

Il D-dimero nell'esclusione del tromboembolismo venoso nella donna in gravidanza: stato dell'arte

Mariarosa Carta¹, Barbara Montaruli², Benedetto Morelli³, per il Gruppo di Studio SIBioC Emostasi e Trombosi

¹Medicina di Laboratorio, AULSS 8 Berica, Vicenza

²Laboratorio Analisi, AO Ordine Mauriziano, Torino

³Laboratorio Analisi Synlab, Castenedolo, Brescia

ABSTRACT

D-dimer in the exclusion of venous thromboembolism in pregnant women: state of the art

The diagnosis of pulmonary embolism (PE) in non-pregnant patients with suspected PE, relies on diagnostic strategies based on sequential assessment of clinical pre-test probability (PTP), determination of plasma D-dimer (DD) levels and diagnostic management: computed tomographic pulmonary angiography (CTPA), pulmonary ventilation/perfusion (V/Q SCAN) and compression ultrasonography (CUS). In pregnant women the use of conventional algorithms for PE is limited by several factors: pregnant women were not included in the studies that derived models assessing PPT of PE, normal pregnancy causes a progressive increase in circulating DD and finally DD levels often exceed non pregnant-validated cut-off points, being likely to produce more false positive results. Therefore, guidelines advice against the use of DD determination in pregnancy and recommend to proceed directly to diagnostic imaging. Nevertheless, the clinical presentation of PE can be confused with features of a healthy pregnancy and the prevalence of PE is lower than in non-pregnant population. This leads to a high proportion of negative diagnostic imaging findings. The most recent European Society of Cardiology guidelines, on the basis of two important studies (CT-PE-Pregnancy, ARTEMIS), recognize a possible role of the DD to rule out PE during pregnancy with stratification according PTP and a negative DD result. In the two studies, however, different clinical algorithms and different cut-offs for the DD are used. DD may be a useful diagnostic tool in the management of pregnant women with suspected PE, but further trials are needed to derive and validate models assessing PTP and to identify the optimal DD cut offs during pregnancy.

Parole chiave: gravidanza, emostasi, tromboembolismo venoso

PREMESSA

Con il termine D-dimero (DD) ci si riferisce ai frammenti derivati dalla degradazione della fibrina stabilizzata ad opera della plasmina (1).

La loro presenza nel sangue riflette l'attivazione sia della coagulazione che della fibrinolisi: il primo evento riguarda la trasformazione del fibrinogeno in monomeri di fibrina ad opera della trombina; successivamente il fattore XIII attivato (XIIIa) stabilizza il legame tra i monomeri grazie alla formazione di legami tra i residui di lisina e glutammina che determinano la formazione di un coagulo stabile. In seguito, viene attivato il sistema fibrinolitico attraverso la trasformazione del plasminogeno in plasmina che dà luogo alla digestione della fibrina stabilizzata con la produzione di una serie di frammenti di peso

molecolare diverso denominati Prodotti di Degradazione del Fibrinogeno (FDP): nella prima parte della reazione si formano composti ad alto Peso Molecolare (PM) che poi via via vengono scissi in frammenti a PM inferiore fino alla formazione del frammento dato dal complesso DD-frammento E (DD/E). Quindi il plasma alla fine del processo di fibrinolisi conterrà una miscela di frammenti con PM variabile (Figura 1).

Inizialmente con il termine DD si intendeva il prodotto finale della digestione della plasmina cioè il frammento DD/E (2). Attualmente, con il termine DD ci si riferisce all'insieme dei prodotti di degradazione della fibrina con PM variabile da 190 a più di 10 000 kDa (3) che hanno come comune elemento la presenza di due domini D dimerizzati, contro i quali sono diretti gli anticorpi monoclonali utilizzati nei metodi di determinazione (4).

Corrispondenza a: Mariarosa Carta, Medicina di Laboratorio, AULSS 8, Vicenza. Via Rodolfo 37, Vicenza, E-mail: mariarosa.cart@aulss8.veneto.it

Ricevuto: 05.04.2022

Revisionato: 02.04.2022

Accettato: 12.05.2022

Publicato on-line: 07.06.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.036

Questa eterogeneità del bersaglio rappresenta un grosso ostacolo nel processo di standardizzazione poiché viene a mancare uno standard di riferimento e quindi i calibratori dei diversi metodi (prevalentemente metodi ELISA o immunoturbodimetrici) ed i materiali di controllo differiscono in maniera considerevole, al punto da rendere scarsamente confrontabili i risultati ottenuti con metodi commerciali diversi (5).

L'utilizzo di differenti sistemi metrologici [unità fibrinogeno equivalenti (FEU) o DD equivalenti (DDU)] ha ulteriormente complicato lo scenario: nonostante la Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH) abbia cercato di armonizzare la determinazione del fibrinogeno e dei suoi prodotti di degradazione, tuttavia non sono state prodotte raccomandazioni specifiche sull'unità di misura da utilizzare ed il DD viene espresso sia in FEU che in DDU a seconda dei calibratori utilizzati, ma anche con diverse unità di misura (ug/L, ng/mL, g/L e così via) dando in questo modo origine a numerose combinazioni possibili. Il Documento di Consenso Italiano (4) ha già da qualche anno dato precise indicazioni per esprimere il DD in ug/L FEU ma, una indagine conoscitiva di qualche anno fa ha potuto constatare che in realtà i laboratori che utilizzano le unità FEU sono di poco superiori a quelli che non le utilizzano (6). Dal momento che i calibratori per FEU mettono in correlazione il DD con la massa del fibrinogeno (340 kDa), mentre quelli per DDU si basano sulla massa del DD (195 kDa), misurare un campione con i due metodi porta ad una differenza di circa 2 volte, cosa che potrebbe causare fraintendimenti per il clinico (1,7-8).

A complicare ulteriormente la fase post-analitica non vi è accordo neppure sui valori decisionali: bassi livelli di DD sono misurabili anche negli individui sani, poiché piccole quantità di fibrinogeno vengono fisiologicamente convertite in fibrina. La concentrazione di DD però negli individui sani aumenta con l'età, probabilmente per un

fisiologico invecchiamento del sistema emostatico nel suo complesso (9): analizzando la curva di distribuzione del DD nei pazienti sani, il 95th percentile nei pazienti sopra i 70 anni è 2,5 volte superiore rispetto alle persone di 50 anni (10).

Questo porta ad un forte calo della specificità dell'esame nei pazienti anziani e quindi numerosi studi ed anche il Documento di Consenso Italiano (4), incoraggiano l'utilizzo di un valore decisionale aggiustato per età sopra i 50 anni (11-12).

Da un punto di vista biochimico, mentre la presenza in circolo di FDP riflette un processo di degradazione del fibrinogeno e della fibrina, un aumento della concentrazione di DD riflette sia l'attivazione della cascata coagulativa che della fibrinolisi e quindi può riflettere la presenza di un evento trombotico (13).

Tuttavia, tutti i fenomeni che comportano un incremento della produzione di fibrina e della sua successiva digestione porteranno comunque ad un incremento dei livelli di DD e questo è quanto avviene in diverse situazioni come le infiammazioni, le neoplasie, gli interventi chirurgici, la sindrome coronarica acuta, patologie renali ed epatiche e nella gravidanza (Tabella 1).

Elevati valori di DD si possono quindi trovare anche in situazioni non trombotiche. Di conseguenza, l'aumento della concentrazione di DD non è necessariamente un indice di trombosi. Si tratta quindi di un esame poco specifico per la trombosi ma in realtà dotato di elevato valore predittivo negativo.

Tabella 1

Condizioni associate ad un aumento di D-dimero.

- Arteriopatie periferiche
- Cancro
- Cardiopatia ischemica
- Coagulazione intravascolare disseminata
- Crisi emolitiche in anemia falciforme
- Emorragie subaracnoidee ed ematomi sottodurali
- Epoca neonatale
- Età avanzata
- Fibrillazione atriale
- Gravidanza o puerperio
- Ictus
- Infezioni localizzate o sistemiche
- Infiammazione cronica
- Malattie epatiche
- Malattie renali
- Recente trauma o intervento chirurgico
- Sindrome da distress respiratorio acuto
- Trombosi arteriosa o venosa
- Ustioni estese

Modificata da Rif 1.

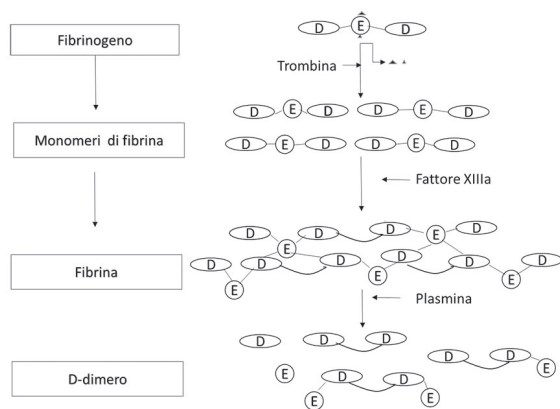


Figura 1
La formazione dei D-dimeri

Bounameaux, et al. (14) già nel 1991, riuscirono a dimostrare che, mentre la misura del DD da sola è di scarsa utilità nel confermare la diagnosi di embolia polmonare (EP) a causa della sua aspecificità, al contrario è molto utile nell'escluderla. Tale osservazione fu poi estesa anche alla trombosi venosa profonda (TVP) (15).

Il DD quindi è un marcatore fondamentale per la diagnosi di esclusione dei processi tromboembolici localizzati o sistemici. In particolare, viene utilizzato nell'ambito di alcuni algoritmi diagnostici accanto a score clinici, per la determinazione della probabilità di malattia pre-test (PPT), e alla diagnostica per immagini nella diagnosi di TVP ed EP, nella Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID), nelle trombosi retiniche. È stato anche proposto per la valutazione del rischio di recidiva tromboembolica, nella stratificazione del rischio nei pazienti con fibrillazione atriale, nella diagnostica della dissezione aortica e nel determinare l'ottimale durata della terapia anticoagulante in pazienti con TVP/EP, anche se il suo ruolo per queste indicazioni rimane ancora incerto (16).

LA GRAVIDANZA: UNO STATO PRO-TROMBOTICO

Classicamente la gravidanza rappresenta uno stato di ipercoagulabilità: la generazione di fibrina è aumentata, l'attività fibrinolitica è diminuita, i livelli dei fattori II, VII, VIII, IX, X, XII, von Willebrand sono aumentati, la proteina S è diminuita ed è comune una resistenza acquisita alla Proteina C attivata (17,18).

Questo stato trombofilico, dovuto prevalentemente a modificazioni ormonali, ha la finalità di proteggere la donna dal severo sanguinamento legato al parto (19) ma, al contempo, può esporre la donna ad un maggior rischio tromboembolico.

Infatti, se nei Paesi in via di sviluppo la principale causa di morte materna al momento del parto, o nell'immediato *post-partum*, è ancora l'emorragia, nei Paesi industrializzati la prima causa di morte materna è l'embolia polmonare (20).

Inoltre, nel terzo trimestre di gravidanza la compressione della vena cava inferiore e delle vene pelviche causata dall'utero ingrandito, porta ad una stasi venosa (la velocità del flusso venoso negli arti inferiori è ridotta del 50% per tornare poi ai valori normali circa 6 settimane dopo il parto) (21) che, aggiunta alla diminuita mobilità, contribuisce a determinare uno stato protrombotico.

Il rischio di sviluppare un evento tromboembolico è quindi aumentato nella donna in gravidanza di circa 2-4 volte rispetto alle donne di pari età non in gravidanza, ed aumenta ulteriormente in presenza di fattori di rischio (fattori trombofilici, un precedente episodio tromboembolico, ipertensione, obesità, familiarità). Anche la probabilità di sviluppare un fenomeno tromboembolico venoso (TEV) dopo il taglio cesareo aumenta (20,22).

La diagnosi di tromboembolismo venoso in gravidanza

La diagnosi di TVP ed EP, al di fuori della gravidanza, si basa sulla determinazione del DD in combinazione con

la PPT di TEV. Tale probabilità viene definita sulla base di alcuni score clinici (Wells per TVP e Wells e Ginevra per TVP e EP) (15-23). In base alla presenza di segni clinici, fattori di rischio e sintomi di TVP/EP e diagnosi alternative, la probabilità pre-test viene distinta in bassa, intermedia e alta: se la probabilità pre-test è alta, il DD è di limitata utilità (il valore predittivo del test è azzerato dall'elevata probabilità pre-test) e quindi il paziente va direttamente indirizzato all'approfondimento diagnostico strumentale senza dover eseguire la misura del DD.

Se invece la probabilità pre-test è bassa o intermedia, allora si procede alla determinazione del DD: se inferiore del valore decisionale (fisso o modificato in base all'età), la diagnosi di TVP/EP può essere esclusa, altrimenti si rimanda all'approfondimento diagnostico.

Le Linee Guida raccomandano comunque di utilizzare solo metodiche per la determinazione del DD ad elevata sensibilità (24) e per le quali il valore decisionale per l'esclusione del TEV sia stato determinato mediante studi clinici che includano pazienti con sospetto di TEV sui quali la diagnostica sia stata confermata/negata mediante immagini.

Durante la gravidanza però la diagnosi di TVE è più complicata: sintomi come edemi agli arti inferiori, tachicardia, tachipnea, dispnea, sono presenti anche nelle gravidanze normali e quindi la valutazione della probabilità pre-clinica della malattia utilizzata negli algoritmi diagnostici manca di sensibilità e specificità (25).

Inoltre, il DD aumenta parallelamente all'epoca gestazionale anche nelle gravidanze normali (26), riflettendo lo stato ipercoagulabile e può aumentare ulteriormente in presenza di condizioni come la preeclampsia (27).

In particolare, Kline, et al. evidenziano come il DD sia al di sotto del valore decisionale di 500 µg/L FEU, comunemente utilizzato nei vari algoritmi diagnostici, nel 50% delle donne nel primo trimestre di gravidanza, nel 22,6% delle donne nel secondo trimestre e in nessuna delle donne nell'ultimo trimestre (28).

Altri autori hanno cercato di definire dei valori decisionali specifici per la gravidanza anche in base all'epoca gestazionale (22), ma i valori proposti sono basati su studi poco numerosi e non validati in studi di gestione di pazienti con sospetto TEV (29).

Quindi, la maggior parte delle Linee Guida (30) raccomanda che tutte le gravide con sospetto TEV vengano sottoposte a tecniche di diagnostica per immagine (ultrasonografia doppler con manovra di compressione (CUS) per TVP e scintigrafia con ventilazione/perfusione (V/Q) o angiografia polmonare (CTPA - Computed Tomography Pulmonary Angiography) per EP.

Tuttavia, questa non sembra essere la soluzione ottimale in particolare per quel che riguarda la diagnosi di EP, poiché, proprio a causa di una sintomatologia clinica confondente, la prevalenza della malattia è bassa (2-7% *versus* 15-20% nelle donne non in gravidanza) e la diagnosi di EP viene confermata solo su in una minoranza dei casi portando quindi all'esecuzione di una gran quantità di esami che risulteranno negativi (31-32).

Sembra quindi auspicabile un algoritmo diagnostico

che possa guidare i clinici nel selezionare le pazienti da inviare all'accertamento diagnostico strumentale, anche per limitare l'esposizione alle radiazioni e/o all'utilizzo di mezzi di contrasto.

Recentemente, due importanti studi (33-34) hanno riconosciuto un potenziale ruolo per il DD nell'escludere la diagnosi di EP nelle gestanti con una probabilità bassa/media di embolia polmonare EP, determinata sulla base di due diversi score clinici.

Lo studio CT-PE Pregnancy (33) è basato su un algoritmo decisionale in cui la valutazione pre-test del rischio di EP è basata sui criteri di Ginevra modificati (Tabella 2), validati nel sospetto di EP in studi precedenti (35) in cui le gravide erano però escluse. Non tutti i criteri sono coerenti con lo stato delle gravide (ad esempio l'età >65 anni o i dati relativi alla frequenza cardiaca) e quindi lo stesso gruppo (36) ha poi modificato, in un lavoro successivo, tali criteri (Pregnancy-Adapted Geneve Score), che però devono ancora essere validati in uno studio prospettico (Tabella 2). Le gestanti con sospetta EP e probabilità bassa/intermedia eseguivano la determinazione del DD ultrasensibile e la negatività del test (valore decisionale fisso <500 µg/L FEU) escludeva la diagnosi di EP senza necessità di ricorrere a tecniche diagnostiche ulteriori. In caso invece di positività del DD, l'iter diagnostico proseguiva con Ecodoppler agli arti inferiori ed eventualmente (in caso di negatività di quest'ultimo) angiografia e, nei casi dubbi, scintigrafia polmonare (Figura 2).

In questo algoritmo quindi il ruolo del DD è quello di escludere la diagnosi di EP senza dover ricorrere ad

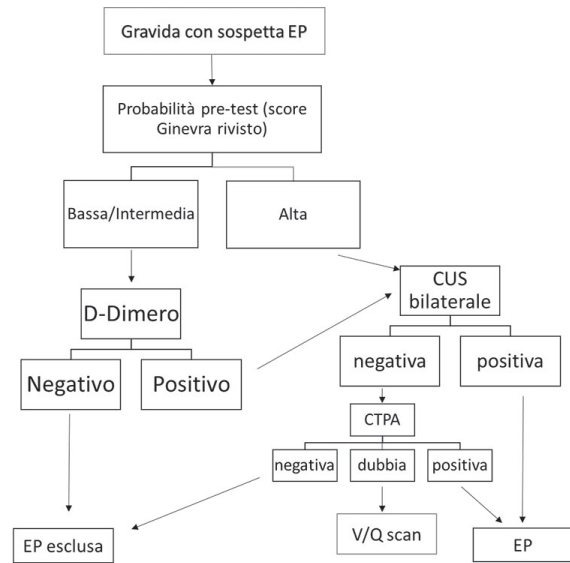


Figura 2

Algoritmo decisionale utilizzato nello studio CT-PE Pregnancy (33).

CTPA, angiografia polmonare computerizzata; CUS, ultrasonografia a compressione; EP, embolia polmonare; V/Q scan, scintigrafia di ventilazione/perfusione; valore decisionale per D-Dimero, 500µg/L FEU; Modificata da rif. 33.

Tabella 2

Score di Ginevra rivisto e Score di Ginevra adattato alla gravidanza (PAG score) per la definizione della probabilità clinica pre-test di Embolia Polmonare.

Score di Ginevra rivisto		PAG score	
Criteri	punteggio	Criteri	punteggio
Precedente TVP/EP	3	Precedente TVP/EP	3
Frequenza cardiaca 75-94 bpm	3	/	/
Frequenza cardiaca ≥95 bpm	5	Frequenza cardiaca > 110 bpm	5
Recente intervento chirurgico o frattura	2	Recente intervento chirurgico o frattura	2
Emottisi	2	Emottisi	2
Cancro in fase attiva	2	Cancro in fase attiva	
Dolore arto inferiore	3	Dolore arto inferiore	3
Edema arto inferiore e dolore alla palpazione profonda	4	Edema arto inferiore e dolore alla palpazione profonda	4
Età >65 anni	1	Età >40 anni	1
	totale		totale
Bassa probabilità di EP	0-3	Bassa probabilità di EP	0-1
Intermedia probabilità di EP	4-10	Intermedia probabilità di EP	2-6
Elevata probabilità di EP	≥11	Elevata probabilità di EP	≥7

TVP, Trombosi venosa profonda; EP, embolia polmonare; bpm, battiti al minuto. Modificato da rif. 35-36

altre indagini nelle pazienti definite a basso/intermedio rischio e con un DD <500 µg/L FEU. Le pazienti a rischio basso/intermedio erano 392 su 395 (99%), ma il DD, come atteso, è risultato negativo solo in 46 pazienti su 392 (11,7%). La percentuale di DD inferiore al valore decisionale diminuisce con l'aumento dell'epoca gestionale. Tra le pazienti con DD negativo non vi sono stati casi di EP nel monitoraggio a 3 mesi. Gli autori concludono che comunque almeno per il primo ed il secondo trimestre, il ruolo del DD rimane significativo e consente di evitare rispettivamente nel 25% delle donne nel primo trimestre e nell'11% nel secondo trimestre il ricorso a tecniche invasive (33).

Lo studio ARTEMIS (34) invece ha valutato la probabilità pre-test di EP sulla base dei tre criteri YEARS (segni di TVP, emottisi ed EP come diagnosi più probabile) derivati da uno studio prospettico ma che non comprendeva donne in gravidanza (37): un DD <500 µg/L FEU escludeva la diagnosi di EP anche in presenza dei criteri YEARS ed un DD <1 000 µg/L FEU escludeva la diagnosi in assenza dei criteri YEARS (con ecodoppler agli arti inferiori negativo) (Figura 3).

Questo algoritmo riconosce un ruolo più determinante al DD, perché alzando il valore decisionale a 1 000 µg/L FEU, le gravide che, in assenza dei criteri YEARS, possono evitare il ricorso alle tecniche più invasive sono, come atteso, più numerose (164 su 498): aggiungendo anche le gravide con i criteri YEARS ma il DD

<500 µg/L FEU, 195 gestanti su 498 (39%) hanno evitato l'angiografia polmonare. Tra le pazienti con DD al di sotto del valore decisionale, 1 ha sviluppato una TVP al monitoraggio (1/312; 0,32%) e le Linee Guida ISTH raccomandano che il rischio al monitoraggio a 3 mesi sia <2% per TVE (38).

Anche in questo studio l'efficacia dello screening era migliore nel primo trimestre, mentre diminuisce nel secondo e terzo trimestre: 65% delle pazienti hanno potuto evitare l'angiografia nel primo trimestre, 46% nel secondo e 32% nel terzo trimestre. Gli autori dello studio CT-PE Pregnancy (33) hanno ripreso l'algoritmo proposto da van Der Pol, et al. (34) e l'hanno applicato, in modo retrospettivo alla loro casistica precedente: l'adozione di un valore decisionale più elevato per il DD, nell'ambito dell'algoritmo già descritto, avrebbe consentito di escludere, in modo sicuro, la diagnosi di EP in 77 gravide su 371 (21%).

Le Linee Guida della European Society of Cardiology (ESC) pubblicate nel 2019 (39), in base ai risultati di questi due studi, riconoscono quindi il possibile ruolo del DD nell'escludere la diagnosi di EP nelle gravide a bassa/media PPT.

CONCLUSIONI

Il ruolo del DD nella diagnosi di EP nelle donne in gravidanza rimane controverso: recenti evidenze (33-34)

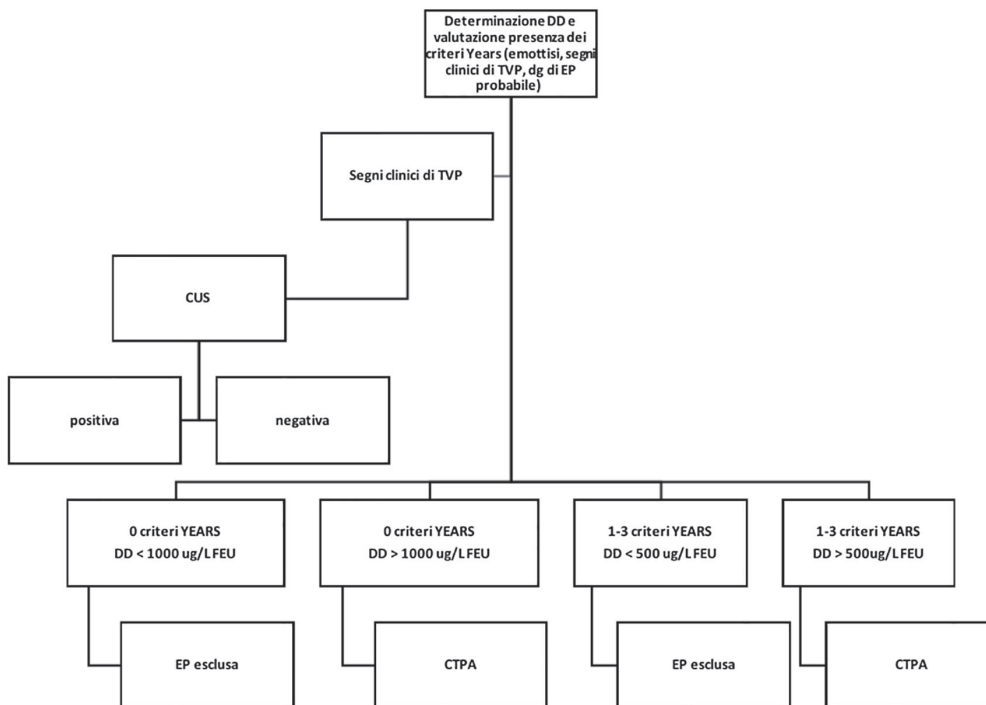


Figura 3

Algoritmo decisionale utilizzato nello studio ARTEMIS.

CTPA, angiografia polmonare computerizzata; CUS, ultrasonografia a compressione; EP, embolia polmonare; TVP, Trombosi Venosa Profonda. Modificata da Rif. 34

e metanalisi (31) indicano che il DD potenzialmente è in grado di escludere la diagnosi di embolia polmonare nelle gestanti a basso rischio, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza. Al contrario un DD negativo non può escludere la diagnosi di EP se la probabilità clinica è rilevante.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per derivare/validare score clinici specifici per le donne in gravidanza, per valutare nel modo più obiettivo possibile la probabilità pre-test di EP e per identificare il valore decisionale ottimale per il DD nei diversi trimestri di gravidanza.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

- Favresse J, Lippi G, Roy PM, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:548-77.
- Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;26;113:2878-87.
- Reber G, De Moerloose P. Standardization of D-Dimer testing. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FEW, ed. *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013:136-46.
- Lippi G, Cervellin G, Casagrande I, et al. D-dimer testing for suspected venous thromboembolism in the emergency department. Consensus document of AcEMC, CISMEL, SIBioC e SImeL. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:621-8.
- Lippi G, Morelli B, Tripodi A. Indagine sulla modalità di refertazione dell'esame D-dimero nei laboratori nazionali e indicazioni per una sua armonizzazione. *Biochim Clin* 2015;39:591-4.
- Lippi G, Tripodi A, Simundic AM, et al. International survey on D-dimer test reporting: a call for standardization. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:287-93.
- Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol* 2019;94:833-9.
- Secchiero S, Sciacovelli L, Plebani M. Modalità di refertazione del D-Dimero e prestazioni dei sistemi analitici: quali informazioni dal programma di Valutazione Esterna di Qualità del Centro di Ricerca Biomedica. *Biochim Clin* 2021;45:158-67.
- Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age-a narrative reviews. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:621-33.
- Linkins LA, Lapner ST. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hem* 2017;39:98-103.
- Douma RA, Tan M, Schutgens REG, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica* 2012;97:1507-13.
- Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE Study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
- Tripodi A. Il D-dimero nella pratica di laboratorio. *Biochim Clin* 2012;36:196-203
- Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, et al. Measurements of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991;337:196-200.
- Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:41-50.
- Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2411-20.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 359;19:2025-33
- Nichols KM, Henkin SH, Creager MA. Venous Thromboembolism Associated With Pregnancy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2128-41.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaql K, et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;81:532-7.
- James AH, Jamison MG, Branciazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factor and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311-5.
- Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:191-7.
- Sadeghi S, Golshani M, Safaeian B. New cut-off point for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy. *Blood Res* 2021;56:150-5.
- Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448-60.
- Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018;27;2:3226-56.
- Van der Pol LM, Mairuhu AT, Tromeur C et al. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. *Blood Rev* 2017;31:31-6.
- Hedengran KK, Andersen MR, Stender S et al. Large D-dimer Fluctuation in Normal Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study of 4,117 Samples from 714 Healthy Danish Women. *Obstet Gynecol Int* 2016;2016:3561675.
- Pinheiro Mde B, Junqueira DR, Coelho FF, et al. D-dimer in preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2012;414:166-70.
- Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005;51:825-9.
- Bourjelly G. D-dimer use in venous thromboembolic disease in pregnancy. *BJOG* 2015;122:401.
- Cohen SL, Feizullayeva C, McCandlish JA, et al. Comparison of international societal guidelines for the diagnosis of suspected pulmonary embolism during pregnancy. *Lancet Haematol* 2020;7:e247-e258.
- Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combescure C et al. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis *J Thromb Haemost* 2021;19:2454-67.
- Viau-Lapointe, Arsenault MP. New evidence in diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy. *Obstet Med* 2020;13:102-4.
- Righini M, Robert-Ebadi H, Elias, A et al. CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018;11:766-73.
- van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-adapted years algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019; 380:1139-49.
- Le Gal G, Righini M, Roy P-M, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the Revides Geneva Score. *Ann Intern Med* 2006;144:165.
- Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, et al. Assessing the clinical probability of pulmonary embolism during

pregnancy: The Pregnancy-Adapted Geneva (PAG) score. *J Thromb Haemost* 2021;19:3044-50.

37. Van Es J, Beenen LF, Doumas RA, et al. A simple decision rule including D-dimer to reduce the need for computed tomography scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2015;13:1428-35.
38. Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, et al. Subcommittee on predictive and diagnostic variables in thrombotic disease. Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;15:1040-3.
39. Konstantinides SC, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.