

Documento di consenso di “Academy of Emergency Medicine and Care”, Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio, SIBioC - Medicina di Laboratorio e Società Italiana di Medicina di Laboratorio sull'utilizzo del dosaggio del D-dimero per il sospetto di tromboembolismo venoso in condizioni di urgenza

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

¹UO Diagnostica Ematochimica e ²UO di Pronto Soccorso e Medicina di Emergenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

³Pronto Soccorso, Ospedale Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

⁴Centro di Emostasi e Trombosi, Ospedale di Legnano (MI)

⁵Centro di Emostasi e Trombosi, Ospedale di Cremona

⁶Centro di Emofilia e Trombosi “Angelo Bianchi Bonomi”, IRCCS Cà Granda Maggiore e Università degli Studi di Milano

ABSTRACT

Consensus document of Academy of Emergency Medicine and Care, Italian Committee for Standardization of Hematology and Laboratory Methods, SIBioC-Laboratory Medicine and Italian Society of Laboratory Medicine on D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in emergency departments. The assessment of D-dimer represents the biochemical standard for diagnosing venous thromboembolism (VTE) and it is hence included in all diagnostic algorithms. Despite the unquestionable diagnostic value, there is broad evidence that the clinical usefulness of D-dimer may be biased by preanalytical, analytical and post-analytical issues. This is particularly true in emergency departments, where a large number of patients with suspected VTE is admitted, triaged and managed. Therefore, representatives of societies listed in the title have drafted this consensus document aimed to cover the most important critical areas 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 a 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, neoplasia, 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, esami di “imaging” e di laboratorio. Per quanto concerne questi ultimi, il D-dimero è oggi universalmente riconosciuto come il marcatore di riferimento per l'esclusione di TEV, in quanto caratterizzato da un valore 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

Corrispondenza a: Giuseppe Lippi, Unità Operativa Diagnostica Ematochimica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Via Gramsci 14, 43126 Parma. Tel. 0521703050, Fax 0521703791, E-mail gliippi@ao.pr.it

Ricevuto: 19.11.2013

Accettato: 20.11.2013

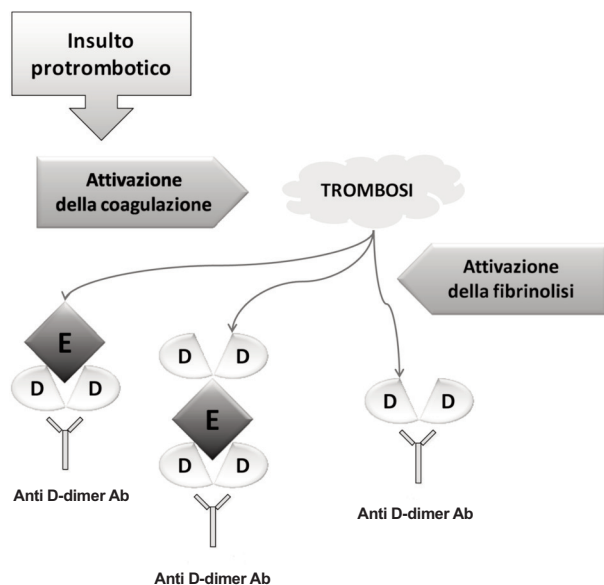


Figura 1

Biochimica e biologia del D-dimero. Ab, anticorpo.

struttura molecolare del D-dimero è molto complessa (Figura 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 a un'aumentata produzione del marcatore, cosa che contribuisce a diminuirne 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 e 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 dall'assenza di un materiale di riferimento. Ciò si riflette nell'impossibilità di confrontare risultati ottenuti con metodi diversi (soprattutto in immunochemiluminescenza e immunoturbidimetria) 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 dalla misura di altri parametri essenziali in medicina d'urgenza (ad es., nel caso delle troponine cardiache si è scelto di prediligere metodi con CV <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" non superiore a 60 min in condizioni di urgenza/emergenza.

La definizione della soglia diagnostica influenza considerevolmente le prestazioni 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 possa migliorare significativamente le prestazioni globali dell'esame e questo approccio sembra quindi preferibile nella pratica clinica (10).

CONCLUSIONE

Alla luce delle criticità evidenziate e delle possibili soluzioni, l'"Academy of Emergency Medicine and Care", il Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio, la SIBioC-Medicina di Laboratorio e la Società Italiana di Medicina di Laboratorio hanno redatto questo documento di consenso nell'ottica di ottimizzare le prestazioni diagnostiche del D-dimero nei pazienti ricoverati in PS con sospetto di TEV. Le raccomandazioni sono riassunte nella Tabella 1.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

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 da solo per escludere o diagnosticare un TEV

La determinazione del D-dimero dovrebbe essere utilizzata nell'ambito di un algoritmo diagnostico validato

Utilizzare tecniche di "imaging" in accordo con le correnti raccomandazioni

Determinare preferibilmente il D-dimero in un campione di sangue con 3,2% (105-109 mM) sodio citrato come anticoagulante

Raccogliere il campione preferibilmente mediante prelievo con ago tradizionale

Utilizzare metodi immunochimici quantitativi che siano opportunamente validati

Preferire metodi con elevato valore predittivo negativo e accettabile valore predittivo positivo

Intervallo di misura del metodo preferibilmente compreso tra 50 e 5000 µg/L

Imprecisione del metodo alla soglia diagnostica <10% (come CV)

Valutare la possibile presenza di errori analitici e interferenze

Tempo di risposta ("turnaround time") <60 min

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 es., 500 µg/L FEU)

Utilizzare un cut-off aggiustato per età al di sopra dei 50 anni, utilizzando preferibilmente la formula [cut-off, µg/L FEU] = [età in anni] x 10

Considerare che la 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 dell'esame sono sostanzialmente ridotte in pazienti con presentazione molto precoce (ad es., entro 2-3 ore) o tardiva (ad es., dopo 15 giorni) dalla comparsa di TEV e in pazienti sottoposti a fibrinolisi o terapia anticoagulante

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:747-61.
- Lippi G, Cervellin G, Franchini M, et al. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30:459-71.
- Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, et al. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur J Intern Med* 2014;25:45-8.
- Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(suppl 2):e351S-418S.
- Legnani C, Palareti G, Prisco D, et al; per il Sottocomitato Emostasi del CISMEL. Linee guida sull'impiego clinico del D-Dimero. *Riv Med Lab - JLM* 2004;5:225-38.
- Lippi G, Franchini M, Targher G, et al. Help me, Doctor! My D-dimer is raised. *Ann Med* 2008;40:594-605.
- Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011;57:1256-62.
- Casagrande I, Cavazza M, Clerico A, 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;51:1727-37.
- Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, 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. *Br Med J* 2013;346:f2492.