

D-ДИМЕР – ЛАБОРАТОРНИ АСПЕКТИ И КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Е. Дончева, И. Паскалева

Отделение по лабораторна диагностика, Национална кардиологична болница – София

D-DIMER – LABORATORY ASPECTS AND CLINICAL APPLICATION

E. Doncheva, I. Paskaleva

Department of Laboratory Diagnostic, National Heart Hospital – Sofia

Резюме. D-димер е краен продукт на плазминового разграждане на кръстосано-свързания фибрин и е маркер за активацията на коагулационната и фибринолитичната системи. В рутинната клинична практика се използва широко за изключване на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), за оценка на риска от рецидивиращи тромбози и определяне на оптималната продължителност на антикоагулантната терапия, за диагноза и мониториране на синдром на дисеминирана интравасална коагулация (ДИК). Аналитичните методи за измерване на D-димер се характеризират с висока чувствителност, но относително ниска специфичност, тъй като D-димер е повишен при редица физиологични и патологични състояния. Комбинацията от измерването на D-димер със скали за оценка на клиничната вероятност позволява безопасно отхвърляне на ВТЕ. С цел повишаване на диагностичната надеждност са предложени стратегии, които да повишат специфичността на D-димер. Прилагането на възрастово-коригиран и адаптиран към клиничната вероятност разграничителен праг за ВТЕ позволява отхвърляне на диагнозата при по-голям брой пациенти без да се налага извършване на допълнителни образни изследвания.

Ключови думи: D-димер, имунологични методи, венозен тромбоемболизъм

Адрес за кореспонденция: д-р Евелина Дончева, дм, Отделение по лабораторна диагностика, Национална кардиологична болница, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София, e-mail: evadoncheva@yahoo.com

Abstract. D-dimer is a terminal product of plasmin-mediated degradation of cross-linked fibrin and is a marker for the activation of both the coagulation and fibrinolytic systems. D-dimer is widely used in routine clinical practice to rule out venous thromboembolism (VTE), assess the risk of recurrent thrombosis, and determine the optimal duration of anticoagulant therapy, as well as for the diagnosis and monitoring of disseminated intravascular coagulation (DIC). The analytical methods for measuring D-dimer are high sensitive but relatively low specific, as D-dimer levels are elevated in several physiological and pathological conditions. The combination of D-dimer measurements with clinical probability scores allows for the safe exclusion of VTE. To improve diagnostic accuracy, several strategies have been proposed to increase the specificity of D-dimer testing. The application of age-adjusted and clinical probability adapted cutoff values for VTE allows VTE exclusion in a greater number of patients without the need for additional imaging studies.

Key words: D-dimer, immunological methods, venous thromboembolism

Address for correspondence: Evelina Doncheva, MD, PhD, Department of Laboratory Diagnostic, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa Str, BG – 1309 Sofia, e-mail: evadoncheva@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът D-димер е описан за първи път през 1970 г. и представлява хетерогенна смес от множество пептидни фрагменти, които се образуват в резултат на разграждане на кръстосано свързания фибрин в процеса на фибринолизата [1]. За формирането на D-димер е необходимо последователното действие на три ключови ензима – тромбин, активи-

INTRODUCTION

The term D-dimer was first described in 1970 and represents a heterogeneous mixture of various peptide fragments formed as a result of the degradation of cross-linked fibrin during fibrinolysis [1]. The generation of D-dimer requires the sequential action of three key enzymes – thrombin, activated factor XIII (FXIIIa),

рания фактор XIII (фXIIIa) и плазмин [2-4]. Разтворимият фибриноген се превръща във фибринови мономери под действието на образуваната в процеса на кръвосъсирване тромбин, който отцепва два малки фрагмента (фибринопептиди А и В) от E-домейна на фибриногена [4]. В резултат на алостерични промени в молекулата на фибриногена настъпва спонтанна полимеризация на фибриновите мономери посредством нековалентни водородни връзки [2]. Активираният от тромбин фXIIIa катализира образуване на напречни ковалентни връзки между външните D-домейни на два съседни фибринови мономера и стабилизира фибриновия съсирек [1, 3]. Под действие на тъканния плазминогенов активатор, който се освобождава от ендотелните клетки в резултат на съдова увреда, неактивният прекурсор плазминоген се превръща в плазмин – основния ензим на фибринолитичната система [4]. В резултат на медираната от плазмин протеолиза на кръстосано свързаните фибринови полимери се образува смес от фибрин-деградационни продукти (ФДП) с различна молекулна маса. Само разграждането на фибринови полимери, които са претърпели медирано от фXIIIa кръстосано свързване, ще доведе до образуване на фрагменти, съдържащи ковалентни връзки между два съседни D-домейна [2]. D-димер е специфичен ФДП, който предоставя уникален таргетен епитоп и се разпознава от антителата в търговските китове [5, 6]. Присъствието на D-димер в циркулацията е белег за едновременното активиране *in vivo* на коагулационната и фибринолитичната система и се явява индиректен маркер за тромботичната и последващата тромболитична активност [4]. Елиминира се чрез бъбречна екскреция и клетките на ретикулоендотелната система [2, 5]. Полуживотът му е 6-8 часа при нормална бъбречна функция и е значително по-дълъг в сравнение с други маркери на коагулационната система като протромбин фрагменти 1+2 (90-120 min), тромбин-антитромбин комплекс (10-45 min) и фибринопептиди А и В (3-5 min) [2]. Ниски нива на D-димер се откриват в кръвта на здрави индивиди, тъй като малки количества фибриноген се превръщат във фибрин при физиологични условия [1, 3]. Общото количество на образуваните D-димери зависи от масата на фибриновите отлагания (интра- и екстравазални), повърхностната фибринова площ, достъпна за действието на плазмина и интензитета на фибринолизата [3].

ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ

Първата генерация аналитични методи използват поликлонални антитела и са извършвани само в серум поради кръстосаната реактивност с фибриногена [7, 8]. Съвременните лабораторни методи се ба-

and plasmin [2-4]. Soluble fibrinogen is converted into fibrin monomers by thrombin, which is generated during blood coagulation; thrombin cleaves two small fragments (fibrinopeptides A and B) from the E-domain of fibrinogen [4]. Due to allosteric changes in the fibrinogen molecule, spontaneous polymerization of the fibrin monomers occurs through non-covalent hydrogen bonds [2]. FXIIIa, activated by thrombin catalyzes the formation of cross-linked covalent bonds between the external D-domains of two adjacent fibrin monomers, thereby stabilizing the fibrin clot [1, 3]. Under the action of tissue plasminogen activator, which is released from endothelial cells as a result of vascular injury, the inactive precursor plasminogen is converted into plasmin – the main enzyme of the fibrinolytic system [4]. As a result of plasmin-mediated proteolysis of cross-linked fibrin polymers, a mixture of fibrin degradation products (FDPs) with varying molecular masses is formed. Only the degradation of fibrin polymers that have undergone FXIIIa-mediated cross-linking leads to the formation of fragments containing covalent bonds between two adjacent D domains [2]. D-dimer is a specific FDP that provides a unique target epitope and is recognized by antibodies in commercial assay kits [5, 6]. The presence of D-dimer in the circulation reflects the simultaneous *in vivo* activation of both the coagulation and fibrinolytic systems and is an indirect marker for thrombotic and subsequent thrombolytic activity [4]. D-dimer is eliminated via renal excretion and by the cells of the reticuloendothelial system [2, 5]. The half-life is 6-8 hours in normal renal function, and is significantly longer compared to other markers of the coagulation system such as prothrombin fragments 1+2 (90-120 minutes), thrombin-antithrombin complex (10-45 minutes), and fibrinopeptides A and B (3-5 minutes) [2]. Low levels of D-dimer are detectable in healthy individuals, as small amounts of fibrinogen are converted into fibrin under physiological conditions [1, 3]. The total amount of D-dimers produced depends on the mass of fibrin deposits (both intravascular and extravascular), the fibrin surface area available for plasmin action, and the intensity of fibrinolysis [3].

LABORATORY METHODS

The first generation of analytical methods utilized polyclonal antibodies and were performed only in serum due to cross-reactivity with fibrinogen [7, 8]. Current laboratory methods are based on sever-

зират на няколко аналитични принципа. D-димерите се откриват и измерват количествено посредством моноклонални антитела, насочени към специфични за тях епитопи (табл. 1) [5]. При ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) методите имобилизирано антитяло свързва D-димер антигена. Добавянето на второ маркирано антитяло генерира колориметрична реакция, която се измерва количествено. Поради висока си чувствителност ELISA се приема за референтен метод, но тъй като не е автоматизиран и изисква време и технически умения, не е подходящ за рутинната практика [7, 9]. При ELFA методите (enzyme-linked immunofluorescence assay) детекцията на D-димер се основава на флуоресцентна реакция. Те предоставят чувствителност и специфичност съпоставими с ELISA, но с предимството, че са напълно автоматизирани и резултатът е готов в рамките на 30 min [3, 10, 11]. Латекс-усилената имунотурбидиметрия е автоматизиран и бърз анализ с подобна на ELISA чувствителност. Принципът се основава на промените в оптичната плътност, предизвикани от аглутинацията на латексови частици, покрити с високоспецифични за D-димер моноклонални антитела [1, 4]. При наличието му в изследваната проба настъпва промяна в абсорбцията, която се измерва фотометрично и е право пропорционална на количеството D-димер. CLIA методите (chemiluminescent enzyme immunoassays) демонстрират съпоставима с ELISA, ELFA и латекс-усилената турбидиметрия чувствителност. Магнитни частици, покрити с моноклонални антитела, специфични за D-димер, се фиксират с маркирано с изолуминол антитяло и генерираният светлинен сигнал е пропорционален на концентрацията на D-димер [3, 4].

al analytical principles. D-dimers are detected and quantitatively measured using monoclonal antibodies directed against their specific epitopes (Table 1) [5]. In ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) methods, an immobilized antibody binds the D-dimer antigen; the addition of a second labeled antibody generates a colorimetric reaction that is quantitatively measured. Due to its high sensitivity, ELISA is considered the reference method; however, because it is not automated and requires time and technical expertise, it is not suitable for routine practice [7, 9]. In ELFA (enzyme-linked immunofluorescence assay) methods, the detection of D-dimer is based on a fluorescent reaction; they provide sensitivity and specificity comparable to ELISA, but with the advantage of being fully automated and provide results within 30 min [3, 10, 11]. Latex-enhanced immunoturbidimetry is an automated and rapid analysis with sensitivity similar to that of ELISA. The principle is based on changes in optical density caused by the agglutination of latex particles coated with D-dimer-specific monoclonal antibodies. In the presence of D-dimer in the sample, a change in absorbance occurs, which is measured photometrically and is directly proportional to the amount of D-dimer [1, 4]. CLIA methods (chemiluminescent enzyme immunoassays) demonstrate sensitivity comparable to ELISA, ELFA, and latex-enhanced turbidimetry. Magnetic particles coated with D-dimer-specific monoclonal antibodies are bound by an isoluminol-labeled antibody, and the generated light signal is proportional to the concentration of D-dimer [3, 4].

Таблица 1. Характеристика на основните методи за определяне на D-димер [1]

Table 1. Characteristics of the main methods for D-dimer measurement [1]

Метод	ELISA	ELFA	Латекс-усилен имунотурбидиметрия	POC
Method	ELISA	ELFA	Latex-Enhanced Immunoturbidimetry	POC
Време за обработка	2-4 h	35 min	15 min	2-5 min
Turnaround time				
Чувствителност (95% CI), %	94 (86-97)	96 (89-98)	93 (89-95)	83 (67-93)
Sensitivity (95% CI), %				
Специфичност (95% CI), %	53 (38-68)	46 (31-61)	53 (46-61)	71 (57-82)
Specificity (95% CI), %				
Предимства	Висока чувствителност	Висока чувствителност Автоматизиран	Съпоставима с ELISA чувствителност Автоматизиран	Лесен за изпълнение; висока специфичност
Advantages	High sensitivity	High sensitivity; Automated	Comparable sensitivity to ELISA; Automated	Easy to perform; High specificity
Недостатъци	Умерена специфичност Трудоемък	Умерена специфичност	Умерена специфичност	Ниска чувствителност
Disadvantages	Moderate specificity	Labor-intensive; Moderate specificity	Moderate specificity	Low sensitivity

Използвани съкращения: // Abbreviations: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, ELFA – enzyme-linked immunofluorescence assay, POC – point of care

Аглутинацията на пълна кръв се основава на хибридни, биспецифични антитела със свързващи места както за антиген на D-димер, така и за антиген на еритроцитната мембрана; в присъствие на D-димер настъпва аглутинация на еритроцитите, която се отчита визуално [4, 7]. Тези методи са качествени или полуколичествени и резултатът се изразява като „отрицателен“ или „положителен“. В практиката намират приложение като „тест при леглото на болния“ – point of care (POC). Разработени са и редица количествени POC тестове с крайна точка на отчитане, основана на имунохроматография, флуоресценция или хемилуминесценция [3, 10]. POC тестовете са удобни за фамилните практики, резултатът е готов в рамките на минути, позволяват бърз скрининг за тромбоемболични заболявания и имат потенциал да облекчат спешните звена [10]. В обобщение, количествените методи се характеризират с по-висока чувствителност и отрицателна предсказваща стойност за тромбоза, в сравнение с качествените и полуколичествените методи. POC методите с пълна кръв са с относително по-висока специфичност и позволяват отхвърляне на VTE при по-голям брой пациенти, тяхната чувствителност обаче е по-ниска и не всички POC методи са одобрени за отхвърляне на VTE [3, 10].

ПРОБЛЕМИ ПРИ СТАНДАРТИЗАЦИЯТА НА ТЕСТОВЕТЕ ЗА D-ДИМЕР

Стандартизацията на лабораторните тестове за D-димер е предизвикателство по редица причини. Разработени са повече от 30 търговски кита с различна чувствителност и специфичност, които варират по отношение на таргетните епитопи на D-димер, принципа на улавяне и детекция, инструментариума и калибрационните стандарти [3, 12]. Липсва международен референтен материал, който да се използва като универсален стандарт за калибриране на анализите и директното сравнение на различните лабораторни методи не е възможно [2, 12]. Друг аспект в трудностите за стандартизация е изразяването на резултатите. В зависимост от използвания калибратор се съобщават две единици за маса. Фибриноген еквивалентната единица (FEU) сравнява масата на D-димер с тази на фибриногена, докато D-димер единицата (DDU) определя масата на изчисленото тегло на D-димер [10]. Въз основа на молекулните маси DDU (195 kDa) може да се конвертира във FEU (340 kDa) след корекция $\times 2$ [7]. Описани са поне 7 мерни единици – ng/mL, mg/L, g/L, g/mL, mg/dL, $\mu\text{g/mL}$ и $\mu\text{g/L}$ [8, 10]. Мерната единица, която се доближава най-много до Международната система SI, е $\mu\text{g/L}$ (или ng/mL) и се препоръчва от италиански консенсусен документ [13].

Whole blood agglutination is based on hybrid, bispecific antibodies with binding sites for both the D-dimer antigen and an erythrocyte membrane antigen; in the presence of D-dimer, agglutination of erythrocytes occurs, which is visually detected [4, 7]. These methods are qualitative or semi-quantitative, and the result is expressed as “negative” or “positive”. In practice, they are used as bedside tests or point-of-care (POC) assays. A number of quantitative POC tests have also been developed, with endpoint detection based on immunochromatography, fluorescence, or chemiluminescence [3, 10]. POC tests are convenient for family practices, provide results within minutes, allow rapid screening for thromboembolic diseases, and have the potential to reduce overcrowding in emergency departments [10]. In summary, quantitative methods are characterized by higher sensitivity and a higher negative predictive value for thrombosis compared to qualitative and semi-quantitative methods. Whole blood POC methods have relatively higher specificity and allow for the exclusion of VTE in a larger number of patients; however, their sensitivity is lower, and not all POC methods are approved for ruling out VTE [3, 10].

PROBLEMS IN THE STANDARDIZATION OF D-DIMER TESTS

The standardization of laboratory tests for D-dimer is challenging for several reasons. More than 30 commercial kits have been developed with varying sensitivity and specificity; these kits differ in the target epitopes of D-dimer, the capture and detection principles, instrumentation, and calibration standards [3, 12]. There is no international reference material available to serve as a universal standard for calibrating assays, making direct comparison among the different laboratory methods impossible [2, 12]. Another difficulty in standardization is related to the expression of the results. Depending on the calibrator used, two different mass units are reported. The fibrinogen equivalent unit (FEU) compares the mass of D-dimer to the mass of fibrinogen, whereas the D-dimer unit (DDU) represents the mass of the calculated D-dimer fragment [10]. Based on the molecular weights, DDU (195 kDa) can be converted to FEU (340 kDa) by applying a correction factor of 2 [7]. At least seven measurement units have been described: ng/mL, mg/L, g/L, g/mL, mg/dL, $\mu\text{g/mL}$, and $\mu\text{g/L}$ [8, 10]. The measurement unit that most closely aligns with the International System of Units (SI) is $\mu\text{g/L}$ (or ng/mL), and it is recommended by an Italian consensus document [13].

Поради факта, че D-димерите могат да бъдат установени в плазмата на здрави индивиди, е дефиниран разграничителен праг за всеки аналитичен метод, под който ВТЕ може да бъде отхвърлен с голяма безопасност. Представлява концентрацията D-димер, предоставяща най-добрата диагностична чувствителност (висока отрицателна предсказваща стойност) за ВТЕ, и е детерминиран в клинични проучвания при пациенти със suspekten ВТЕ, при които диагнозата се обективизира с образно изследване [10]. Разграничителният праг не е един и същ за различните аналитични методи. Най-често той е 500 ng/mL FEU, но съществуват и методи с по-нисък разграничителен праг между 200 и 300 ng/mL DDU [2, 4]. Резултатите за D-димер се интерпретират като положителни, когато измерените нива са съответно над предварително определения разграничителен праг. Според препоръките на Института за клинични и лабораторни стандарти методите за отхвърляне на ВТЕ трябва да предоставят чувствителност $\geq 98\%$ при доверителен интервал CI $\geq 95\%$ [14]. Клиницистите следва да са запознати със спецификите на конкретния тест, използван в локалната лаборатория [2].

ПРИЧИНИ ЗА ПОВИШЕН D-ДИМЕР

Редица състояния се асоциират с активиране на коагулационната система и формиране на съсирек, респективно с повишаване на D-димер, дори и при отсъствие на тромбоза [6, 9].

Физиологично повишение се наблюдава през бременността и пuerпериума, при лица в напреднала възраст, при тютюнопушене и др. [1, 4, 5, 12, 15]. При почти 80% от хоспитализираните пациенти D-димерите са увеличени, причините за повишението могат да се дължат на състояния, различни от ВТЕ и ДИК [3, 10, 16]. В кохорта от 813 пациенти, посетили спешно звено, при 148 от тях се установяват силно повишени нива на D-димер $> 5 \mu\text{g/mL}$ FEU [17]. Най-честите причини са сепсис (24.3%), малигнено заболяване (14.9%), травма (13.5%), ВТЕ (11.5%), мозъчносъдово събитие (11.5%), остра аортна дисекция (6.8%), цироза (6.8%). След хирургична процедура нивата на D-димер се повишават и достигат пик седмица по-късно, след което започват да намаляват с 5-10% дневно и се откриват един месец след това [10, 18]. В литературата са описани случаи, при които D-димер е негативен дори и при наличие на тромботично събитие (фалшиво отрицателни резултати). Могат да се дължат на аналитичен метод с ниска чувствителност, състояние на хипофибринолиза, при пациенти с дистална дълбока венозна тромбоза (ДВТ) или субсегментен белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) с нисък тромботичен товар, когато антикоагулантната терапия е вече стартирана и

Because D-dimers can be detected in the plasma of healthy individuals, a cutoff value is defined for each analytical method, below which VTE can be safely ruled out. This cutoff represents the concentration of D-dimer that provides the best diagnostic sensitivity (i.e., high negative predictive value) for VTE and is determined in clinical studies of patients with suspected VTE, in which the diagnosis is confirmed by imaging studies [10]. The cutoff value is not uniform across different analytical methods. Most commonly, it is 500 ng/mL FEU; however, there are methods with a lower cutoff between 200 and 300 ng/mL DDU [2, 4]. D-dimer results are interpreted as positive when the measured levels exceed the predetermined cutoff. According to the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute, methods for ruling out VTE should provide a sensitivity of $\geq 98\%$ with a confidence interval (CI) of $\geq 95\%$ [14]. Clinicians should be familiar with the specifics of the test used in their local laboratory [2].

CAUSES OF INCREASED D-DIMER

Several conditions are associated with the activation of the coagulation system and subsequent clot formation, leading to elevated D-dimer levels even in the absence of thrombosis [6, 9].

D-dimer levels may be elevated due to physiologic conditions such as pregnancy and puerperium, in elderly individuals, smoking, and in other situations [1, 4, 5, 12, 15]. In nearly 80% of hospitalized patients, D-dimer levels are increased; the causes of these elevations may be related to conditions other than VTE and DIC [3, 10, 16]. In a cohort of 813 patients presenting to the emergency department, 148 were found to have markedly elevated D-dimer levels ($> 5 \mu\text{g/mL}$ FEU) [17]. The most common causes were sepsis (24.3%), malignancy (14.9%), trauma (13.5%), VTE (11.5%), cerebrovascular events (11.5%), acute aortic dissection (6.8%), and cirrhosis (6.8%). After surgical procedures, D-dimer levels increase and reach a peak approximately one week later, then decrease by 5-10% per day, and can be detected even one month after surgery [10, 18]. Cases with negative D-dimer have been reported despite the presence of a thrombotic event (i.e., false-negative results). They may be due to an analytical method with low sensitivity, a state of hypofibrinolysis, distal deep vein thrombosis (DVT), or subsegmental pulmonary embolism (PE) with a low thrombotic burden, when anticoagulant therapy has already been initiated, or when the

когато изследването е извършено твърде рано или твърде късно спрямо клиничната изява на тромбозата [3, 10, 15]. Образуването на D-димер се потиска от всички антикоагулантни средства [19].

В имунологичните методи са описани аналитични интерференции поради присъствие в изследваната проба на полиреактивни антитела, автоантитела, ревматоиден фактор, познати като хетерофилни антитела, които водят до фалшиво положителни резултати [15, 20]. В табл. 2 са представени най-честите причини, водещи до повишение на D-димер.

measurement is performed too early or too late relative to the clinical manifestation of thrombosis [3, 10, 15]. The generation of D-dimer is suppressed by all anticoagulant agents [19].

In immunological methods, analytical interferences have been described due to the presence in the sample of polyreactive antibodies, autoantibodies, and rheumatoid factor – known as heterophilic antibodies – that can lead to false-positive results [15, 20]. In Table 2 we present the most common causes leading to D-dimer elevation.

Таблица 2. Състояния, асоциирани с повишение на D-димер (модифицирана по [6, 10, 15])

Table 2. Conditions associated with elevated D-dimer (modified from [6, 10, 15])

Патологични		Физиологични		Аналитични интерференции
Pathological		Physiological		Analytical Interferences
Венозни и артериални тромбози	Venous and arterial thromboses	Бременност и пуерпериум	Pregnancy and puerperium	Хетерофилни антитела Heterophilic antibodies
ДИК синдром	DIC	Напреднала възраст	Advanced age	
Неоплазми	Cancer	Етнос (афро-американци)	Ethnicity (African-Americans)	
Травма	Trauma	Тютюнопушене	Smoking	
Постоперативен период	Postoperative period			
Инсулт	Stroke			
Инфекции/сепсис	Infections/Sepsis			
Хронично възпаление	Chronic inflammation			
Аортна дисекция	Aortic dissection			
Инфаркт на миокарда	Myocardial infarction			
Предсърдно мъждене	Atrial fibrillation			
Бъбречни заболявания	Renal diseases			
Чернодробни заболявания	Liver diseases			
Тромболитична терапия	Thrombolytic therapy			

КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА D-ДИМЕР

В практиката D-димер намира основно приложение за диагноза и поведение при състояния, асоциирани с тромбоза, включително ВТЕ, оценка на риска от рецидивиращи тромбози, установяване на оптималната продължителност на вторичната профилактика с антикоагуланти след първи епизод на непровокиран ВТЕ, в диагнозата на остри аортни синдроми, диагноза и мониториране на пациенти с ДИК синдром [5, 10].

ВТЕ

В световен мащаб ВТЕ е третото по честота остро сърдечно-съдово заболяване след инфаркта на миокарда и мозъчния инсулт с годишна честота 1-2 на 1000 души [18, 21]. За да се увеличи ползата от измерване на D-димер при съмнение за ВТЕ, изследването се комбинира със скали за оценка на клиничната вероятност като част от диагностичен алгоритъм [1, 4, 15]. В последното десетилетие редица проучвания показваха, че специфичността на D-димер може да се повиши след прилагане на по-висок разграничителен праг за отхвърляне на ВТЕ при пациенти в напреднала възраст [22].

CLINICAL APPLICATION OF D-DIMER

In practice, D-dimer is primarily used for the diagnosis and management of conditions associated with thrombosis, including VTE, the assessment of the risk of recurrent thrombosis, determining the optimal duration of secondary prophylaxis with anticoagulants after a first episode of unprovoked VTE, the diagnosis of acute aortic syndromes, and the diagnosis and monitoring of patients with DIC syndrome [5, 10].

VTE

VTE is the third most common acute cardiovascular disease after myocardial infarction and stroke, with an annual incidence of 1–2 per 1,000 persons [18, 21]. To increase the utility of D-dimer measurement in suspected VTE, the D-dimer test is combined with clinical probability scores as part of a diagnostic algorithm [1, 4, 15]. In the last decade, several studies have shown that the specificity of D-dimer can be increased by applying a higher cutoff to rule out PE in elderly patients [22].

Въз основа на независими предиктори за заболяване, включващи белези, симптоми и рискови фактори, са разработени множество дву- и трестепенни модели за оценка на клиничната вероятност. Най-широко приложение имат Wells скала за БТЕ и ДВТ и Geneva скала за БТЕ (табл. 3 и 4) [23, 24]. Те са валидирани в серия от проучвания и често се прилагат в широкомащабни международни клинични изпитвания [21]. Докато Wells скалата е валидирана при амбулаторни и хоспитализирани пациенти, то Geneva скалата е валидирана само при амбулаторни пациенти [25]. В класическия диагностичен алгоритъм първата стъпка е оценката на клиничната вероятност за ВТЕ. При ниска до умерена клинична вероятност, се предприема изследване на D-димер и при резултат под предварително дефиниран разграничителен праг диагнозата се отхвър-

Based on independent predictors of disease, including signs, symptoms, and risk factors, numerous two- and three-tier models have been developed to assess clinical probability. The Wells score for PE and DVT and the Geneva score for PE are the most widely used (Tables 3 and 4) [23, 24]. These models have been validated in several studies and are often used in large-scale international clinical trials [21]. While the Wells score has been validated in both outpatient and hospitalized patients, the Geneva score has been validated only in outpatients [25]. In the classical diagnostic algorithm, the first step is the assessment of the clinical probability of VTE. In cases of low to moderate clinical probability a D-dimer assay is performed, and if the result is

Таблица 3. Двустепенна WELLS скала за оценка на клиничната вероятност за ДВТ [23]

Table 3. WELLS Score for DVT [23]

Критерии		Точки
Criteria		Score
<ul style="list-style-type: none"> Активно малигнено заболяване Парализа/пареза; скорошна имобилизация на долни крайници Постелен режим > 3 дни; голяма хирургична процедура в последните 12 седмици Локализирана чувствителност по протежение на дълбоките вени Оток на целия крак Оток на подбедрицата > 3 cm спрямо асимптоматичния крак Оток, ограничен до симптоматичния крак Колатерални повърхностни вени (неварикозни) Предходна ДВТ Наличие на алтернативна диагноза 	<ul style="list-style-type: none"> Active cancer Paralysis/paresis; recent immobilization of the lower extremities Bedridden for > 3 days or major surgery within the last 12 weeks Localized tenderness along the deep veins Entire leg swelling Calf swelling > 3 cm larger than a asymptomatic side Pitting edema confined to symptomatic leg Collateral superficial veins (non-varicose) Previous DVT Alternative diagnosis at least as likely as DVT 	1 1 1 1 1 1 1 1 1 -2
<ul style="list-style-type: none"> ДВТ е вероятна ДВТ е слабо вероятна 	<ul style="list-style-type: none"> DVT is likely DVT is unlikely 	≥ 2 ≤ 1

Таблица 4. Опростена Geneva скала за оценка на клиничната вероятност за БТЕ [24]

Table 4. Simplified Geneva Score for PE [24]

Клинична характеристика		Точки
Clinical Characteristic		Score
<ul style="list-style-type: none"> Предходен БТЕ или ДВТ 	<ul style="list-style-type: none"> Previous PE or DVT 	1
<ul style="list-style-type: none"> Сърдечна честота: <ul style="list-style-type: none"> 75-94 уд./min ≥ 95 уд./min 	<ul style="list-style-type: none"> Heart rate: <ul style="list-style-type: none"> 75-94 bpm ≥ 95 bpm 	1 2
<ul style="list-style-type: none"> Хирургия или фрактура в последния месец 	<ul style="list-style-type: none"> Surgery or fracture in the last month 	1
<ul style="list-style-type: none"> Хемоптиза 	<ul style="list-style-type: none"> Hemoptysis 	1
<ul style="list-style-type: none"> Активно малигнено заболяване 	<ul style="list-style-type: none"> Active malignancy 	1
<ul style="list-style-type: none"> Унилатерална болка на долен крайник 	<ul style="list-style-type: none"> Unilateral lower limb pain 	1
<ul style="list-style-type: none"> Унилатерален оток и болка на долен крайник при венозна палпация 	<ul style="list-style-type: none"> Unilateral swelling and pain on venous palpation of the lower limb 	1
<ul style="list-style-type: none"> Възраст над 65 г. 	<ul style="list-style-type: none"> Age over 65 years 	1
<ul style="list-style-type: none"> Ниска вероятност Умерена вероятност Висока вероятност 	<ul style="list-style-type: none"> Low probability: Moderate probability: High probability: 	< 2 2-4 > 5

ля [2, 3]. Положителният резултат изисква предприемане на образни изследвания за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата. Този подход намалява броя на извършените компютър-томографски пулмоангиографии (КТПА) и свързаните с тях рискове от алергични реакции, контрастна нефропатия и експозиция към йонизиращо лъчение, спестява време и намалява стойността на медицинската услуга [10]. При пациентите с висока клинична вероятност за ВТЕ директно се предприемат образни изследвания за потвърждаване на диагнозата. Измерването на D-димер не е от полза, тъй като много от рисковите фактори за ВТЕ водят до неспецифичното му повишение – онкологично заболяване, скоростна хирургична интервенция и др. [6]. В обобщение, тестът за D-димер е високочувствителен за остър ВТЕ и позволява бърз триаж на пациенти със съмнение за ВТЕ. Комбинацията на скала за оценка на клиничната вероятност и изследване на D-димер за отхвърляне на ВТЕ, без потвърждаващо образно изследване, се счита за надеждна и безопасна. Този подход е свързан с ниска честота на тромбоемболичните събития (под 1-2%) след тримесечно проследяване [26].

СТРАТЕГИИ ЗА ПОВИШАВАНЕ НА ДИАГНОСТИЧНАТА НАДЕЖДНОСТ НА D-ДИМЕР

Възрастово-коригиран разграничителен праг

Честотата на ВТЕ нараства с възрастта [10, 27]. Поради по-високите концентрации на фибриногена, намалената бъбречна елиминация, наличието на (окултни) малигнени заболявания, хроничен възпалителен процес, се увеличава и концентрацията на D-димер [6]. В резултат специфичността на D-димер за ВТЕ намалява. Данните показват, че специфичността варира в интервала 49-67% при лица под 50 год. и 0-18% при лица над 80 год. [3]. Следователно при пациенти в напреднала възраст нараства броят на фалшиво положителните резултати, съответно на това нараства и необходимостта от извършване на потвърждаващи образни изследвания [15]. Беше предложен възрастово-коригиран разграничителен праг при индивиди над 50 год., който се изчислява като възрастта в год. се умножи х 10. Така за лице на 70 год. той е 700 µg/L FEU вместо стандартния праг от 500 µg/L FEU [5, 10]. Този подход е валидиран в проспективното проучване ADJUST-PE при над 3000 пациенти със суспектен БТЕ, в което възрастово-коригиран разграничителен праг е комбиниран със скала за оценка на клиничната вероятност [22]. 3-месечната честота на тромбоемболичните събития при пациентите с отхвърлен БТЕ въз основа на стойности на D-димер над 500 µg/L, но по-ниски от възрастово-коригирания разграничителен

below the cutoff, the diagnosis is ruled out [2, 3]. A positive result requires imaging studies to confirm or exclude the diagnosis. This approach reduces the number of computer tomography pulmonary angiographies (CTPA) performed and minimizes the associated risks of allergic reactions, contrast-induced nephropathy, and exposure to ionizing radiation, while also saving time and reducing medical costs [10]. Patients with a high clinical probability proceed directly to imaging studies to confirm the diagnosis. When the clinical probability for VTE is high a D-dimer result is not helpful, since many of factors that increase the risk of VTE lead to a non-specific increase of D-dimer – cancer, recent surgery etc. [6]. In summary, the D-dimer test is highly sensitive for acute VTE and enables rapid triage of patients with suspected VTE. The combination of clinical probability score and D-dimer testing to rule out VTE, without confirmatory imaging studies, is considered reliable and safe. This approach is associated with a low rate of thromboembolic events (less than 1-2%) after 3-month follow-up [26].

STRATEGIES TO IMPROVE THE DIAGNOSTIC ACCURACY OF D-DIMER

Age-adjusted cutoff

The incidence of VTE increases with age [10, 27]. Due to higher level of fibrinogen, reduced renal elimination, the presence of (occult) malignancies, and chronic inflammatory state, D-dimer levels also increase [6]. Consequently, the specificity of D-dimer for VTE decreases. Data indicate that specificity ranges from 49-67% in individuals under 50 years to 0-18% in those over 80 years [3]. As a consequence, in elderly patients the number of false-positive results and the need for confirmatory imaging studies increases [15]. An age-adjusted cutoff has been proposed for individuals over 50 years, calculated by multiplying the age by years by 10. For example, for a 70-year-old person, the cutoff becomes 700 µg/L FEU instead of the standard 500 µg/L FEU [5, 10]. This approach was validated in the prospective ADJUST-PE study involving over 3,000 patients with suspected PE, in which the age-adjusted cutoff was combined with a clinical probability score [22]. The 3-month incidence of thromboembolic events in patients with PE ruled out based on D-dimer values above 500 µg/L but below the age-adjusted cutoff was 0.3% (95% CI, 0.1-1.7%).

праг, е 0.3% (95% CI, 0.1-1.7%). Прилагането на възрастово-коригиран разграничителен праг увеличава 5 пъти броя на пациентите, при които БТЕ може да бъде отхвърлен без допълнителни образни изследвания – от 6.4 на 30%. Проучването RELAX-PE потвърждава безопасното приложение на възрастово-коригирания разграничителен праг [28]. За 3-месечния период на наблюдение честотата на ВТЕ при пациенти, които са останали нетретирани след отхвърляне на БТЕ, е била 0.07% (95% CI, 0.01-0.40%) при тези със стойности на D-димер < 500 µg/L и 0.0% (95% CI, 0.0-1.41%) при тези със стойности на D-димер ≥ 500 µg/L, но < (възраст × 10) µg/L. В обобщение, възрастово-коригираният разграничителен праг позволява БТЕ да бъде отхвърлен безопасно при 40% от амбулаторните пациенти, без да се налага извършване на КТПА, като най-изразена е ползата при пациенти над 75 год. [29].

Адаптиран към клиничната вероятност разграничителен праг

Беше предложен разграничителен праг, адаптиран към предтестовата клинична вероятност с цел идентифициране на повече пациенти, при които образното изследване би могло да се избегне. Проучването YEARS валидира улеснен алгоритъм, който комбинира двустепенен разграничителен праг със скала за оценка на клиничната вероятност. Тя включва само три критерия: клинични белези за ДВТ, хемоптиза и БТЕ като най-вероятна диагноза [30]. Ако нито един от критериите не е налице, се прилага разграничителен праг 1000 µg/L FEU; при наличие на един или повече критерии се прилага стандартният разграничителен праг 500 µg/L FEU. Резултатите показваха абсолютна редукция с 14% в броя на извършените КТПА в сравнение с класическия подход, и тя е приложима за всички възрастови групи. Честотата на ВТЕ на 3-тия месец е 0.61% (95% CI, 0.3-0.96%).

Представените данни следва да подпомогнат клиницистите в намирането на деликатния баланс между риска от пропуснат БТЕ и извършване на ненужни КТПА. Доколкото очакваната честота на БТЕ не винаги е известна, тя може да окаже въздействие върху ефикасността и безопасността на диагностичните стратегии. Приема се, че възрастово-коригираният разграничителен праг е по-безопасен и е разумно да се прилага при подгрупи с очаквана честота над 15% и при такива с висок риск от БТЕ [29]. Последните насоки на Европейското дружество по кардиология (ESC) за диагноза и поведение при остър БТЕ препоръчват измерване на D-димер при пациенти с ниска до умерена клинична вероятност с високочувствителен имуноанализ и подкрепят приложение на възрастово-коригиран или адаптиран към клиничната вероятност разграничителен праг, макар и с по-ниска сила на доказателственост [31].

Using the age-adjusted cutoff increased the number of patients in whom PE could be safely ruled out without additional imaging by fivefold – from 6.4 to 30%. The RELAX-PE study confirmed the safe use of the age-adjusted cutoff [28]. Over a 3-month observation period, the incidence of VTE in patients who remained untreated after PE was ruled out was 0.07% (95% CI, 0.01-0.40%) in those with D-dimer values < 500 µg/L and 0.0% (95% CI, 0.0-1.41%) in those with D-dimer values ≥ 500 µg/L but < (age × 10) µg/L. In summary, the age-adjusted cutoff allows PE to be safely ruled out in 40% of outpatients without the need for CTPA, with the greatest benefit observed in patients over 75 years [29].

Clinical probability adapted cutoff

A cutoff adjusted to the pre-test clinical probability has been proposed with the goal of identifying more patients in whom imaging studies could be avoided. The YEARS study validated a simplified algorithm that combines a two-tier cutoff with a clinical probability score. This algorithm includes only three criteria: clinical signs of DVT, hemoptysis, and PE as the most likely diagnosis [30]. If none of the criteria are present, a cutoff of 1000 µg/L FEU is applied; if one or more criteria are present, the standard cutoff of 500 µg/L FEU is used. The results showed a 14% absolute reduction in the number of CTPA performed compared to the classical approach; the results are applicable across all age groups. The 3-month incidence of VTE was 0.61% (95% CI, 0.3-0.96%).

The data presented are intended to help clinicians strike the delicate balance between the risk of missing a PE and performing unnecessary CTPA. Since the expected incidence of PE is not always known, it can affect the efficacy and safety of diagnostic strategies. It is assumed that the age-adjusted cutoff is safer and should be applied in subgroups with an expected incidence above 15% and in those with a high risk of PE [29]. The latest guidelines from the European Society of Cardiology (ESC) for the diagnosis and management of acute PE recommend measuring D-dimer in patients with low to moderate clinical probability using a high-sensitivity immunoassay and support the use of an age-adjusted or clinical probability adapted cutoff, although with a lower level of evidence [31].

D-димер и бременност

Острият ВТЕ е водеща причина за майчина заболяемост и смъртност в развитите страни. Рискът от ВТЕ е 4-5 пъти по-висок по време на бременността и достига пик в постпарталния период [3]. Диагнозата на ВТЕ при бременни е сериозно клинично предизвикателство. Концентрацията на D-димер нараства успоредно с гестационната възраст и достига изходни стойности около 6 седмици след раждането [5, 15]. Клиничните симптоми на ВТЕ – тахикардия, оток на долните крайници и диспнея, се припокриват със симптомите, причинени от физиологичните промени през бременността [32]. КТПА е свързана с риск от експозиция на майката и плода към йонизиращо лъчение и контрастното вещество [15]. Отхвърлянето на ВТЕ въз основа на стойности на D-димер под разграничителния праг е възможно само при 10% от бременните с ниска до умерена клинична вероятност, този процент намалява до 4 в третия триместър [31]. През 2019 г. е публикувано проспективно мултицентрово проучване, оценяващо ефикасността на адаптиран за бременността YEARS алгоритъм [33]. ВТЕ е отхвърлен при липса на който и да е YEARS критерий и стойности на D-димер под 1000 µg/L FEU или при наличие на поне един YEARS критерий и стойности на D-димер под 500 µg/L FEU. При бременните с клинични белези на ДВТ е извършена компресионна ултрасонография на симптоматичния крак и при потвърдена диагноза е назначена антикоагулантна терапия без допълнителни образни изследвания. Ако ДВТ е отхвърлена, по-нататъшното поведение следва класическия YEARS алгоритъм. По време на 3-месечния период на наблюдение честотата на ДВТ е 0.21% (95% CI, 0.04-1.2%), не е потвърден нито един случай на ВТЕ. КТПА е избегната при 39% от бременните и най-съществена редукция е постигната през първия триместър – 65%, когато рискът от увреда на плода от йонизираща радиация е най-висок. Систематичен обзор и метаанализ оценява безопасността на D-димер за отхвърляне на остър ВТЕ при бременни. Резултатите показват 99.5% (95% CI, 95.0-100.0) чувствителност и 100% (95% CI, 99.19-100.0) отрицателна предсказваща стойност на D-димер при ниска до умерена клинична вероятност [34]. Според насоките на ESC измерване на D-димер в комбинация с модели за оценка на клиничната вероятност следва да се вземат в съображение за отхвърляне на ВТЕ при бременност и в постпарталния период [31].

D-димер и прогнозиране на риска от рецидивиращ ВТЕ

Систематичен обзор и метаанализ от 2019 г. при пациенти с първи епизод на непровокиран ВТЕ

D-dimer and pregnancy

Acute PE is a leading cause of maternal morbidity and mortality in developed countries; the VTE risk is 4-5 times higher during pregnancy and peaks in the postpartum period [3]. The diagnosis of VTE in pregnant women is a significant clinical challenge. D-dimer concentrations increase in parallel with gestational age and return to baseline levels around 6 weeks after delivery [5, 15]. The clinical symptoms of VTE – tachycardia, lower limb edema, and dyspnea – overlap with those caused by the physiological changes during pregnancy [32]. CTPA is associated with the risk of exposing both the mother and the fetus to ionizing radiation and contrast agents [15]. Ruling out PE based on D-dimer values below the cutoff is possible in only 10% of pregnant women with low to moderate clinical probability, and this percentage decreases to 4% in the third trimester [31]. In 2019, a prospective multicenter study was published evaluating the efficacy of a pregnancy-adapted YEARS algorithm [33]. In this algorithm, PE was ruled out in the absence of any YEARS criteria and with D-dimer values below 1000 µg/L FEU, or in the presence of at least one YEARS criterion and with D-dimer values below 500 µg/L FEU. In pregnant women with clinical signs of DVT, compression ultrasonography of the symptomatic leg was performed, and if DVT was confirmed, anticoagulant therapy was initiated without additional imaging studies. If DVT was ruled out, subsequent management followed the classical YEARS algorithm. During the 3-month observation period, the incidence of DVT was 0.21% (95% CI, 0.04-1.2%), and no cases of PE were confirmed. CTPA was avoided in 39% of pregnant women, with the greatest reduction achieved in the first trimester – 65%, when the risk of fetal injury from ionizing radiation is highest. A systematic review and meta-analysis assessing the safety of D-dimer for ruling out acute VTE in pregnancy showed a sensitivity of 99.5% (95% CI, 95.0-100.0) and a negative predictive value of 100% (95% CI, 99.19-100.0) in patients with low to moderate clinical probability [34]. According to ESC guidelines, D-dimer measurement in combination with clinical probability assessment models should be considered for ruling out PE during pregnancy and in the postpartum period [31].

D-dimer and prediction of recurrent VTE risk

A systematic review and meta-analysis from 2019 in patients with a first episode of unprovoked VTE

показа, че кумулативната честота за рецидивиращ VTE след преустановяване на антикоагулантната терапия е 16% на втората, 25% на петата и 36% на третата година [35]. Повишените нива на D-димер след преустановяване на антикоагулантната терапия са асоциирани с риск от рецидивиращ VTE [1, 3, 10, 15]. В проспективното проучване PROLONG пациентите с непровокиран VTE, лекувани най-малко 3 месеца с витамин К-антагонист (ВКА), при които се установяват повишени нива на D-димер един месец след спиране на терапията, са рандомизирани да възстановят или да преустановят терапията с ВКА [36]. Рецидив на VTE възниква при 15% от пациентите, преустановили приема на ВКА, и само при 2.9% от пациентите, продължили терапията с ВКА (HR 4.26; 95% CI 1.23-14.6; $p = 0.02$). Авторите заключават, че пациенти с повишен D-димер след преустановяване на антикоагулантната терапия, са кандидати за удължена тромбопрофилактика. 9-ото издание на насоките на Американското дружество на гръдните специалисти (ACCP), ревизирано през 2021 г., препоръчва 1 месец след спиране на антикоагулантната терапия да се изследва D-димер. При персистирани повишени стойности се обмисля продължителна вторична профилактика при пациенти с непровокиран VTE [37].

Проспективното мултицентрово проучване APIDULCIS оценява пациенти, които са приемали перорален антикоагулант най-малко 12 месеца след първи епизод на непровокиран VTE и при които D-димер е измерван серийно 15, 30 и 60 дни след спиране на антикоагуланта [38]. Делът на пациентите, лекувани с директен орален антикоагулант (ДОАК), е 91.3%. Пациентите с негативен D-димер остават без терапия с антикоагулант, а тези с повишен D-димер получават ниска доза апиксабан 2 x 2.5 mg дневно за 18 месеца. Значимо по-висок процент на нежелани събития – рецидивиращ VTE, кървене и смърт от VTE – се наблюдава в групата без антикоагулантна терапия (7.3%; 95% CI, 4.5-11.2) спрямо получаващите апиксабан (1.1%, 95% CI, 0.4-2.6). За разлика от PROLONG, това проучване не потвърждава ползата от измерването на D-димер за стратифициране на пациенти за удължена тромбопрофилактика. Тези резултати повдигнаха дискусия в каква степен видът на антикоагуланта може да повлияе стойностите на D-димер, постигнати по време на терапията. Tripodi и сътр. сравняват стойности на D-димера при пациенти на хронична терапия с ВКА и ДОАК [39]. Медианата на D-димера е значимо по-ниска при пациентите, лекувани с ВКА, в сравнение с пациентите, лекувани с ДОАК, и тази тенденция се запазва за всеки един от четирите медикамента – ривароксабан, дабигатран, апиксабан и едоксабан. Авторите допус-

showed that the cumulative incidence of recurrent VTE after discontinuation of anticoagulant therapy is 16% at 2 years, 25% at 5 years, and 36% at 3 years [35]. Elevated D-dimer levels after cessation of anticoagulant therapy are associated with an increased risk of recurrent VTE [1, 3, 10, 15]. In the prospective PROLONG study, patients with unprovoked VTE who had been treated for at least 3 months with a vitamin K antagonist (VKA) and in whom elevated D-dimer levels were found one month after stopping therapy were randomized to either resume or discontinue VKA therapy [36]. A recurrence of VTE occurred in 15% of patients who discontinued VKA therapy compared to only 2.9% of those who continued VKA (HR 4.26; 95% CI 1.23-14.6; $p = .02$). The authors concluded that patients with elevated D-dimer levels after stopping anticoagulant therapy are candidates for extended thromboprophylaxis. The 9th edition of the guidelines from the American College of Chest Physicians (ACCP), revised in 2021, recommends measuring D-dimer one month after cessation of anticoagulant therapy; if elevated values persist, extended secondary prophylaxis should be considered in patients with unprovoked VTE [37].

The prospective multicenter APIDULCIS study evaluated patients who had taken oral anticoagulants for at least 12 months after a first episode of unprovoked VTE, with serial D-dimer measurements at 15, 30, and 60 days after cessation of the anticoagulant [38]. The proportion of patients treated with a direct oral anticoagulant (DOAC) was 91.3%. Patients with a negative D-dimer remained off anticoagulant therapy, while those with elevated D-dimer received low-dose apixaban (2 x 2.5 mg daily) for 18 months. A significantly higher rate of adverse events (recurrent VTE, bleeding, and VTE-related death) was observed in the group without anticoagulant therapy (7.3%; 95% CI, 4.5-11.2) compared to those receiving apixaban (1.1%; 95% CI, 0.4-2.6). In contrast to PROLONG, this study did not confirm the benefit of D-dimer measurement for stratifying patients for extended thromboprophylaxis. These results have raised a discussion about the extent to which the type of anticoagulant may affect the D-dimer values achieved during therapy. Tripodi et al. compared D-dimer levels in patients on chronic therapy with VKAs and DOACs [39]. The median D-dimer was significantly lower in patients treated with VKAs compared to those treated with DOACs, and this trend persisted for each of the four medications – rivaroxaban, dabigatran, apixaban, and edoxaban. The authors suggested that the difference

кат, че разликата в нивата на D-димер между двете кохорти би могла да се дължи на различния механизъм на действие на двата вида антикоагуланти, тъй като ВКА инхибират повече от един фактор на кръвосъсирване [39]. Ретроспективен анализ показва сигнификантно по-високи нива на D-димер при 1716 пациенти с ВТЕ, приемащи ДОАК, в сравнение с контролна група от 402-ма пациенти, приемащи ВКА [40]. Разликата във възрастта, пола, индекса на телесното тегло и типа тромбоза между двете кохорти не е значима. От друга страна, подгрупов анализ на проучването RE-LY показва, че при пациенти с предсърдно мъждене варфаринът намалява нивото на D-димер с 44%, в сравнение с дабигатран, който понижава D-димер с 51% [41]. В обобщение, типът антикоагулант следва да се вземе в съображение при оценката на нивата на D-димер при пациенти с тромбоза. Необходими са по-мащабни проучвания, които да потвърдят тези наблюдения. Понастоящем D-димер е включен в няколко модела за прогнозиране на риска от рецидив на ВТЕ, като HERDOO2, DASH и Vienna [42, 43, 44]. Tosetto et al. разработват скала за оценка на риск – DASH (D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy), която представя годишния риск от рецидив по следния начин: повишен D-димер: 2 точки, възраст ≤ 50 години: 1 точка, мъжки пол: 1 точка, и прием на хормонална терапия (провокиран ВТЕ): -2 точки [43]. При прилагане на DASH скалата годишният риск от рецидив се изчислява на 3.1% при резултат ≤ 1 точка, 6.4% при 2 точки и 12.3% при ≥ 3 точки. На това основание авторите препоръчват избягване на дългосрочна антикоагулантна терапия при пациенти с резултат ≤ 1 точка, които съставляват почти половината от кохортата, включена в проучването. Моделите за оценка на риска от рецидив са препоръчани в ръководствата на Американското дружество по хематология и Европейското дружество по кардиология за поведение при ДВТ и БТЕ [25, 31].

D-димер и остра аортна дисекация

Острата аортна дисекация е тежко състояние с висока смъртност и ранната диагностика и лечение са от съществено значение. Беше показано, че стойностите на D-димер са повишени при остра аортна дисекация [3, 5, 10, 45]. Ретроспективен анализ установява медиана на D-димер 2455 ng/mL при пациенти с остра аортна дисекация срещу 385 ng/mL при тези с неспецифична гръдна болка ($p < 0.0001$) [45]. При прилагане на стандартния разграничителен праг 500 ng/mL, чувствителността на теста е 91.1%, а специфичността – 71.45%. Изводът на изследователите е, че D-димер е с висока чувствителност за остра аортна дисекация, но тя не е достатъчна за самостоятелно му използване за

in D-dimer levels between the two cohorts might be due to the different mechanisms of action of the two types of anticoagulants, as VKAs inhibit more than one coagulation factor [39]. A retrospective analysis showed significantly higher D-dimer levels in 1,716 patients with VTE receiving DOACs compared with a control group of 402 patients receiving VKAs [40]. The differences in age, sex, body mass index, and type of thrombosis between the two cohorts were not significant. In contrast, a subgroup analysis of the RE-LY study showed that in patients with atrial fibrillation, warfarin reduced the D-dimer level by 44%, compared with dabigatran, which reduced D-dimer by 51% [41]. In summary, the type of anticoagulant should be considered when evaluating D-dimer levels in patients with thrombosis. Larger studies are needed to confirm these observations. Currently, D-dimer is included in several models for predicting the risk of recurrent VTE, such as HERDOO2, DASH, and Vienna [42, 43, 44]. Tosetto et al. developed a risk assessment score – DASH (D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy) – which quantifies the annual risk of recurrence as follows: elevated D-dimer: 2 points, age ≤ 50 years: 1-point, male sex: 1 point, and use of hormonal therapy (provoked VTE): -2 points [43]. When applying the DASH score, the annual risk of recurrence is calculated at 3.1% for a score ≤ 1 , 6.4% for a score of 2, and 12.3% for a score ≥ 3 . On this basis, the authors recommend avoiding long-term anticoagulant therapy in patients with a score ≤ 1 , who constitute almost half of the cohort included in the study. The models for predicting recurrence risk are recommended in the guidelines of the American Society of Hematology and the European Society of Cardiology for the management of DVT and PE [25, 31].

D-dimer and acute aortic dissection

Acute aortic dissection is a severe condition with high mortality, and early diagnosis and treatment are essential. It has been shown that D-dimer values are elevated in acute aortic dissection [3, 5, 10, 45]. A retrospective analysis found that the median D-dimer levels were 2455 ng/mL in patients with acute aortic dissection compared to 385 ng/mL in those with nonspecific chest pain ($p < 0.0001$) [45]. Using the standard cutoff of 500 ng/mL, the sensitivity of the test is 91.1% and the specificity is 71.45%. The researchers concluded that D-dimer has high sensitivity for acute aortic dissection but is not high enough that D-dimer levels alone can be used in isolation to exclude acute aortic dissection. A large retrospec-

отхвърляне на диагнозата. Голямо ретроспективно проучване съобщава, че от 1319 пациенти с потвърдена диагноза остра аортна дисекация, при 1227 от тях стойностите на D-димер са над 500 ng/mL и чувствителността на теста е 0.93 [46]. Данните от метаанализ, включващ 16 клинични проучвания и повече от 1000 пациенти с остра аортна дисекация, показват 0.96 (95% CI 0.91-0.98) чувствителност на D-димер [47]. Според ръководството на ESC от 2024 г. за поведение при пациенти с периферни артериални заболявания и болести на аортата при съмнение за остра аортна дисекация се извършва оценка на клиничната вероятност въз основа на рисков модел – ADD-RS (Aortic Dissection Detection-Risk Score), включващ анамнеза със съпътстващи заболявания, характеристика на болката и физикални симптоми. Негативният D-димер в комбинация с инструментални изследвания отхвърля диагнозата при пациенти с ниска клинична вероятност [48].

D-димер и ДИК синдром

ДИК синдромът е животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с активиране на коагулацията с вътресъдова тромбинова генерация и отлагане на фибрин, консумация на фактори на съсирване и тромбоцити и риск от органна дисфункция и смърт [3, 4]. Ранната диагноза е от първостепенно значение за прилагане на подходящо лечение, чиято цел е да ограничи основната причина за ДИК – сепсис, неоплазма, травма, акушерски усложнения и др. [10, 18]. Поради високата чувствителност на D-димер, стойности в референтен интервал изключват ДИК. Все пак самостоятелно измерване на D-димер не е достатъчно за потвърждаване на диагнозата [5]. Настоящите насоки на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (ISTH) препоръчват валидиран модел за оценка, включващ протромбиново време, брой тромбоцити, фибриноген и D-димер, както и серийни измервания на D-димер за мониториране на еволюцията на ДИК, които да ръководят клиничното и терапевтичното поведение. В диагностичния алгоритъм, предложен от ISTH, стойности на D-димер над 3 µg/mL се приемат за умерено повишени – 2 точки, а стойности над 7 µg/mL се считат за силно повишени – 3 точки [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

D-димер е маркер на активиране на коагулацията и фибринолизата и е един от най-често назначаваните хемостазни тестове. Аналитичните методи се характеризират с висока чувствителност и умерена специфичност. Стандартизацията на лабораторните методи е затруднена поради липсата на сертифициран универсален калибрационен стандарт, начинът

ive study reported that among 1319 patients with a confirmed diagnosis of acute aortic dissection, 1227 had D-dimer values above 500 ng/mL, providing a sensitivity of 0.93 [46]. Data from a meta-analysis, including 16 clinical studies and over 1000 patients with acute aortic dissection, indicate a sensitivity of D-dimer of 0.96 (95% CI 0.91-0.98) [47]. According to the 2024 ESC guidelines for the management of patients with peripheral arterial and aortic diseases, when acute aortic dissection is suspected, the clinical probability is assessed using a risk model – ADD-RS (Aortic Dissection Detection Risk Score) – which includes the patient's medical history with comorbidities, pain characteristics, and physical signs. A negative D-dimer, in combination with instrumental studies, can exclude the diagnosis in patients with low clinical probability [48].

D-dimer and DIC syndrome

DIC syndrome is a life-threatening condition characterized by the activation of coagulation with intravascular thrombin generation and fibrin deposition, consumption of clotting factors and platelets, and a risk of organ dysfunction and death [3, 4]. Early diagnosis is crucial for the implementation of appropriate treatment aimed to eliminate the underlying cause of DIC – such as sepsis, malignancy, trauma, obstetric complications, etc. [10, 18]. Due to the high sensitivity of D-dimer, values within the reference range effectively rule out DIC. However, D-dimer measurement alone is insufficient to confirm the diagnosis [5]. Current guidelines from the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) recommend a validated assessment model that includes prothrombin time, platelet count, fibrinogen, and D-dimer, as well as serial D-dimer measurements to monitor the evolution of DIC, which should guide clinical and therapeutic management. In the diagnostic algorithm proposed by ISTH, D-dimer values above 3 µg/mL are considered moderately elevated (2 points), and values above 7 µg/mL are considered markedly elevated (3 points) [49].

CONCLUSION

D-dimer is a marker of coagulation and fibrinolysis activation and is one of the most frequently ordered hemostasis tests. The analytical methods demonstrate high sensitivity and low specificity. The standardization of laboratory methods is difficult because of the lack of a certified universal calibration

на съобщаване на резултатите и мерните единици също не са стандартизирани. В съвременните диагностични алгоритми за ВТЕ D-димерът е ключов компонент в комбинация с валидирани скали за оценка на клиничната вероятност. Стойности под предварително дефиниран разграничителен праг позволяват безопасно отхвърляне на ВТЕ при пациенти с ниска до умерена клинична вероятност. Положителният резултат изисква извършване на допълнителни образни изследвания за потвърждаване на диагнозата, поради широкия спектър от заболявания и състояния, които се характеризират с повишение на D-димер. Прилагане на възрастово-коригиран и адаптиран към клиничната вероятност разграничителен праг за отхвърляне на ВТЕ доведе до подобряване на клиничната полза от измерване на D-димер при пациенти в напреднала възраст и при лицата с ниска до умерена клинична вероятност. Изследването на D-димер е полезен инструмент в прогностичната оценка на риска от рецидивиращи тромбози, особено при пациенти с непровокиран ВТЕ, и подпомага дефинирането на оптималната продължителност на антикоагулантната терапия. При пациенти с остра аортна дисекция D-димер в комбинация с оценка на клиничните симптоми е част от диагностичния процес. През последните години са натрупани данни за безопасно прилагане на по-висок разграничителен праг на D-димер в комбинация с ниска клинична вероятност при бременни жени. Измерването на D-димер трябва да се извършва в определени клинични условия и има ограничена клинична полза при неподбрани амбулаторни пациенти.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография/References

- Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017;39 Suppl 1:98-103. doi:10.1111/ijlh.12665.
- Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019;94(7):833-839. doi:10.1002/ajh.25482.
- Wauthier L, Favresse J, Hardy M, et al. D-dimer testing: A narrative review. *Adv Clin Chem.* 2023;114:151-223. doi:10.1016/bs.acc.2023.02.006.
- Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, et al. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Lab Med.* 2016;47(2):90-102. doi:10.1093/labmed/lmw001.
- Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-2420. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.024.
- Innocenti F, Lazzari C, Ricci F, et al. D-Dimer Tests in the Emergency Department: Current Insights. *Open Access Emerg Med.* 2021;13:465-479. doi:10.2147/OAEM.S238696.
- Thachil J, Lippi G, Favalaro EJ. D-Dimer Testing: Laboratory Aspects and Current Issues. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:91-104. doi:10.1007/978-1-4939-7196-1_7.

standard, and the reporting methods and measurement units are not standardized. In current diagnostic algorithms for VTE, D-dimer is a key component when used in combination with validated clinical probability scoring systems. Values below a pre-defined cutoff allow for the safe exclusion of VTE in patients with low to moderate clinical probability. A positive result requires additional imaging studies to confirm the diagnosis, due to the wide range of diseases and conditions associated with elevated D-dimer. The use of an age-adjusted and clinical probability adapted cutoffs for ruling out VTE has led to improved clinical utility of D-dimer measurement in elderly patients and in those with low to moderate clinical probability. D-dimer testing is a useful tool in the prognostic assessment of the risk of recurrent thrombosis, particularly in patients with unprovoked VTE, and helps to define the optimal duration of anticoagulant therapy. In patients with acute aortic dissection, D-dimer, in combination with the evaluation of clinical symptoms, supports the diagnostic process. In recent years, data have accumulated supporting the safe use of a higher D-dimer cutoff in combination with low clinical probability in pregnant women. D-dimer measurement should be performed under specific clinical conditions and has limited clinical utility in unselected outpatients.

No conflict of interest was declared

- Olson JD, Cunningham MT, Higgins RA, et al. D-dimer: simple test, tough problems. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(8):1030-1038. doi:10.5858/arpa.2012-0296-CP.
- Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem.* 2011;57(9):1256-1262. doi:10.1373/clinchem.2011.166249.
- Favresse J, Lippi G, Roy PM, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(8):548-577. doi:10.1080/10408363.2018.1529734.
- Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113(13):2878-2887. doi:10.1182/blood-2008-06-165845.
- Selby R, Meijer P, Favalaro EJ. D-dimer diagnostics: can I use any D-dimer assay? Bridging the knowledge-to-action gap. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(1):102335. doi:10.1016/j.rpth.2024.102335.
- 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, and SIMeL. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(5):621-628. doi:10.1515/cclm-2013-0706.
- CLSI. Quantitative D-dimer for exclusion of venous thromboembolic disease. CLSI document H59-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2011.

15. Cosmi B, Legnani C, Libra A, et al. D-Dimers in diagnosis and prevention of venous thrombosis: recent advances and their practical implications. *Pol Arch Intern Med.* 2023;133(11):16604. doi:10.20452/pamw.16604.
16. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, et al. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med.* 2003;114(4):276-282. doi:10.1016/s0002-9343(02)01520-6.
17. Tang N., Pan, Y., Xu, C. et al. Characteristics of emergency patients with markedly elevated D-dimer levels. *Sci Rep* 10, 7784 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64853-0>.
18. Franchini M, Focosi D, Pezzo MP, et al. How we manage a high D-dimer. *Haematologica.* 2024;109(4):1035-1045. doi:10.3324/haematol.2023.283966.
19. Al-Khafaji RA, Schierbeck L. Deep Venous Thrombosis in a Patient with a Moderate Pretest Probability and a Negative D-Dimer Test: A Review of the Diagnostic Algorithms. *J Blood Med.* 2020;11:173-184. doi:10.2147/JBM.S244773.
20. Zilstorff DB, Hermann TS, Rasmussen C, et al. Interfering antibodies may contribute to elevated D-dimer: a case report. *J Med Case Rep.* 2024;18(1):473. doi:10.1186/s13256-024-04803-w.
21. Xiong W, Cheng Y, Zhao Y. Risk Scores in Venous Thromboembolism Guidelines of ESC, ACCP, and ASH: An Updated Review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30:10760296241263856. doi:10.1177/10760296241263856.
22. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study [published correction appears in *JAMA.* 2014 Apr 23-30;311(16):1694. doi:10.1001/jama.2014.2135.
23. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349(13):1227-1235. doi:10.1056/NEJMoa023153.
24. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2131-2136. doi:10.1001/archinte.168.19.2131.
25. 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;2(22):3226-3256. doi:10.1182/bloodadvances.2018024828.
26. Wauthier L, Favresse J, Hardy M, et al. D-dimer Testing in Pulmonary Embolism with a Focus on Potential Pitfalls: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11):2770. doi:10.3390/diagnostics12112770.
27. Palareti, G. The diagnostic procedure for subjects with suspected pulmonary embolism. A recent comparison among the recommendations available from the international guidelines. *Bleeding, Thrombosis and Vascular Biology.* 2024; 3(1):122. doi:10.4081/btvb.2024.122
28. Robert-Ebadi H, Robin P, Hugli O, et al. Impact of the Age-Adjusted D-Dimer Cutoff to Exclude Pulmonary Embolism: A Multinational Prospective Real-Life Study (the RELAX-PE Study). *Circulation.* 2021;143(18):1828-1830. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052780.
29. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Age-Adjusted and Clinical Probability Adapted D-Dimer Cutoffs to Rule Out Pulmonary Embolism: A Narrative Review of Clinical Trials. *J Clin Med.* 2024;13(12):3441. doi:10.3390/jcm13123441.
30. Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390(10091):289-297. doi:10.1016/S0140-6736(17)30885-1.
31. Konstantinides SV, 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). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
32. Varias D, Spanos M, Kokkinidis DG, et al. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2023;19:469-484. doi:10.2147/VHRM.S404537
33. 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(12):1139-1149. doi:10.1056/NEJMoa1813865.
34. 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(10):2454-2467. doi:10.1111/jth.15432.
35. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019;366:l4363. doi:10.1136/bmj.l4363.
36. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1780-1789. doi:10.1056/NEJMoa054444.
37. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160(6):e545-e608. doi:10.1016/j.chest.2021.07.055.
38. Palareti G, Poli D, Ageno W, et al. D-dimer and reduced-dose apixaban for extended treatment after unprovoked venous thromboembolism: the Apidulcis study. *Blood Adv.* 2022;6(23):6005-6015. doi:10.1182/bloodadvances.2022007973.
39. Tripodi A, Capecchi M, Scalabrino E, et al. D-dimer for patients on VKA vs DOAC: impact on the validity of D-dimer to make decision for extended anticoagulation. *Blood Adv.* 2024;8(14):3612-3614. doi:10.1182/bloodadvances.2024013193.
40. Reda S, Thiele Serra E, Müller J, et al. Increased Prevalence of Elevated D-Dimer Levels in Patients on Direct Oral Anticoagulants: Results of a Large Retrospective Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:830010. doi:10.3389/fcvm.2022.830010.
41. Siegbahn A, Oldgren J, Andersson U, et al. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thromb Haemost.* 2016;115(5):921-930. doi:10.1160/TH15-07-0529.
42. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008;179(5):417-426. doi:10.1503/cmaj.080493.
43. Tositto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1019-1025. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04735.
44. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010;121(14):1630-1636. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214.
45. Zitek T, Hashemi M, Zagroba S, et al. A Retrospective Analysis of Serum D-Dimer Levels for the Exclusion of Acute Aortic Dissection. *Open Access Emerg Med.* 2022;14:367-373. doi:10.2147/OAEM.S373335.
46. Carter JM, Tom RB, Sunesra R, et al. D-dimer as a Rule-Out for Aortic Dissection. *Cureus.* 2023;15(12):e50170. doi:10.7759/cureus.50170.
47. Yao J, Bai T, Yang B, et al. The diagnostic value of D-dimer in acute aortic dissection: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):343. doi:10.1186/s13019-021-01726-1.
48. Mazzolai L, Teixeira-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3538-3700. doi:10.1093/eurheartj/ehae179.
49. Suzuki K, Wada H, Imai H, et al. Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1442-1444.