

# National guideline til aldersjusteret cut-off for fibrin D-dimerværdi ved diagnostik af venetrombose

Mads Nybo<sup>1,2</sup> & Anne-Mette Hvas<sup>3</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital  
 2) Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase  
 3) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
 2018;180:V10170751

Diagnostik af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) er som vist i **Figur 1** baseret på en trinvis strategi, der indebærer en klinisk risikovurdering af den såkaldte prætest sandsynlighed (PTS) ved hjælp af f.eks. Wells score [5, 6], et fibrin D-dimeranalyseresultat og ved behov en kompressions-UL-undersøgelse [7]. De tekniske muligheder for at inkludere eller udelukke en DVT afhænger dog af trombosens placering, da UL-undersøgelse af de distale vener er mere operatøraftængig og mindre følsom end den proximale veneundersøgelse [8], hvilket man skal tage med i betragtning. Vi vil her udelukkende fokusere på anbefaling vedrørende udredning af trombosemistanke ved brug af PTS-score og *cut-off* for fibrin D-dimerværdi.

## Hovedbudskaber

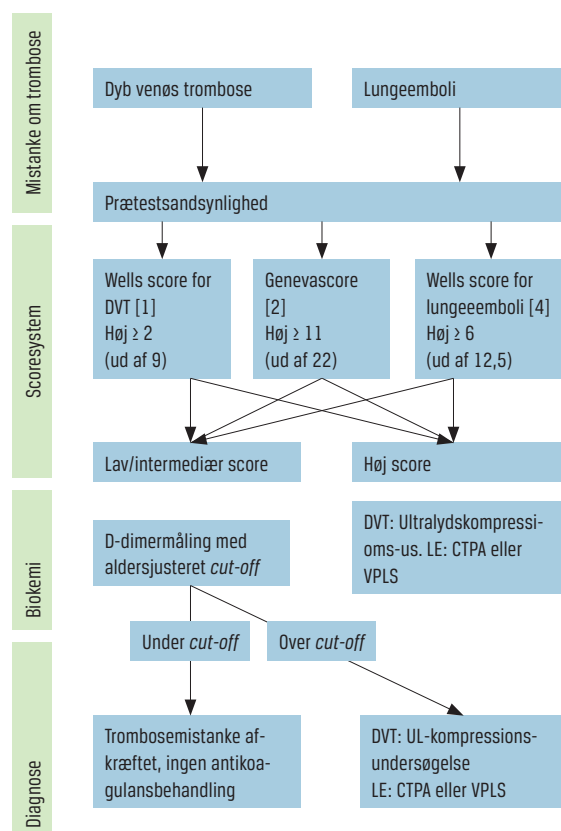
- ▶ Fibrin D-dimerværdien stiger med alderen.
- ▶ Aldersjusteret *cut-off* for fibrin D-dimerværdi for personer over 50 år anbefales implementeret nationalt.
- ▶ Brug af aldersjusteret *cut-off* for fibrin D-dimerværdi forventes at nedbringe antallet af falsk positive fund, dvs. fund af forhøjet fibrin D-dimerværdi uden samtidig trombose.

Alle internationale anbefalinger indeholder brug af en klinisk PTS-score [5, 6]. Generelt er beregning af PTS-scoren en veletableret procedure, som anvendes til at sikre, at måling af fibrin D-dimerniveau kun anvendes, når det er klinisk relevant; brugen af PTS er en praktisk og billig tilgang, som understøtter den del af den kliniske beslutningstagning, der ikke er afhængig af et laboratorieresultat. Da mange kliniske arbejds-gange er udfordrede med hensyn til kapacitet og hurtige patientforløb, er det vigtigt at understrege det fortsatte behov for brug af en PTS-score, idet man kan frygte, at et tidskrævende trin som dette »miniinterview« går tabt i den daglige klinik. Endvidere har mange etableret et patientforløb med en sygeplejerske, som ud fra en foruddefineret algoritme rekvirerer blodprøver, før patienten bliver tilset af en læge. Fibrin D-dimerværdien kan derfor risikere at blive fortolket, uden at lægen faktisk kender PTS-scoren. Som det ses i Figur 1, er der, afhængig af trombosens placering, flere mulige PTS-scoringer, hvor man opererer med forskellige pointgivning. Det er derfor essentielt, at man træffer beslutning om, hvilken PTS-score der benyttes på et givent hospital. Der er flere forskellige hyppigt benyttede scoringssystemer (f.eks. Wells [1], Geneva [2] og YEARS [9]), men generelt anbefales brug af Wells score.

Anvendelsen af måling af niveauet af fibrin D-dimer, som er et nedbrydningsprodukt af stabiliseret fibrin, er baseret på et væld af veletablerede undersøgelser. Disse viser, at en fibrin D-dimerværdi under 0,5 mg/l fibrinogenækvivalente enheder (FEU) har en meget høj negativ prædiktiv værdi ved udelukkelse af en venøs trombose [10]. Det er imidlertid essentielt først

**FIGUR 1**

Det anbefalede forløb for udredning ved mistanke om venetrombose. Forløbet bør altid starte med en klinisk vurdering, hvortil en prætest sandsynlighed beregnes vha. en klinisk score (Wells DVT-score [1], Geneva score [2] eller Wells score for lungeemboli (LE) [3]). Afhængig af den opnåede score fortsættes med enten måling af fibrin D-dimerværdi eller undersøgelse med UL-kompression for dyb venetrombose (DVT) og computertomografisk pulmonal angiografi (CTPA) eller ventilationsperfusionslunge-scintigrafi (VPLS) for LE.



at vurdere PTS, da en negativ fibrin D-dimertest kun bør anvendes til patienter med lav/intermediær PTS [8]. Det er vigtigt at være opmærksom på, at den positive prædiktive værdi for fibrin D-dimerværdi er lav [11], da en værdi over 0,5 mg/l FEU kan ses ved mange forskellige tilstande, bl.a. graviditet, inflammation, kræft og stigende alder. Netop på grund af sidstnævnte er brug af aldersjusterede *cut-off*-værdier for fibrin D-dimeranalysen blevet foreslået til patienter over 50 år [12]. Resultaterne af flere undersøgelser har på det seneste indikeret, at en aldersjusteret fibrin D-dimer-*cut-off*-værdi giver en højere klinisk specificitet, hvilket resulterer i en væsentligt forbedret anvendelighed [13-15]. På det seneste har man i et Cochranereview [15], en metaanalyse [17] og en række internationale kliniske retningslinjer (f.eks. fra the European Society of Cardiology [18] og American College of Physicians [19]) anbefalet brug af en aldersjusteret fibrin D-dimer-*cut-off*-værdi i forbindelse med udredning for LE. Da en identisk diagnostisk strategi for udredning af LE og DVT er vigtig for at undgå forvirring og dermed forbedre patientsikkerheden, bør *cut-off* for fibrin D-dimerniveau være identisk ved begge lidelser. En nyligt publiceret systematisk litteraturundersøgelse har vist, at brug af aldersjusteret fibrin D-dimer-*cut-off*-værdi hos patienter over 50 år til udelukkelse af DVT er lige så sikker som anvendelse af en standard fibrin D-dimer-*cut-off*-værdi på 0,5 mg/l FEU [3]. Undersøgelserne indikerer endvidere, at brug af en aldersdifferenteret fibrin D-dimer-*cut-off*-værdi vil mindske antallet af patienter, som fejlagtigt viderehenvises til UL-undersøgelse. Dette vil også reducere omfanget af unødvendig, midlertidig antikoagulationsbehandling.

## KONKLUSION

Den anbefalede (og mest anvendte) justering af fibrin D-dimer-*cut-off*-værdi er den formel, der oprindeligt blev foreslået af Douma et al [12], nemlig (patientens alder  $\times$  10) mikrog/l, hvilket svarer til (patientens alder/100) mg/l. Da den foreliggende litteratur kun omfatter personer op til 80-årsalderen, er der ingen sikker evidens for, at *cut-off*-værdierne fortsat stiger efter denne alder. Endvidere vil det lette den umiddelbare tolkning, hvis man i stedet for en reelt løbende alders-*cut-off*-værdi benytter *cut-off*-værdier, der er relateret til tiårsintervaller. På vegne af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase anbefaler vi derfor, at de aldersjusterede *cut-off*-værdier, der er angivet i **Tabel 1**, anvendes fremover.

**TABEL 1**

Anbefalede <i>cut-off</i> -værdier i fibrinogenækvivalente enheder (FEU) for fibrin-D-dimer i forbindelse med diagnostik af dyb venetrombose.	Alder, år	FEU, mg/l
	0-55	0,5
	> 55-65	0,6
	> 65-75	0,7
	> 75	0,8

## SUMMARY

Mads Nybo & Anne-Mette Hvas:

A national Danish guideline for age-adjusted fibrin D-dimer cut-off values in the diagnosis of venous thrombosis  
Ugeskr Læger 2018;180:V10170751

Evidence has been gathered that use of an age-adjusted fibrin D-dimer cut-off value for patients above 50 years of age for ruling out deep venous thrombosis is just as safe as using a standard fibrin D-dimer cut-off value. Due to the lower number of false-positive results when using the age-adjusted cut-off values, it is therefore nationally recommended in Denmark that systematic use of a pretest clinical score is supported by fibrin D-dimer measurements using age-adjusted cut-off values for every ten-year interval in patients above 50 years of age, i.e. 0.6 mg/l fibrinogen equivalent units (FEU) for patients being 55-65 years of age, 0.7 mg/l FEU for patients being 65-75 years and 0.8 mg/l FEU for patients above 75 years of age.

**KORRESPONDANCE:** Mads Nybo. E-mail: mads.nybo@rsyd.dk

**ANTAGET:** 23. november 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 9. april 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR et al. A simple clinical model for the diagnosis of deep-vein thrombosis combined with impedance plethysmography: potential for an improvement in the diagnostic process. *J Intern Med* 1998;243:15-23.
2. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71.
3. Nybo M, Hvas AM. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnosis strategy for deep vein thrombosis: a systematic literature review. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:568-73.
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
5. 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;349:1227-35.
6. Hendriksen JM, Geersing GJ, Lucassen WA et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ* 2015;351:h4438.
7. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
8. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost* 2012;10:11-9.
9. 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;390:289-97.
10. Righini M, Perrier A, de Moerloose P et al. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008;8:1059-71.
11. Anoop P, Chappell P, Kulkarni S et al. Evaluation of an immunoturbidimetric D-dimer assay and pre-test probability score for suspected

- venous thromboembolism in a district hospital setting. *Hematology* 2009;14:305-10.
12. Douma RA, le Gal G, Söhne M et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:c1475.
  13. Cini M, Legnani C, Frascaro M et al. D-dimer use for deep venous thrombosis exclusion in elderly patients: a comparative analysis of three different approaches to establish cut-off values for an assay with results expressed in D-dimer units. *Int J Lab Hematol* 2014;36: 541-7.
  14. 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. *JAMA* 2014;311:1117-24.
  15. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.
  16. Crawford F, Andras A, Welch K et al. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD010864.
  17. van Es N, van der Hulle T, van Es J et al. Wells rule and D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:253-61.
  18. Giannitsis E, Mair J, Christersson C et al. How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:69-80.
  19. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A et al. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015;163:701-11.