

**Documento di consenso AcEMC, CISMEL, SIBioC e SIMeL
sull'utilizzo del D-dimero per il sospetto di tromboembolismo venoso in
urgenza.**

**Giuseppe Lippi¹, Gianfranco Cervellin², Ivo Casagrande³, Benedetto Morelli⁴,
Sophie Testa⁵, Armando Tripodi⁶.**

1. Laboratory of Clinical Chemistry and Hematology, Academic Hospital of Parma, Italy.
2. Emergency Department, Academic Hospital of Parma, Italy.
3. Emergency Department, Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo General Hospital, Alessandria, Italy.
4. Hemostasis and Thrombosis Center, General Hospital of Legnano (MI), Italy
5. Hemostasis and Thrombosis Center, General Hospital of Cremona, Italy
6. Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Department of Clinical Sciences and Community Health, IRCCS Cà Granda Maggiore Hospital Foundation and University of Milan, Italy

Key words: Venous thromboembolism; Deep Vein Thrombosis; Pulmonary Embolism; D-dimer; Emergency Department.

Author for correspondence:

Prof. Giuseppe Lippi
U.O. Diagnostica Ematochimica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma,
Via Gramsci, 14,
43126 - Parma, Italy
Tel. 0039-0521-703050
Tel. 0039-0521-703791
E-mail: glippi@ao.pr.it, ulippi@tin.it

Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC and SIMeL on D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department.

Abstract

The assessment of D-dimer represents the biochemical gold standard for diagnosing venous thromboembolism (VTE), and is hence included in all diagnostic algorithms. Despite the unquestionable diagnostic value, there is broad evidence that its clinical usefulness may be biased by several preanalytical, analytical and postanalytical issues. This is particularly true in the emergency department, where a large number of patients with suspected VTE is admitted, triaged and managed. Therefore, the Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC), the Italian Committee for Standardization of Hematology and Laboratory Methods (CISMEL), the Italian Society of Clinical Biochemistry and Molecular Biology (SIBioC) along with the Italian Society of Laboratory Medicine (SIMeL), have drafted a consensus document that is aimed to cover the most important areas of uncertainty in D-dimer testing, providing tentative recommendations to improve its clinical effectiveness for diagnosing VTE in the emergency department.

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una grave patologia, che comprende trombosi venosa profonda (TVP) associata o meno ad embolia polmonare (EP). Malgrado la frequenza di questa patologia sia maggiore nei pazienti ospedalizzati, poiché su di essi insiste un maggior novero di fattori di rischio (immobilizzazione, cancro, interventi chirurgici, infezioni), un numero considerevole di soggetti si reca quotidianamente al pronto soccorso (PS) con sintomi e segni clinici suggestivi di TEV (1,2). Il PS diviene pertanto un contesto sanitario importante nel quale il TEV può essere escluso o diagnosticato.

La diagnosi di TEV si basa sull'integrazione coerente di clinica, test di imaging e test di laboratorio. Per quanto concerne quest'ultimo aspetto, il D-dimero è oggi universalmente riconosciuto come il marcatore di riferimento per l'esclusione di TEV, in quanto caratterizzato da potere predittivo negativo che si avvicina al 100% (3). Il D-dimero è il prodotto terminale della degradazione della fibrina stabilizzata. La sua presenza in circolo riflette pertanto l'attivazione contestuale di coagulazione e fibrinolisi. In relazione al meccanismo di generazione, la struttura molecolare del D-dimero è molto complessa (Fig. 1). Con la definizione di D-dimero si intende infatti una miscela eterogenea (in termini molecolari) di peptidi, che hanno come comune elemento la presenza di due domini D dimerizzati, contro i quali sono diretti gli anticorpi monoclonali utilizzati nei metodi di dosaggio (3).

Criticità nella determinazione del D-dimero

Come detto, il D-dimero è generato in seguito all'attivazione contestuale della cascata coagulativa e di quella fibrinolitica. E' quindi evidente che qualsiasi condizione in cui ciò si verifichi, pur senza rientrare strettamente nell'ambito della patologia trombotica, si associa ad una aumentata produzione del marcatore, cosa che contribuisce a decrescerne la specificità diagnostica. Ciò appare particolarmente evidente nei pazienti che vengono ammessi al PS con sospetto di TEV e che presentano un ampio spettro di comorbidità associate ad aumento della concentrazione dosabile del marcatore (infezioni, traumi, cancro, insufficienza cardiaca) (4). Diviene pertanto essenziale, soprattutto in questo contesto, un'appropriata stratificazione pre-test del rischio di TEV, utilizzando preferibilmente algoritmi universalmente validati come lo score di Wells o il Revised Geneva score (5,6).

Come per la maggior parte degli esami di laboratorio, la procedura di raccolta del campione biologico è critica per ottenere risultati attendibili di D-dimero. In particolare, le maggiori criticità in questo ambito si riscontrano nella scelta della matrice biologica e nella valutazione della qualità del campione (inadeguato rapporto tra sangue ed anticoagulante, presenza di emolisi o coaguli nel campione, diluizione) (7). Per quanto concerne le problematiche analitiche, esse possono scaturire in conseguenza dell'eterogeneità molecolare del marcatore e dalle perdurante assenza di uno standard primario di riferimento. Ciò si riflette nell'impossibilità di confrontare risultati ottenuti con metodi diversi (soprattutto immunochemiluminescenti ed immunoturbidimetrici) e nell'utilizzo di differenti sistemi metrologici (unità di fibrinogeno-equivalenti [FEU] o D-dimero equivalenti [DDU]). La scelta del metodo non può poi prescindere da valutazioni di natura prettamente analitica. E' evidente che l'utilizzo di metodi quantitativi è preferibile rispetto alle tecniche qualitative o semi-quantitative, soprattutto nell'ottica di monitoraggio dei valori in relazione alla terapia o al cambiamento del quadro clinico (il caso della coagulazione intravascolare disseminata è paradigmatico) (8). Poiché il livello decisionale è critico, l'imprecisione analitica del metodo al cut-off

è altrettanto cruciale, e dovrebbe mantenersi entro limiti mutuabili da altri parametri essenziali in medicina d'urgenza (ad esempio, nel caso delle troponine si è scelto di prediligere metodi con imprecisione inferiore al 10% al valore decisionale) (9). Considerando che il TEV e la coagulazione intravascolare disseminata richiedono una gestione clinico-terapeutica tempestiva, è auspicabile prediligere metodi con turnaround time (TAT) non superiore a 60 minuti in urgenza/emergenza.

La definizione della soglia diagnostica influenza considerevolmente le prestazioni analitiche e non si può pertanto prescindere da una validazione clinica del cut-off, indipendentemente dalle indicazioni fornite dai produttori. L'età del paziente è un aspetto che contribuisce a decrescere la specificità del test, giacché la concentrazione di D-dimero aumenta progressivamente con l'invecchiamento, soprattutto al di sopra dei 50 anni (7). In questa prospettiva, è emerso recentemente che l'utilizzo di soglie differenziali in funzione dell'età del paziente possano migliorare significativamente le performance globali (10), e questo approccio sembra quindi preferibile nella pratica clinica.

Alla luce delle criticità evidenziate e delle possibili soluzioni, l'Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC), il Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio (CISMEL), la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC), e la Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMeL) hanno redatto un documento di consenso nell'ottica di ottimizzare le prestazioni diagnostiche del D-dimero nei pazienti ricoverati in PS con sospetto di TEV, le cui linee generali sono state precedentemente delineate e le cui raccomandazioni sono riassunte in tabella 1.

Bibliografia.

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:401-4.
2. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:747-61.
3. Lippi G, Cervellin G, Franchini M, Favaloro EJ. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30:459-71.
4. Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur J Intern Med.* 2013 Aug 12. doi: 10.1016/j.ejim.2013.07.012. [Epub ahead of print].
5. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al; American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e351S-418S.
6. Legnani C, Palareti G, Prisco D, Mannucci PM, Tripodi A, Ciavarella N, et al; per il Sottocomitato Emostasi del CISMEL. Linee guida sull'impiego clinico del D-Dimero. *Riv Med Lab - JLM* 2004;5:225-38.
7. Lippi G, Franchini M, Targher G, Favaloro EJ. Help me, Doctor! My D-dimer is raised. *Ann Med* 2008;40:594-605.
8. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011;57:1256-62.
9. Casagrande I, Cavazza M, Clerico A, Galvani M, Ottani F, Zaninotto M, et al. Proposal for the use in emergency departments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Jul 26:1-11.

10. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.

Tabella 1.

Riassunto delle indicazioni di consenso per la determinazione del D-dimero in urgenza in pazienti con sospetto tromboembolismo venoso (TEV).

- Il risultato del D-dimero non dovrebbe essere utilizzato a sé stante per escludere o diagnosticare il TEV
- La determinazione del D-dimero dovrebbe essere utilizzata nell'ambito di un algoritmo diagnostico validato
- Utilizzare tecniche di imaging in accordo con le raccomandazioni attuali
- Determinare preferibilmente il D-dimero in un campione di sangue anticoagulato con 3.2% (105-109 mM) sodio citrato
- Raccogliere il campione utilizzando preferibilmente prelievo con ago tradizionale
- Utilizzare metodi immunochimici quantitativi e validati
- Preferire metodi con elevato valore predittivo negativo e accettabile valore predittivo positivo
- Linearità del metodo preferibilmente compresa tra 50 e 5000 µg/L
- Imprecisione del metodo alla soglia diagnostica inferiore al 10%
- Valutare la possibile presenza di errori analitici ed interferenze
- Tempo di risposta (turnaround time, TAT) inferiore a 60 minuti
- Non ripetere la determinazione del D-dimero prima di 6-8 ore
- Riportare i risultati in termini di µg/L di fibrinogeno equivalenti (FEU)
- Utilizzare un cut-off validato clinicamente al di sotto di 50 anni (ad esempio 500 µg/L FEU)
- Utilizzare un cut-off aggiustato per età al di sopra dei 50 anni, utilizzando preferibilmente la formula $[\text{cut-off, } \mu\text{g/L FEU}] = [\text{età in anni}] \times [10]$
- Considerare che specificità del D-dimero è sostanzialmente ridotta in presenza di varie comorbidità
- Risultati ottenuti con metodi diversi non devono mai essere confrontati
- Considerare che le prestazioni analitiche del test sono sostanzialmente ridotte in pazienti con presentazione molto precoce (es. entro 2-3 ore) o tardiva (es. dopo 15 giorni) dalla comparsa del TEV, in pazienti sottoposti a fibrinolisi o terapia anticoagulante

Figura 1.

Biochimica e biologia del D-dimero.

