

D-dimer w zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych

*Marzenna Galar, Anna Szumowska, Elżbieta Tajanko, Łukasz Bołkun, Janusz Kłoczko

Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Janusz Kłoczko

D-DIMER IN DEEP VEIN THROMBOSIS

S u m m a r y

Introduction: Deep vein thrombosis (DVT) is a significant problem in clinical practice. D-dimer, the final degradation product of cross-linked fibrin, is an established parameter for ruling-out the disease and serves as a supplementary test in diagnostic imaging.

Aim: The aim of the following study was to estimate plasma concentration of D-dimer in reference to the size of thrombosis as well as D-dimer reliability in the diagnose and monitoring of DVT treatment.

Material and methods: Twenty-seven patients with newly diagnosed DVT confirmed by phlebography was evaluated. The influence of anticoagulant treatment on D-Dimer concentration was assessed in 10 patients during twelve-weeks therapy of low-molecular-weight heparin. The plasma concentration of D-dimer was measured by enzyme immunoassay, using ENZYGNOST D-dimer micro kit, Dade Behring.

Results: The results demonstrated, that the patients with DVT had a significant increase in plasma concentration of D-Dimer. No correlation was found between D-Dimer concentration and the size of thrombosis in the phlebography examination. During low-molecular-weight heparin treatment, a progressive decrease in D-dimer plasma concentration was observed, reaching – at the end of treatment – a concentration value, approximate to the healthy control. Furthermore, a 100% specificity for D-dimer testing with a 81.1% negative predictive value was achieved.

Conclusions: We conclude that growth of D-Dimer concentration in plasma is a sensitive and reliable indicator of DVT. The measurement of the D-Dimer plasma concentration is a reliable test in the diagnose and monitoring of the efficacy of DVT treatment.

Key words: D-dimer, deep vein thrombosis (DVT), low-molecular-weight heparin

WSTĘP

Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych (ZZGKD) stanowi istotny problem kliniczny, zarówno ze względu na częstość występowania, jak i przebieg kliniczny. Najgroźniejszym, często śmiertelnym, powikłaniem zakrzepicy jest zatorowość tętnic płucnych (ZP), towarzysząca 20-30% chorym na zakrzepicę żył głębokich w odcinku dystalnym oraz 30-50% pacjentom z zakrzepicą proksymalną (1, 2). U znacznego odsetka chorych zakrzepica żył głębokich przebiega bezobjawowo, a na jej obecność zwraca uwagę wystąpienie późnych powikłań (3, 4). W praktyce rozpoznanie ustala się, biorąc pod uwagę kliniczne prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy, stężenie D-dimeru w osoczu oraz wynik ultrasonograficznego testu uciskowego żył (5-7). Przy dużym klinicznym prawdopodobieństwie ZZGKD, kiedy wynik badania ultrasonografii uciskowej jest ujemny lub wątpliwy, wykonywana jest flebografia. Metoda ta, mimo że ma znaczenie rozstrzygające, obarczona jest istotnymi ograniczeniami spowodowanymi inwazyjnością badania, jego kosztami, brakiem powszechnej dostępności oraz specyficzności

w pewnych regionach układu żylnego (8). Dlatego diagnostyka biochemiczna, posługująca się oceną stężeń osoczowych markerów aktywacji hemostazy, odgrywa istotną rolę. D-dimer – produkt plazminowej degradacji zakrzepu, stanowi główny parametr diagnostyczny w wykluczeniu choroby, jak również jest uzupełnieniem diagnostyki obrazowej (9, 10).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wartości osoczowych stężeń D-dimeru w zakrzepicy żyłnej w odniesieniu do rozległości zmian zakrzepowych oraz ich znaczenie w monitorowaniu skuteczności leczenia antykoagulacyjnego.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 27 chorych na zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych (17 kobiet, 10 mężczyzn; średnia wieku $60,1 \pm 15,8$ lat). Do badań kwalifikowano chorych ze świeżą zakrzepicą, z wywiadem chorobowym nie dłuższym niż 14 dni. Grupę kontrolną stanowiło 30 osób zdrowych (15 kobiet, 15 mężczyzn; średnia wieku $43,0 \pm 4,3$ lat).

Tabela 1. Skala Arnesena.

| Punkty | Obraz żyły |
|--------|--|
| 0 | żyła niezajęta przez zakrzep |
| 1 | zajęcie powyżej $\frac{1}{3}$ długości żyły bez zamknięcia światła |
| 2 | zajęcie powyżej $\frac{2}{3}$ bez zamknięcia światła lub powyżej $\frac{1}{3}$ z zamknięciem światła |
| 3 | zajęcie $\frac{3}{3}$ bez zajęcia światła lub powyżej $\frac{2}{3}$ z okluzją |
| 4 | zajęcie $\frac{3}{3}$ żyły z zamknięciem światła |
| 5 | brak uwidocznienia żyły z powodu całkowitego zamknięcia światła |

U wszystkich badanych wykonano flebografię kończyn dolnych. Rozległość zakrzepicy określano punktami od 0 do 5 zgodnie ze skalą Arnesena (11) (tab. 1).

W grupie 10 pacjentów oceniano wpływ terapii antykoagulacyjnej na zachowanie się stężenia D-dimeru. Wszyscy chorzy otrzymywali heparynę drobnocząsteczkową (Fraxiparine, Sanofi) przez okres 12 tygodni – przez pierwsze 10 dni w dawce 225 j. anty-Xa/kg dwa razy dziennie s.c., a następnie dawkę zmniejszono o połowę, stosując 225 j. anty-Xa/kg raz dziennie.

Krew do badań laboratoryjnych pobierano w godzinach rannych, na czczo do 3,8% cytrynianu sodowego w stosunku 10:1 – przed włączeniem leczenia przeciwzakrzepowego, w 10 dniu, 5, 8 i 12 tygodniu prowadzonej terapii.

U wszystkich badanych oznaczano stężenie D-dimeru metodą immunoenzymatyczną z użyciem zestawu ENZY-GNOST D-dimer micro firmy Dade Behring.

Ocena statystyczna danych obejmowała wyliczenie średniej arytmetycznej (\bar{x}), odchylenia standardowego (SD), współczynnika korelacji. Do potwierdzenia wiarygodności choroby przeprowadzono analizę regresji logistycznej. W celu oceny przydatności diagnostycznej stosowanej metody biochemicznej obliczono czułość (Se), swoistość (Sp) oraz negatywną (NPV) i pozytywną wartość predykcji (PPV). Do porównania wyników leczenia zastosowano test Wilcozona dla par. Za istotnie statystycznie uznano wyniki, dla których wartość $p < 0,05$. Obliczeń dokonano, stosując pakiet statystyczny SPSS.

WYNIKI

Rycina 1 przedstawia średnie wartości stężeń D-dimeru w grupie chorych na zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych oraz kontrolnej grupie osób zdrowych. Chorzy na zakrzepicę wykazywali znaczny, istotny statystycznie, wzrost stężeń D-dimeru ($442,1 \pm 354,4 \mu\text{g/l}$) w porównaniu do grupy kontrolnej ($14,1 \pm 12,5 \mu\text{g/l}$). W badanej grupie 27 chorych na zakrzepicę żył głębokich, u 25 (93%) wartości D-dimeru były wyższe od wartości referencyjnych.

Badając przydatność pomiarów do oceny rozległości zmian zakrzepowych przeprowadzono korelacje pomiędzy wartościami stężeń D-dimeru w osoczu a wielkością zmian zakrzepowych ocenianych w punktach obliczonych w skali Arnesena (tab. 1) (11). Średnia suma punk-

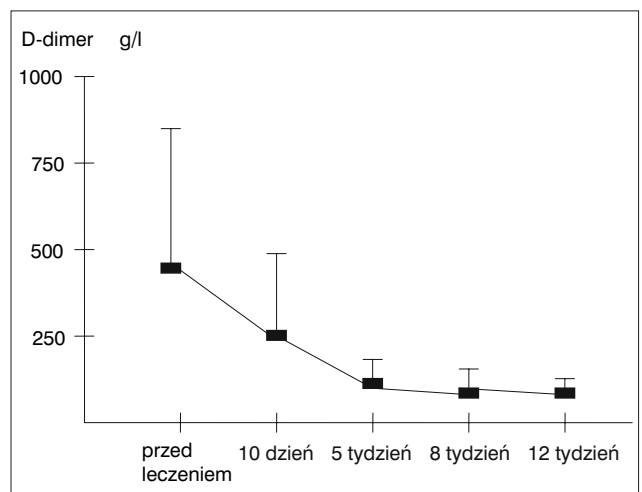
tów w badanej grupie chorych wynosiła $19,89 \pm 6,41$. Przeprowadzona analiza nie wykazała istnienia znamiennej statystycznie korelacji między badanymi parametrami ($r=0,0171$, $p=0,932$).

Wpływ stosowanej terapii antykoagulacyjnej na stężenie D-dimeru przedstawiono na rycinie 2. Średnie stężenie D-dimeru (przed włączeniem leczenia – $442,1 \pm 354,4 \mu\text{g/l}$) ulegało ciągłemu obniżaniu w trakcie prowadzonej terapii (10 dzień – $275,0 \pm 197,5 \mu\text{g/l}$; 5 tydzień – $68,4 \pm 42,2 \mu\text{g/l}$; 8 tydzień – $43,0 \pm 37,9 \mu\text{g/l}$), osiągając po zakończeniu leczenia wartość zbliżoną do jego stężenia w grupie osób zdrowych (12 tydzień – $36,5 \pm 50,2 \mu\text{g/l}$; zdrowi – $14,1 \pm 12,5 \mu\text{g/l}$).

Przydatność diagnostyczną D-dimeru oceniano, uwzględniając czułość (Se), swoistość (Sp) oraz dodatnią (PPV) i ujemną wartość predykcji (NPV). W badanej grupie osób z flebograficznie potwierdzoną świeżą zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych oraz bez cech klinicznych zatorowości płucnej, czułość D-dimeru wynosiła 87,5%. Wykazano ponadto 100% swoistość D-dimeru ze 100% PPV. NPV wynosiła 81,1%.



Ryc. 1. Średnie stężenia D-dimeru w grupie osób zdrowych i chorych na zakrzepicę żył głębokich.



Ryc. 2. Wpływ leczenia heparyną drobnocząsteczkową na stężenie D-dimeru u chorych na zakrzepicę żył głębokich.

Analiza regresji logistycznej wykazała, że wiarygodność potwierdzenia zakrzepicy dla D-dimeru wynosi 92%.

DYSKUSJA

Wewnątrznaczyniowa aktywacja krzepnięcia, prowadząca do powstania zmian zakrzepowych, charakteryzuje się wystąpieniem w osoczu szeregu czynników określanych mianem markerów hemostazy (12, 13). Jednym z nich, najczęściej wykorzystywanym w diagnostyce laboratoryjnej, jest podwójny fragment D – D-dimer (14). W odróżnieniu od produktów degradacji fibrynogenu/fibryny (FDP), które powstają zarówno w czasie plazminowej degradacji fibrynogenu, jak i fibryny, obecność D-dimeru w osoczu jest dowodem na lizę fibryny stabilizowanej, stanowiącej zrąb uformowanego zakrzepu (15, 16). Stężenie D-dimeru wzrasta u około 80% pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) (17). Nie jest to jednak swoisty objaw, gdyż stężenie D-dimeru może ulegać podwyższeniu również w przebiegu zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych, stanów zapalnych, w chorobie nowotworowej, u kobiet w ciąży, osób po urazach i po operacjach lub w starszym wieku, w niewydolności krążenia i zawale mięśnia sercowego (17-19).

W niniejszej pracy wykazano istotnie wyższe średnie stężenie D-dimeru w grupie chorych na zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych w stosunku do grupy kontrolnej. U 93% badanych chorych stwierdzono podwyższone wartości stężenia D-dimeru. Podobne wyniki uzyskał Boneu i wsp. – 94% badanych wykazywało stężenia D-dimeru przekraczające górną granicę normy (12). Wyższe odsetki obserwowano w badaniu DVTENOX – 97% wyników powyżej normy (20), a Peternel i wsp. stwierdzili je u wszystkich (100%) badanych (21). Z licznych badań wynika, że stężenie D-dimeru mniejsze niż 500 µg/l pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej (1, 22-24). Taką wartość punktu odcięcia cechuje dobra negatywna wartość predykcyjna (NPV) ≥ 98% (24). Wysoka czułość, sięgająca > 90%, pozwala na używanie tego parametru w teście skriningowym zakrzepicy (7, 25). Ujemny wynik oznaczenia stężenia D-dimeru może wyeliminować potrzebę dalszych badań u prawie 30% badanych z podejrzeniem zatorowości płuc (1, 24, 26). Natomiast u pacjentów z dużym klinicznym prawdopodobieństwem ZP, ale z niską NPV wartość stężenia D-dimeru nie ma znaczenia diagnostycznego (1, 27). Wynik badania stężenia D-dimeru należy też pominąć u osób > 80 r.ż., hospitalizowanych, z nowotworami czy u kobiet w ciąży ze względu na nieswoiste wzrosty stężenia D-dimeru w tych przypadkach (19).

Brytyjski Komitet do spraw Standardów w Hematologii (*British Committee for Standards in Haematology*) rekomenduje oznaczanie poziomu D-dimeru u pacjentów, u których objawy wskazujące na ŻChZZ utrzymują się nie dłużej niż 14 dni. Pozwala to zachować około 100% czułość badania. W przeciwnym razie zaleca się wykonanie dodatkowych badań radiologicznych (19, 28). W prezentowanym badaniu zachowana została zgodność z wytycznymi.

W leczeniu zakrzepicy żył głębokich stosuje się leki przeciwzakrzepowe i fibrynolityczne. W grupie leków

o działaniu przeciwzakrzepowym najczęściej stosowane są: heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe i doustne antykoagulanty (1, 11, 21, 29). Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe, mające zastąpić wyżej wymienione, wykazują aktywność przeciwko czynnikowi Xa i trombinie (29). W związku z poszukiwaniem odpowiednich strategii terapeutycznych podejmowane są liczne próby kliniczne celem wykorzystania oznaczania wybranych markerów aktywacji hemostazy do oceny skuteczności stosowanej terapii (21, 29). Markerem aktywacji osoczkowego układu hemostazy najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej jest D-dimer (7, 19).

W przeprowadzonych badaniach poddano analizie przydatność oznaczania D-dimeru w monitorowaniu leczenia zakrzepicy żyłnej heparyną drobnocząsteczkową. W trakcie kuracji heparyną drobnocząsteczkową średnie stężenie D-dimeru stopniowo obniżało się do 12. tygodnia terapii. Krótszej, bo zaledwie 10-dniowej obserwacji poddano pacjentów leczonych LMWH w badaniu DVTENOX (20), w którym obserwowano również progresywny spadek stężenia D-dimeru. Ponowny wzrost D-dimeru obserwowano w przypadku nawrotu zakrzepicy u 9 spośród 47 leczonych pacjentów. Autorzy tego badania wskazują, że oznaczanie D-dimeru charakteryzuje się wysoką czułością w rozpoznawaniu zakrzepicy, a monitorowanie jego wartości może mieć potencjalne znaczenie w rozpoznawaniu nawrotów zakrzepicy (20, 30), co znajduje potwierdzenie w badaniach innych autorów (3, 30-32). Przeprowadzone w ostatnim czasie próby kliniczne, PROLONG i PROLONG II, potwierdziły, że podwyższone stężenie D-dimeru po kilku miesiącach skutecznej antykoagulacji jest czynnikiem zwiększonego ryzyka nawrotu choroby zakrzepowej (17, 33). ŻChZZ rozpatrywana jest w tym aspekcie jako choroba przewlekła, a oznaczanie poziomu D-dimeru jest cennym markerem w monitorowaniu jej leczenia (32). Peternel i wsp. analizowali zachowanie się stężenia D-dimeru w trakcie 7-dniowej kuracji zakrzepicy żył głębokich heparyną drobnocząsteczkową lub niefrakcjonowaną. Średnie stężenie D-dimeru ulegało obniżeniu, ale przekraczało górną granicę normy do końca okresu obserwacji. Nie zaobserwowano natomiast znaczących różnic w spadku stężenia D-dimeru między grupami otrzymującymi różne rodzaje heparyn (1, 21).

Przeprowadzone badania własne potwierdzają przydatność oznaczania stężenia D-dimeru w osoczu krwi w diagnostyce zakrzepicy żyłnej oraz wskazują na możliwość wykorzystania pomiaru D-dimeru w monitorowaniu skuteczności stosowanego leczenia antykoagulacyjnego.

WNIOSKI

Przeprowadzone badania potwierdzają przydatność oznaczania stężenia D-dimeru w diagnostyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Seryjne oznaczanie stężenia D-dimeru podczas terapii heparyną drobnocząsteczkową umożliwia monitorowanie skuteczności leczenia antykoagulacyjnego.

Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem D-dimeru w osoczu a rozległością zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych. □

Piśmiennictwo

1. Konstantinides S: Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 359(26): 2804-2813. 2. Galanaud JP et al.: OPTIMEV-SFMV Investigators. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2009; 102(3): 493-500. 3. Scarvelis D, Wells PS: Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006; 175(9): 1087-1092. 4. Wells PS et al.: Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; 295(2): 199-207. 5. Hajduk B, Małek G: Rozpoznawanie zakrzepicy żył głębokich. [W:] Łopaciuk S (red.): *Zakrzepy i zatory*. PZWL, Warszawa 2002; 347-366. 6. Proniewski J: Nieinwazyjna diagnostyka zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych. *Terapia* 2002; 4(120): 17-18. 7. Elf JL et al.: Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thromb Res* 2009; 123(4): 612-616. 8. Sharifi M et al.: Endovenous therapy for deep venous thrombosis: the TORPEDO trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76(3): 316-325. 9. Wells PS et al.: Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13): 1227-1235. 10. Taira T et al.: Risk of venous thromboembolism in patients with borderline quantitative D-dimer levels. *Am J Emerg Med* 2010; 28(4): 450-453. 11. Arnesen H et al.: A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1978; 203(6): 457-463. 12. Boneu B et al.: D-dimers, thrombin-antithrombin III complexes and prothrombin fragments 1+2: diagnostic value in clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1991; 65(1): 28-31. 13. Nachman RL, Silverstein R: Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993; 119(8): 819-827. 14. Freyburger G et al.: D-dimer strategy in thrombosis exclusion: a gold standard study in 100 patients suspected of deep vein thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. *Thromb Haemost* 1998; 79(1): 32-37. 15. Głowiński S, Kloczko J: *Zarys hemostazy i trombogenezy*. [W:] Noszczyk W (red.): *Chirurgia tętnic i żył obwodowych*. PZWL, Warszawa 1998; 53-65. 16. Miloszewski K, Sheltawy MJ, Losowsky MS: Fibrinogen-fibrin degradation products and factor XIII. *Acta Haematol* 1974; 51(6): 321-330. 17. Chojnowski K: Dimer D – diagnostyczny i rokowniczy marker żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Hematologia* 2010; 1(2): 102-108. 18. Adam SS, Key NS, Greenberg CS: D-dimer antigen: current concepts

and future prospects. *Blood* 2009; 113(13): 2878-2887. 19. Bruinroop E, Van de Ree MA, Huisman MV: The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *EJIM* 2009; 20(5): 441-446. 20. 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(6): 909-914. 21. Peternel P et al.: Markers of hemostatic system activation during treatment of deep vein thrombosis with subcutaneous unfractionated or low-molecular weight heparin. *Thromb Res* 2002; 105(3): 241-246. 22. Di Nisio M et al.: Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): 296-304. 23. Geersing GJ et al.: Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b2990. 24. Nomura H et al.: Negative predictive value of D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism. *Int J Hematol* 2008; 87(3): 250-255. 25. Heim SW et al.: D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem* 2004; 50(7): 1136-1147. 26. Philbrick JT, Heim S: The D-dimer test for deep venous thrombosis: gold standards and bias in negative predictive value. *Clin Chem* 2003; 49: 570-574. 27. Righini M et al.: Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164(22): 2483-2487. 28. Keeling DM et al.: The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol* 2004; 124(1): 15-25. 29. Kearon C et al.: *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition)*. *Chest* 2008; 133 (Suppl 6): 454S-545S [Erratum in: *Chest* 2008; 134(4): 892]. 30. Cushman M et al.: Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003; 101(4): 1243-1248. 31. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S: Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376(9757): 2032-2039. 32. Kaczyńska A, Pruszczyk P: Oznaczenie stężenia dimera D u osób po przebytej żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej może być pomocne w ocenie zagrożenia jej nawrotem. *Pol Prz Kardiol* 2008; 10(1): 59-62. 33. Cosmi B, Palareti G: Update on the predictive value of D-dimer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010; 125 (Suppl 2): S62-S65.

otrzymano/received: 11.01.2011
zaakceptowano/accepted: 24.01.2011

Adres do korespondencji:
*Marzenna Galar
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a
15-276 Białystok
tel.: (85) 746-86-03, fax: (85) 744-70-26
e-mail: hem@umwb.edu.pl