

Beinschmerzen und massiv erhöhter D-Dimer-Wert – klarer Fall einer tiefen Beinvenenthrombose?

Sabine Nann-Rütti^a, Michael Trummler^a, Emil Thürig^b, Walter A. Wuillemin^c

Die junge Frau

Eine 30-jährige Patientin konsultierte notfallmässig ihren Hausarzt wegen Schmerzen im rechten Unterschenkel. Weitere Symptome, insbesondere auch Dyspnoe oder Thoraxschmerzen, wurden verneint. Als Risikofaktor für ein venöses thromboembolisches Ereignis wies die Patientin eine Adipositas auf. Klinisch zeigte sich eine leichte Druckdolenz und Induration der medialen Wadenmuskulatur rechts, jedoch keine Schwellung und kein Wadendehnungsschmerz. In ihrer persönlichen Anamnese erlitt die Patientin bereits 9 Monate zuvor eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT), dies unter den Risikofaktoren östrogenhaltiger Ovulationshemmer und Stammvarikosis. Damals hatte sich eine Varikophlebitis der V. saphena parva in die Muskelvenen ausgebreitet. Therapeutisch wurde die Patientin über 3 Monate antikoaguliert.

Das Labor

Der Hausarzt macht bei Verdacht auf eine TVT eine D-Dimer-Bestimmung (STA[®]-Liatest[®], Roche). Diese zeigt einen massiv erhöhten Wert von >20 000 ng/ml (Cut-off für venöse Thromboembolien 500 ng/ml). Damit kann die Verdachtsdiagnose einer TVT nicht zurückgewiesen werden, und der Hausarzt veranlasst eine Duplexsonographie, welche keine Hinweise auf eine TVT ergab. Da der so stark erhöhte D-Dimer-Wert angesichts der sehr lokalisierten Symptomatik nicht plausibel erschien, wurde anderntags die D-Dimer-Untersuchung wiederholt. Es fand sich erneut ein deutlich erhöhter Wert von 16 800 ng/ml, in der Kontrolle in einem anderen Labor mit derselben Methode gar 19 100 ng/ml. Der Hausarzt erinnerte sich an eine Publikation über den positiv prädiktiven Wert hoher D-Dimer-Werte für Lungenembolien, so dass eine CT-Untersuchung des Thorax und, weil er auch an die Möglichkeit einer Tumorerkrankung dachte, des Abdomens veranlasst wurde. Es fanden sich keine Pathologien.

Die Verunsicherung

Nach wie vor war somit der deutlich erhöhte D-Dimer-Wert nicht erklärt. Sowohl klinisch wie auch in den weiter durchgeführten Laboruntersuchungen (normales Blutbild, CRP, Leber- und Nierenparameter, Gerinnungsstatus) ergaben sich keine Hinweise auf eine andere Ursache, wie z.B. eine disseminierte intravasale

Gerinnung oder eine Hyperfibrinolyse, beispielsweise im Rahmen eines Tumorleidens. Bei somit weiterhin nicht plausiblen D-Dimer-Wert und grosser Verunsicherung der Patientin sowie der beteiligten Ärzte wurde beschlossen, die D-Dimer-Bestimmung mit einer anderen Testmethode zu wiederholen. Mit dem VIDAS[®]-Test (bioMérieux) war der D-Dimer-Wert aus der gleichen Blutprobe dann mit 292 ng/ml unter dem Cut-off für eine venöse Thromboembolie. Eine retrospektive Analyse der D-Dimer-Resultate bei der 9 Monate zuvor stattgehabten TVT ergab, dass bereits damals bei einem relativ lokalisierten thromboembolischen Ereignis mit dem STA[®]-Liatest[®] (Roche) ein D-Dimer-Wert von 10 000 ng/ml gemessen wurde.

Kommentar

D-Dimere entstehen als Abbauprodukte bei der Degradation der Fibrin-Polymere durch Plasmin. Sie enthalten mindestens zwei D-Domänen, welche von Fibrinmolekülen stammen. Die Messung der D-Dimere wurde Ende der 1980er Jahre in der Diagnostik von TVT und Lungenembolien eingeführt [1] und hat sich im Verlaufe zu einem unverzichtbaren diagnostischen Tool für den Ausschluss von venösen thromboembolischen Ereignissen etabliert. Das Prinzip der Tests beruht darauf, dass monoklonale Antikörper an Epitope auf den D-Dimer-Fragmenten binden, jedoch nicht an Epitope auf Fibrinogen oder Fibrin-Monomeren. Es gibt verschiedene Testmethoden. Als Goldstandard gilt die ELISA-Methode, welche jedoch nicht für die Notfallroutine geeignet ist. Als weitere Testmethoden, welche eine gute Sensitivität aufweisen, was für einen Screening-Test zum Ausschluss eines Krankheitsereignisses wichtig ist, stehen der Immunofluoreszenz Immunoassay (Kombination von ELISA mit anschliessender Fluoreszenzmessung, z.B. VIDAS[®]-Test, bioMérieux [2]) sowie quantitative Latex-Methoden wie HaemosIL, STA[®]-Liatest[®] [3] und TinaQuant (alle Roche) und Innovance (Siemens) zur Verfügung. Andere Testmethoden wie Vollbluttests und semiquantitative Latex-Methoden sind weniger sensitiv und eignen sich somit nicht zum Ausschluss von venösen Thromboembolien. Im Gegensatz zur hohen Sensitivität mit entsprechend hohem negativ

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

^a Labor Bioanalytica AG, Luzern

^b Allgemeinmedizinische Praxis, Nebikon

^c Abteilung für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Luzerner Kantonsspital, Luzern, und Universität Bern

Tabelle 1. D-Dimer-Messungen aus der gleichen Probe mit verschiedenen D-Dimer-Testsystemen.

Test (Methode)	Resultat in ng/ml
STA®-Liatest® (Latex quantitativ)	16 800
VIDAS® (Immunofluoreszenz-Immunoassay)	292
HemosIL D-Dimer HS (Latex quantitativ)	18 710
Innovance D-Dimer (Latex-Immunoturbidometrie)	600
TinaQuant (Latex quantitativ)	2 730

prädiktivem Wert weisen die D-Dimer-Tests eine schlechte Spezifität auf. Werte über dem Cut-off ohne venöse Thromboembolie finden sich bei älteren Patienten, in Situationen mit erhöhter Gerinnungsaktivität, wie z.B. bei Patienten mit Malignom, schwangeren und postpartalen Frauen, postoperativ, bei Sepsis sowie natürlich bei disseminierter intravasaler Gerinnung mit typischerweise sehr stark erhöhten D-Dimer-Werten.

Wenn eine Diskrepanz zwischen Klinik und Höhe des D-Dimer-Wertes besteht, muss nach Ausschluss einer TVT oder einer Lungenembolie differentialdiagnostisch auch an testbedingte Ursachen für die Erhöhung des D-Dimers gedacht werden. Die verschiedenen Testmethoden weisen Unterschiede in ihrer Reaktivität gegen hoch- oder niedermolekulare Fibrinderivate auf. Deshalb konnte bisher leider keine Standardisierung der Tests erreicht werden, da die Tests nicht direkt vergleichbar sind. Auch mathematische Modelle, um die Tests zu harmonisieren und somit vergleichbar zu machen, haben sich bisher nicht durchsetzen können [1, 4]. Was die Latex-Methoden betrifft, können insbesondere bei Vorhandensein von Rheumafaktoren falsch positive Resultate auftreten. Auch Anti-Maus-Antikörper oder Antikörper gegen Rinderalbumin führen zu falsch hohen Resultaten, denn im Testreagens sind einerseits Rinderalbumin als Stabilisator sowie andererseits Mäuse-Antikörper gegen humanes D-Dimer enthalten. So kann postuliert werden, dass

beim obengenannten Fallbeispiel einer dieser Mechanismen eine Rolle spielte. Es wurden in der Folge neben der obengenannten Kontrolle mittels Immunofluoreszenz-Methode diverse andere Tests beigezogen, um den initialen, mittels einer Latex-Methode gemessenen D-Dimer-Wert zu überprüfen (Tab. 1 ↩). Dabei fiel auf, dass mit allen anderen D-Dimer-Tests, welche auf der Latex-Agglutinin-Methode beruhen, ebenfalls meist deutlich erhöhte Werte gemessen wurden, was unsere Vermutung bestätigt.

Schlussfolgerung

Bei einem D-Dimer-Wert, welcher überhaupt nicht plausibel erscheint, lohnt es sich, nach Ausschluss einer venösen Thromboembolie den Test mit einer alternativen Methode zu wiederholen, bevor eine teure weitere Diagnostik betrieben wird, die den Patienten auch verunsichern kann.

Korrespondenz:

Dr. med. Sabine Nann-Rütti
Labor Bioanalytica AG
St. Anna-Strasse 36
CH-6000 Luzern
s.nann@bioanalytica.ch

Literatur

- 1 Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1059–71.
- 2 Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):886–92.
- 3 Ghanima W, Abdelnoor M, Mowinckel MC, Sandset PM. The performance of STA-Liatest D-dimer assay in out-patients with suspected pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 2005;132(2):210–5.
- 4 Meijer P, Haverkate F, Kluft C, de Moerloose P, Verbruggen B, Spannagl M. A model for the harmonisation of test results of different quantitative D-dimer methods. *Thromb Haemost.* 2006;95(3):567–72.