordeling van de perfusie/ventilatiescans geschiedde conform de CBO-consensus en gaf een lage (normaal), niet-diagnostische of hoge waarschijnlijkheidsscan betreffende een longembolie als resultaat. In 18 patiënten (20%) is een normale D-dimeer gemeten. Van deze patiënten hebben 7 patiënten een normale longscan, 10 patiënten een niet-diagnostische longscan en 1 patiënt heeft een hoge waarschijnlijkheidsscan betreffende een longembolie. Deze patiënt heeft subsegmentale perfusie-defecten bij een normale ventilatie. De D-dimeeranalyse van deze patiënt is uitgevoerd met de elisa techniek. Echter herberekening van de afkapwaarden met behulp van de correlatie, verkregen uit een methodevergelijking, resulteert in een verhoogde D-dimeeruitslag voor deze patiënt. In 73 patiënten (80%) is een verhoogde D-dimeeruitslag gevonden. Van deze patiënten hebben 7 patiënten een normale longscan, 44 patiënten een niet-diagnostische scan en 22 patiënten een hoge waarschijnlijkheidsscan betreffende een longembolie. Concluderend kan gezegd worden dat het veilig is een D-dimeerbepaling met de correcte afkapwaarde te hanteren bij de exclusie van de diagnose longembolie.

Trefwoorden: D-dimeer en longembolie

Diep veneuze trombose en longembolie worden van oudsher gezien als twee gescheiden ziektebeelden. Tegenwoordig worden beide samengevoegd onder de term veneuze tromboembolie, aangezien zij beschouwd worden als twee verschillende expressies van een en hetzelfde ziektebeeld. Trombusvorming in

de diepe venen van het been, bekken of armen wordt diep veneuze trombose genoemd. Een trombus vanuit de venen, met name vanuit de proximale beenvenen, kan losraken en een longarterie verstoppen en zodoende een longembolie veroorzaken. De diagnose longembolie wordt twee tot drie maal per 1000 inwoners per jaar overwogen. De incidentie is leeftijdsafhankelijk. Een toename van 10 jaar in leeftijd gaat gepaard met een verdubbeling van de incidentie. Tevens is de incidentie sexe-afhankelijk. De incidentie is bij mannen hoger (1). Van al de patiënten, waarbij een longembolie overwogen wordt, blijkt uiteindelijk ca. 30% een longembolie te hebben. De mortaliteit bij patiënten met de diagnose longembolie is hoog. De ICOPER-studie, waarin 2454 opeenvolgende patiënten met een longembolie van 52 ziekenhuizen zijn ingesloten maakt melding van een mortaliteit van 17,4% in de eerste drie maanden. Hiervan is 45,1% te wijten aan een longembolie (2). Een tweetal andere studies komt tot een lagere mortaliteit: 2,2% in 12 weken in de Columbusstudie en 4,2% in de THESEE-studie (3). De hoge incidentie en de hoge mortaliteit stellen hoge eisen aan de diagnostische strategieën, die gebruikt worden voor het aantonen en/of uitsluiten van de diagnose longembolie.

In december 1998 is de CBO-consensus "diep veneuze trombose en longembolie" herzien. De optimale strategie voor de detectie van een longembolie start met een perfusiescan, die bij een abnormale uitslag wordt gevolgd door een ventilatiescan. Tijdens deze consensusbesprekingen is ook gesproken over de rol van de D-dimeeranalyse in de diagnostische strategie ten behoeve van de longembolie. Op dat moment waren de resultaten van een aantal kleinere studies en van slechts één management studie bekend. Vandaar dat in die herziening van de consensus de D-dimeeranalyse niet is meegenomen (4).

D-dimeer is een verzamelnaam van de afbraakproducten van covalent gebonden fibrine, die D-D-fragmenten bevatten. De metingen van de D-dimeerconcentraties maken gebruik van antilichamen gericht tegen deze D-D-fragmenten. Een verhoogde D-dimeerconcentratie duidt op een verhoogde fibrine aanmaak en kan verkregen worden bij een aantal ziektebeelden zoals, diffuse intravasale stolling, veneuze tromboembolie, maligniteit en na operaties. Een verhoogde D-dimeeruitslag is aldus niet specifiek voor een bepaald ziektebeeld. Echter een negatieve D-dimeeruitslag is potentieel bruikbaar om de diagnose veneuze tromboembolie uit te sluiten (5). De komst van snelle kwantitatieve D-dimeerbepalingen heeft onderzoek naar de rol en de plaats van de D-dimeeranalyse in de diagnostische strategie ten behoeve van een long-

Klinisch laboratorium, St. Anna Ziekenhuis, Geldrop

Correspondentie: Dr. J.W.P.H. Soons, Klinisch Laboratorium, St. Anna Ziekenhuis, Postbus 90, 5660 AB Geldrop.

embolie bevordert en klinisch relevanter gemaakt (6-8). Een plaats vooraan in de diagnostische strategie kan tijd en kostbaar invasief onderzoek besparen. Dit laatste is echter alleen maar uitvoerbaar als de gebruikte test een hoge sensitiviteit heeft.

PATIËNTEN en METHODEN

Patiënten

Gedurende twee en een half jaar zijn 128 opeenvolgende patiënten met de verdenking longembolie in het onderzoek ingesloten. Zowel poliklinische als klinische patiënten werden toegelaten. Van al deze patiënten is een perfusiescan en een D-dimeeranalyse uitgevoerd. Bij 91 patiënten was ventilatiescintigrafie mogelijk. De data van de laatstgenoemde groep zijn verder uitgewerkt.

D-dimeer

D-dimeeranalyse is uitgevoerd in plaatjesarm citraatplasma met een elisa bij de eerste 46 patiënten en met een immunoturbidimetrische assay bij de volgende 45 patiënten. De elisa is afkomstig van biopool en uitgevoerd volgens de instructie van de fabrikant. Het citraatplasma van de monsters voor de elisa is ingevroren bij -70°C voordat de analyse is uitgevoerd. De immunoturbidimetrische assay is afkomstig van de firma Roche (Tinaquant) en uitgevoerd volgens de instructie van de fabrikant gebruikmakend van een Hitachi 911 analyzer. Het citraatplasma van de monsters voor immunoturbidimetrische assay is direct na centrifugatie geanalyseerd. Beide assays maken gebruik van monoklonale antilichamen.

De afkapwaarden door de firma's opgegeven zijn: elisa is negatief bij een waarde $< 250 \mu\text{g/l}$ en de immunoturbidimetrische assay is negatief bij een waarde $< 500 \mu\text{g/l}$.

Perfusie/ventilatie scintigrafie

Longperfusiescintigrafie is uitgevoerd door het radiofarmacon intraveneus toe te dienen. Als radiofarmacon is gebruikt $\text{Tc}^{99\text{m}}$ - lyomma in een dosering van 37 Mbq (1 mCi). Direct na toediening worden met de gammacamera de volgende vier opnames gemaakt: anterior-posterior (vanvoren), posterior-anterior (vanachter), links lateraal obliek posterior (van links, onder 45° hoek) en rechts lateraal obliek posterior (van rechts, onder 45° hoek).

Longventilatiescintigrafie is uitgevoerd door het radiofarmacon na verneveling te laten inhaleren. Als radiofarmacon is gebruikt $\text{Tc}^{99\text{m}}$ - DtpA in een dosering van 370-550 mBq (10-15 mCi). Direct na toediening worden met de gammacamera wederom dezelfde vier opnames gemaakt als beschreven bij de longperfusiescintigrafie.

De beoordeling van de longscans vindt plaats aan de hand van een segmentenkaart waarop alle longsegmenten staan afgebeeld in de vier genoemde opnames. Een longperfusiescan wordt afwijkend genoemd indien minimaal één segmentaal perfusiedefect of meer dan 3 kleine subsegmentale perfusiedefecten zijn waargenomen (9,10). Er is sprake van een klein subsegment indien het oppervlak kleiner is dan 25%

van het hele segment. Elke afwijkende perfusiescan is vergeleken met zijn ventilatiescan om te zien of het (sub)segment met het perfusiedefect op de ventilatiescan is waar te nemen. Bovengenoemde beoordeling kan leiden tot een van de drie volgende conclusies met betrekking tot de waarschijnlijkheid van een longembolie:

- een normale perfusiescan geeft een lage waarschijnlijkheidsscan. Geen segmenteel of slechts 1-3 subsegmentale perfusiedefecten zijn waargenomen.
- een perfusie/ventilatie match geeft een niet-diagnostische scan (intermediair). De uitval wordt waargenomen in dezelfde (sub)segmenten.
- een perfusie/ventilatie mismatch geeft een hoge waarschijnlijkheidsscan. Ventilatie is waargenomen bij minimaal één segmentaal perfusiedefect.

RESULTATEN

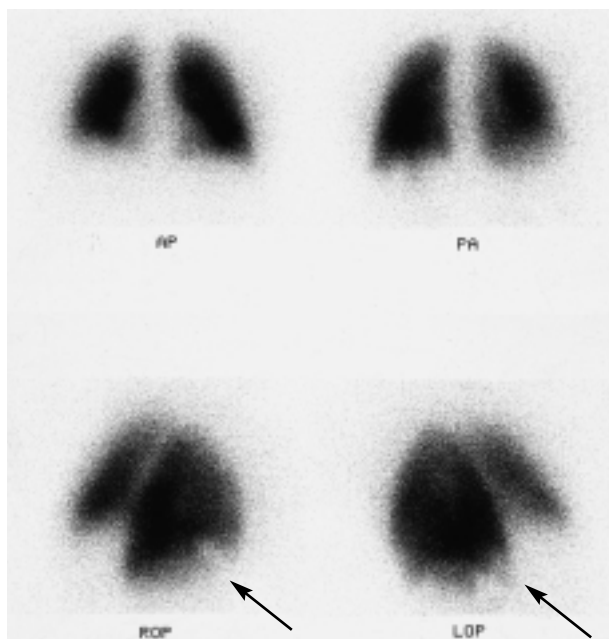
De beide D-dimeermethoden zijn met elkaar vergeleken met behulp van 78 patiëntenmonsters. Methode vergelijking volgens Passing en Bablok toont dat de uitslagen van de immunoturbidimetrische assay een factor 2,4 hoger zijn dan die verkregen met de elisa ($Y=2,41 \cdot X+43$). Echter, de afkapwaarden, die door de beide firma's zijn opgegeven, verschillen een factor 2. De elisa is negatief bij een waarde $< 250 \mu\text{g/l}$ en de immunoturbidimetrische assay is negatief bij een waarde $< 500 \mu\text{g/l}$. Een D-dimeeranalyse en een longperfusiescan is uitgevoerd in alle 128 patiënten. Slechts in 91 patiënten was een longventilatiescan mogelijk. De longperfusie en longventilatiescans van deze patiënten zijn beoordeeld en onderverdeeld in: lage waarschijnlijkheids, niet-diagnostische of hoge waarschijnlijkheidsscans met betrekking tot een longembolie. Tevens zijn van deze patiënten de kwantitatieve D-dimeerwaarden omgezet in een kwalitatieve uitslag, waarbij de afkapwaarden van de firma's gehanteerd zijn. De vergelijking van de longscans met de D-dimeeruitslagen staat weergegeven in tabel 1. Tabel 1 toont dat 18 patiënten (20%) een negatieve D-dimeeruitslag hebben, waarvan 7 patiënten een lage waarschijnlijkheidsscan, 10 patiënten een niet-diagnostische scan en 1 patiënt een hoge waarschijnlijkheidsscan heeft betreffende een longembolie. De longperfusiescan en de longventilatie scan van deze

Tabel 1. Correlatie D-dimeer en perfusie/ventilatiescintigrafie

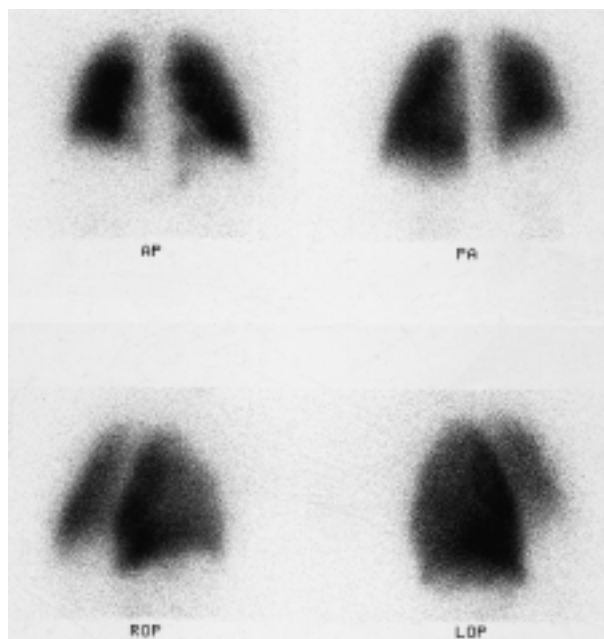
D-dimeer	Perfusie/ventilatiescintigrafie (waarschijnlijkheid)		
	Laag	Niet-diagnostisch	Hoog
negatief	7	10	1
positief	7	44	22

De kwantitatieve D-dimeeruitslag is kwalitatief uitgedrukt, waarbij de afkapwaarden van de firma's zijn gebruikt. De uitslag van de perfusie/ventilatiescintigrafie is uitgedrukt conform de CBO-consensus in lage waarschijnlijkheidsscan, niet-diagnostische scan of een hoge waarschijnlijkheidsscan. Voor nadere uitleg zie Patiënten en Methoden.

Perfusiescintigrafie



Ventilatiescintigrafie



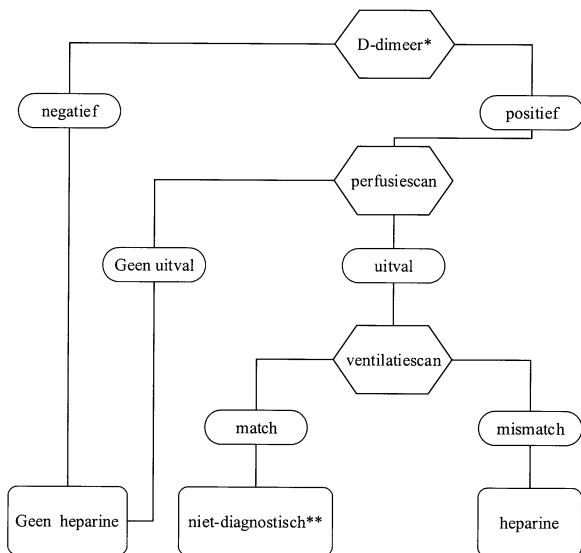
Figuur 1. Perfusie/ventilatiescan van een patiënt met een mismatch en een negatieve D-dimeeruitslag. Perfusie- en ventilatiescans tonen elk een viertal opnames. Zowel de ROP als de LOP-opname van de perfusiescan tonen uitval die in de opnames van de ventilatiescans niet zijn waar te nemen (pijl). Voor verdere details zie de tekst.

patiënt zijn weergegeven in figuur 1. Perfusiescintigrafie laat subsegmentele uitval zien in het posterior basale segment van de linkerlong en in het anterior basale segment van de rechter long (zie pijlen figuur 1). Ventilatiescintigrafie toont geen uitval. Vergelijking van de perfusiescan met de ventilatiescan toont duidelijk een mismatch. De D-dimeer van deze patiënt is uitgevoerd met de elisa techniek. Tien patiënten hebben een negatieve D-dimeer en een niet-diagnostische scan. Van deze 10 patiënten zijn 9 patiënten poliklinisch en hebben 4 patiënten een belaste anamnese betreffende een veneuze tromboembolie. Een van de 10 patiënten is behandeld met heparine. De andere 9 patiënten hebben geen heparinetherapie gekregen. De ontslagdiagnoses van deze 9 patiënten zijn: pneumonie (1), decompensatio cordis (1), bronchus carcinoom (3), diafragma hoogstand (1), geen bijzonderheid (3).

DISCUSSIE

De komst van snelle, kwantitatieve D-dimeerassays heeft de vraag doen rijzen of een D-dimeeranalyse vooraan in het diagnostische schema van de longembolie opgenomen kan worden. Van een aantal elisa's is reeds bekend dat zij een hoge negatief voorspellende waarde hebben (11-13). Echter, een positie vooraan in het diagnostische schema is niet haalbaar voor deze tijdrovende en veelal arbeidsintensieve techniek. Recent zijn een aantal studies gedaan, waarbij snelle methodieken gebruikt zijn ter analyse van de D-dimeer, die een vergelijkbare hoge negatief voorspellende waarde hebben (14-17). In onze studie is een snelle immunoturbidimetrische methode vergeleken met een elisa. Methodevergelijking toont dat de uitslagen meer dan een factor twee verschillen in te-

genstelling tot de afkapwaarden, die volgens de firma precies een factor twee verschillen. De negatieve D-dimeeruitslag van de patiënt met de hoge waarschijnlijkheidsscan is verkregen met de elisatechniek. De kwantitatieve uitslag van dit monster is 200 µg/l. Een correctie van de afkapwaarde van de firma, 250 µg/l, met behulp van de lijn zoals die verkregen wordt met de methodevergelijking, geeft een afkapwaarde van 190 µg/l. Een gecorrigeerde afkapwaarde geeft aldus een positieve D-dimeeruitslag. Een verhoging van de afkapwaarde van de immunoturbidimetrische methode van 500 µg/l naar 1000 µg/l geeft twee vals negatieve uitslagen (data niet weergegeven). Dit illustreert duidelijk het belang van het gebruik van een correcte afkapwaarde en onderstreept het belang van het verifiëren van de afkapwaarde, die door een firma is opgegeven. Naast de juiste afkapwaarde is eveneens een goede reproduceerbaarheid van de uitslagen in het gebied van de afkapwaarde van belang. Voor de immunoturbidimetrische methode zijn tussendag variatiecoëfficiënten vastgesteld van 6,2%, 3,2% en 1,4% bij respectievelijk gemiddelden van 340 µg/l, 2170 µg/l en 5880 µg/l. De CBO-consensus start bij een vermoeden van een longembolie met een perfusiescan. De perfusiescan is normaal indien er geen perfusieuitval is en antistollingstherapie kan dan veilig worden onthouden. Stein et al. hebben aangetoond met de data van de PIOPED-studie, dat 1 tot 3 kleine subsegmentele perfusiedefecten voldoen aan de criteria van een "very low probability"scan voor een longembolie (9). De positief voorspellende waarde is kleiner dan 10% voor een longembolie. Dit gegeven is in onze criteria meegenomen. Daarnaast is bij minimaal één segmenteel perfusiedefect een ventilatiescan geïndiceerd (10). Indien de ventilatie normaal is ter plaatse van het perfusiedefect dan is er sprake van



Figuur 2. Diagnostisch schema. *Het diagnostisch schema start zowel met een D-dimeeranalyse als met een perfusiescan bij patiënten met een sterke verdenking op longembolie. **Het vervolgonderzoek bij een niet diagnostische scan is een seriële compressie ultra sonografie of pulmonalis angiografie.

een “mismatch” en is antistolling geïndiceerd. Indien ventilatie en perfusie in hetzelfde segment afwezig zijn is sprake van een niet-diagnostische scan (“match”) en dient verder onderzoek plaats te vinden om tot de juiste diagnose te komen. De CBO-consensus wordt vooral bij deze laatste groep niet gevolgd (18). Een deel van deze niet-diagnostische scans kan mogelijk met de D-dimeerbepaling toch ingedeeld worden, alvorens verder diagnostisch onderzoek in de vorm van een pulmonalis angiografie of seriële compressie ultra sonografie wordt uitgevoerd. Volgens onze studie zijn 9 van de 54 niet-diagnostische scans te ondervangen. Dit betekent dat de D-dimeerbepaling zowel voor als na de perfusie/ventilatiescintigrafie uit te voeren is. Een ander probleem dat uit onze studie naar voren komt is dat slechts bij 91 van de 128 patiënten, die een perfusiescan ondergaan, een ventilatiescan uitvoerbaar is geweest. Ook bij een deel van deze patiënten kan de D-dimeerbepaling uitkomst bieden. Momenteel loopt in Nederland een managementstudie, ANTELOPE, die onder andere de rol en de positie van de D-dimeerbepaling in het diagnostisch schema van de longembolie onderzoekt. Onze studie heeft in het ziekenhuis geleid tot het diagnostisch schema zoals dat in figuur 2 is weergegeven. Aangezien de D-dimeerbepaling accuraat, snel, patiëntvriendelijk, 24 uur beschikbaar en relatief goedkoop is, start het schema met de D-dimeerbepaling. Een negatieve D-dimeeruitslag wordt niet gevolgd door verdere diagnostiek en antistollingstherapie wordt onthouden. Gezien de prominente plaats in het schema en de hoge mortaliteit bij een longembolie wordt bij een sterke klinische verdenking voorsnog gestart met zowel een D-dimeeranalyse en een perfusiescan. Een positieve D-dimeeruitslag resulteert in een perfusiescan. Een normale perfusiescan resulteert eveneens in onthouding van verdere diagnostiek en

antistolling. Indien perfusie-uitval wordt waargenomen dan volgt een ventilatiescan. Vergelijking van de perfusiescan met de ventilatiescan kan resulteren in hoge waarschijnlijkheidsscan indien sprake is van een mismatch. In dat geval wordt met de antistollingstherapie gestart. Is er sprake van een match dan is verdere diagnostiek gewenst.

Literatuur

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
2. Goldhaber SZ, Visani L, Rosa M de. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
3. Hirsh J, Bates SM. Prognosis in acute pulmonary embolism. *Lancet* 1999; 353: 1375-1376.
4. CBO-consensus. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijn diep veneuze trombose en longembolie 1999.
5. Bounameaux H, Moerloose P de, Perrier A, Miron M-J. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. *Q J Med* 1997; 90: 437-442.
6. Moerloose P de. D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism: which test for which diagnostic strategy? *Thromb Haemost* 2000; 83: 180-181.
7. Perrier A, Desmarais S, Miron M-J, Moerloose P de, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger P-F, Patenaude J-V, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-195.
8. Kraaijenhagen RA, Lensing AWA, Wallis JW, Beek EJR van, Cate JW ten, Büller HR. Diagnostic management of venous thromboembolism. *Bailliere's Clinical Haematology* 1998; 11.3: 541-586.
9. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Small perfusion defects in suspected pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1996; 37: 1313-1316.
10. Bernard EJ, Nour R, Butler P, Quinn RJ. Incidence of pulmonary embolism in single segmental mismatch on lung scanning. *J Nucl Med* 1994; 35: 1928-1931.
11. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, Moerloose P de, Slosman D, Didier D, Unger P-F, Junod A. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis –based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management studie. *Arch Intern Med* 1996; 156: 531-536.
12. Beek EJR van, Schenk BE, Michel BC, Ende B van den, Brandjes DPM, Heide YT van der, Bossuyt PMM, Büller HR. The role of plasma D-dimer concentration in the exclusion of pulmonary embolism. *BJH* 1996; 92: 725-732.
13. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, Moerloose P de, Morabia A, Unger P-F, Slosman D, Junod A, Bounameaux H. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 492-496.
14. Groot MR de, Marwijk Kooy M van, Pouwels JGJ, Engelage AH, Kuipers BF, Büller HR. 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.
15. Knecht MF, Heinrich F. Clinical evaluation of an immunoturbidimetric D-dimer assay in the diagnostic procedure of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Res* 1997; 88: 413-417.
16. Escoffre-Barbe M, Oger E, Leroyer C, Grimaux M, Le Moigne E, Nonent M, Bressollette L, Abgrall J-F, Soria C, Amiral J, Ill P, Clavier J, Mottier D. Evaluation of a new rapid D-dimer assay for clinically suspected deep venous thrombosis (Liatest D-dimer). *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 748-753.

17. Moerloose P de, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G, Pittet J-L. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer elisa to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996; 75: 11-13.
18. Zant FM van der, Boer RO, Kooy JDB, Bergh JHAM van den, Tiel-Buul MMC van, Royen EA van. De uitvoering van de consensus "Diagnostiek longembolie" in de praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 2491-2494.

Summary

Use of a D-dimer assay in diagnosis of pulmonary embolism. Soons JWPH. Ned Tijdschr Klin Chem 2000; 25: 288-292.

D-dimer analysis has the potential to exclude the diagnosis pulmonary embolism in case of a normal result. We studied the use of a D-dimer measurement as a screenings assay in a diagnostic scheme concerning pulmonary embolism. We performed two quantitative D-dimer assays, one elisa and one rapid test (Tinaquant), using the cut-off points as stated by the manufacture. In the study 128 consecutive patients presenting

with clinically suspected pulmonary embolism were included. A D-dimer analysis and a perfusion scintigraphy were obtained in all the patients. Hospitalised patients as well as out-patients were included. Ventilation scintigraphy was possible in 91 patients. Perfusion/ventilation scintigraphy was classified as low, non-diagnostic or high probability lungscan according the dutch consensus guidelines. In 18 patients (20%) a normal D-dimer was found, of whom 7 patients had a normal lungscan, 10 patients a non-diagnostic lungscan and 1 patient a high probability scan. This patient had subsegmental perfusion defects. The D-dimer analysis of this patient was performed with the elisa. However, recalculation of the cut-off point, according to the comparison between the two D-dimer methods, would have resulted into a positive D-dimer analysis for this patient. In 73 patients (80%) an elevated D-dimer was found of whom 7 patients had a normal, 44 patients a non-diagnostic and 22 patients a high probability lungscan. In conclusion we suggest that it is safe to use a D-dimer analysis with a correct cut-off point to exclude the diagnosis pulmonary embolism.