



# D-Dimere

Dimitrios A. Tsakiris

Hämostase-/Hämatologielabor, Labormedizin, Universitätsspital Basel

## Beschreibung der Methode, Indikationen der Analyse

D-Dimere sind natürliche Abbauprodukte des vernetzten Fibrins (Abb. 1 ). Das Fibrin entsteht durch die Aktivierung der Plättchen sowie der plasmatischen Gerinnung und wird nachfolgend durch die Aktivierung der fibrinolytischen Mechanismen in Fibrinolyseprodukten aufgelöst.

Eine Vielfalt von Methoden wurde entwickelt, welche die quantitative Bestimmung der D-Dimere sowohl auf Gerinnungsautomaten im grossen Labor wie auch in der Praxis, im Rahmen der Präsenzdiagnostik ermöglichen (Tab. 1 ).


In der ambulanten Medizin wird die Bestimmung der D-Dimere bei Verdacht auf eine Lungenembolie (LE) und/oder eine tiefe Venenthrombose (TVT) eingesetzt. Ein negatives Resultat, d.h. unter dem Richtwert von 500 ng/ml, schliesst mit guter Sicherheit eine Thromboembolie aus, voraus-

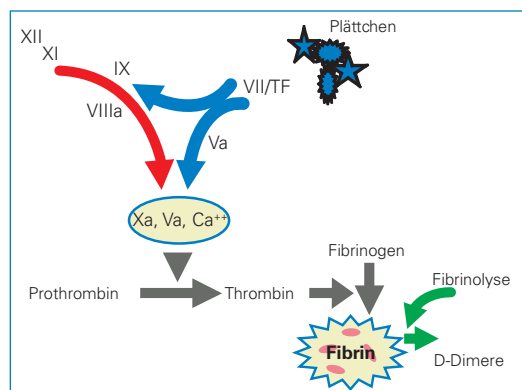
gesetzt, dass die Bestimmungsmethode für diesen Zweck in klinischen Studien validiert wurde [1]. In der stationären Medizin werden D-Dimere eher zur Bestätigung einer sekundären Fibrinolyse im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie (DIC, disseminierte intravasale Gerinnungsaktivierung) bestimmt. Gerade bei operierten oder bei bettlägerigen internistischen Patienten sowie bei solchen mit systemischen oder lokalen Infekten, Leberzirrhose, malignen Tumoren sind die D-Dimere nicht schlüssig, da sie oft positiv sein können ohne eine Thrombose im Hintergrund. Die D-Dimere steigen ebenfalls während einer normalen, komplikationsfreien Schwangerschaft physiologischerweise über den Normbereich an und können somit als Thromboseausschluss-Parameter nicht verwendet werden.

## Forderungen an die Präanalytik

Die Untersuchung wird in antikoaguliertem Plasma (Natrium-Citrat, 0,106 M oder 0,129 M) oder in heparinisiertem Vollblut durchgeführt. Es gelten die generellen Voraussetzungen der Blutentnahmen für die Gerinnungsteste. Eine sofortige Bestimmung ist nicht notwendig, da die D-Dimere in vitro im Röhrchen artifizell nicht so schnell entstehen können [2].

## Sensitivität und Spezifität

Eine Reihe von Testsystemen für die Bestimmung der D-Dimere ist auf dem Markt erhältlich (Tab. 1). Diese Methoden unterscheiden sich untereinander sowohl am Funktionsprinzip wie auch an den Eigenschaften des verwendeten monoklonalen Antikörpers zur Erfassung der löslichen D-Dimere. Diese Unterschiede resultieren in einer variablen Sensitivität und Spezifität bezüglich echt positiver oder negativer Resultate. Weitere Faktoren, welche die Sensitivität und Spezifität der Methode beeinflussen können, sind die Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs (ambulante vs. stationäre Patienten), das Alter (betagte Patienten mit höheren Normwerten) oder die klinische Vortestprobabilität für Thrombose. Mehrere einzelne Studien sowie Metaanalysen wurden zum Thema publiziert. Ein systematischer Übersichtsartikel hat kürzlich kumulative Daten aus 217 Studien über den Ausschluss einer TVT und aus 111 Studien über den Ausschluss einer LE analysiert (Tab. 2  [3]). Die Resultate bestätigten die Schlussfolgerung einzelner Studien, wonach die Immunfluoreszenz-Methode sowie



**Abbildung 1**

Schematische Darstellung der plasmatischen Gerinnung mit dem intrinsischen (roter Pfeil) und extrinsischen (blauer Pfeil) Aktivierungsweg sowie mit dem Einsatzpunkt der plasmatischen Fibrinolyse.

**Tabelle 1. Testsysteme für die D-Dimere-Bestimmung.**

### 1. Immunofluoreszenz Immunoassays (ELFA)

VIDAS®

### 2. ELISA-Methoden (Immunadsorptionsteste)

Mikroplatten-Immunoassays:  
Asserachrom®

Membran-Immunoassays:  
Nycocard®, Cardiac Reader, Instant IA®

### 3. Latex-Methoden

Quantitativ:  
Tinaquant®, STA-lia-test®, HemosIL®

### 4. Vollblut-Methoden

SimpliRed®, Simplify®

die Mikroplatten-ELISA-Methoden und die quantitativen Latex-Testsysteme bezüglich Sensitivität am besten abschneiden. Aufgrund dieser Erfahrung hat sich die D-Dimere-Bestimmung im Algorithmus der Diagnostik einer Thromboembolie fest verankert [4].

## Resultatausdruck

Die Resultate werden quantitativ ausgedrückt (w/v) in ng/ml oder µg/ml. Generell wurde ein Richtwert von 500 ng/ml als Grenze für ein erhöhtes Resultat definiert. Bei diesem Cut-off erreichen die meisten Testsysteme die höchstmögliche Sensitivität und Spezifität [3]. Bei einigen Testsystemen wurde dieser Cut-off-Wert herabgesetzt, um einen brauchbaren negativen prädiktiven Wert zu erreichen, dies aber auf Kosten der Ausschlusskapazität und somit der Wirtschaftlichkeit (häufiger positive Werte).

## Praktisches: Krankenkassenzulassung

In der Schweiz wurde die Analyse in die schweizerische Analysenliste der verrechenbaren Laborleistungen aufgenommen und wird von den

Qualitätskontrollzentren als Ringversuch für die externe Qualitätskontrolle angeboten. Sie gehört aber nicht in die Liste der Grundversorgungsanalysen, somit kann sie im gewöhnlichen Praxislabor als Präsenzdiagnostik praktisch nicht abgerechnet werden.

## Persönliche Wertung und Zusammenfassung durch den Autor

Die D-Dimere-Bestimmung hat sich als entscheidende Stufe im diagnostischen Algorithmus zum Ausschluss einer Thromboembolie längst etabliert [5]. Dieser Ausschluss ist mit einem relevanten ökonomischen Vorteil verbunden, da bei diesen Fällen keine weitere Spezialdiagnostik für den Nachweis einer Thrombose durchgeführt wird. Dies setzt voraus, dass das Testsystem eine hohe Sensitivität aufweist, die wirklich negativen von den wirklich positiven Resultaten unterscheiden kann und gleichzeitig spezifisch für Thrombose bleibt. Die Variabilität der Testsysteme und der Patientenkollektive fordert die Auswahl eines für den Ausschluss der Thromboembolie in grossen Studien validierten Testsystems. In der Regel erlauben die Immunofluoreszenz- und Mikroplatten-ELISA-Methoden sowie die quantitativen Latex-Methoden durch ihre hohe Sensitivität eine sichere Aussage (Tab. 2).

Für die Optimierung der Effizienz dieser Algorithmen wurde noch die Kombination der klinischen Vortestprobabilität für LE/TVT und der D-Dimere eingesetzt. Diese Optimierung ist besonders notwendig im Praxislabor, da die Methoden in der Präsenzdiagnostik (Membran-ELISA, Vollblut-Methoden) eine variable und tiefere Sensitivität bezüglich Ausschluss einer Thromboembolie aufweisen. Hier können weder die klinische Information und Untersuchung noch der Laborbefund allein mit Sicherheit eine LE/TVT ausschliessen. Es braucht eine D-Dimere-Methode mit akzeptabler, hoher Sensitivität (Tab. 2) kombiniert mit der klinischen Vortestprobabilität nach standardisierten Kriterien (Wells-Kriterien) [4], um mit Sicherheit eine Thromboembolie auszuschliessen und die weitere Spezialdiagnostik den Patienten zu ersparen [6, 7].

**Tabelle 2. Kumulative Sensitivität und Spezifität für verschiedene D-Dimere-Methoden, angegeben als Median und Range, modifiziert nach Di Nisio, et al. 2007 [3] und Dempfle CE, et al. 2006 [8].**

TVT: tiefe Beinvenenthrombose, LE: Lungenembolie, CI%: 95%-Vertrauensbereich.

Test (Anzahl Studien)	TVT Sensitivität	TVT Spezifität	LE Sensitivität	LE Spezifität
ELISA				
Asserachrom (24)	94 (83–98)	47 (29–65)	96 (80–99)	44 (21–69)
ELISA Membran				
Nycocard (23)	88 (68–96)	50 (31–68)	91 (64–98)	47 (23–72)
Cardiac Reader (1)	96 (CI%, 92–99)	61 (CI%, 55–67)	–	–
ELFA				
VIDAS (40)	96 (93–98)	44 (36–52)	97 (91–99)	41 (26–57)
Latex quantitativ				
Tinaquant (12)	92 (75–98)	53 (32–73)	94 (71–99)	50 (23–76)
STA-lia-Test (25)	94 (83–98)	46 (28–64)	96 (80–99)	43 (20–68)
Vollblut-Methode				
SimpliRed (40)	82 (59–93)	72 (56–84)	86 (43–97)	70 (44–87)

## Literatur

- Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT: D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem.* 2004;50(7):1136–47.
- Caliezi C, Reber G, Lammle B, de MP, Wuillemin WA: Agreement of D-dimer results measured by a rapid ELISA (VIDAS) before and after storage during 24h or transportation of the original whole blood samples. *Thromb Haemost.* 2000;83(1):177–8.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM: Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):296–04.
- Wells PS: Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 Suppl 1: 41–50.
- Bounameaux H, Perrier A: Diagnosis of pulmonary embolism: in transition. *Curr Opin Hematol.* 2006;13(5):344–50.

- Oudega R, Hoes AW, Toll DB, Moons KG: The value of clinical findings and D-dimer tests in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(7):673–77.
- Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tolibic T, Ireland B, Segal J, Bass E, Weiss KB, Green L, Owens DK: Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Fam Med.* 2007;5(1):57–62.
- Dempfle CE, Korte W, Schwab M, Zerback R, Huisman MV: Sensitivity and specificity of a quantitative point of care D-dimer assay using heparinized whole blood, in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2006;96(1):79–83.

## Korrespondenz:

PD Dr. med. Dimitrios A. Tsakiris  
Hämostase-/Hämatologielabor  
Labormedizin  
Universitätsspital Basel  
CH-4031 Basel  
dtsakiris@uhbs.ch