

## 3.9 D-dimer

---

### Slutsatser\*

- Mätning av D-dimer bidrar enbart till att utesluta, inte bekräfta, venös tromboembolism (1).
- Kombinationen av låg klinisk sannolikhet med poängbaserat diagnostikstöd och en negativ D-dimer utesluter kliniskt relevant ventrombos och lungemboli hos polikliniska patienter (2).
- Patienter med negativt proximalt kompressionsultraljud och lågt D-dimer utvecklar i mycket låg grad klinisk trombos under lång tids uppföljning (3).
- Det går sällan att använda D-dimer för att utesluta venös tromboembolism hos ineliggande och äldre patienter, vid svåra sjukdomar eller graviditet eftersom falskt positiva fynd är mycket vanliga (1).
- Sensitiviten för distala tromboser är låg varför många med distal trombos uppvisar falskt negativ D-dimer (1).
- För att utesluta djup ventrombos har manuella semikvantitativa latexmetoder sämre sensitivitet och negativt prediktionsvärde än övriga metoder (1).
- För att utesluta lungemboli har manuella semikvantitativa latexmetoder och helblodsagglutination sämre sensitivitet och negativt prediktionsvärde än övriga metoder (1).

---

\* Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde. Graderingen görs i fyra nivåer; (1) starkt vetenskapligt stöd, (2) måttligt stöd, (3) svagt stöd eller (4) vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt. Se vidare Kapitel 1.8.

- Det går inte att använda enbart D-dimervärden över de sedvanliga beslutsgränserna (oftast 500 mg/L) för att bekräfta venös tromboembolism (1).
- Förhöjda nivåer av D-dimer kan påvisas under första veckan efter insjuknande i venös tromboembolism men avtar därefter (1).
- Underlag saknas för att värdera värdet av D-dimer vid misstanke om retrombos (4).
- Underlaget är bristfälligt för att värdera metodernas riktighet och reproducerbarhet i kliniskt rutinbruk (4).

## Biokemi och analysmetoder

### Nedbrytning av fibrin

Fibrinolytiska systemet börjar lösa upp bildat fibrin så snart något fibrin bildats. Redan då koaglet bildas binder plasminogen till fibrintrådarna och kan, på ytan av fibrinet, aktiveras av vävnadsplasminogenaktivatorn (t-PA) till enzymatiskt aktivt plasmin (se Figur 2 i Kapitel 1.5). Plasminet klyver först av karboxyterminala delar från  $\alpha$ -kedjorna och sedan de aminoterminala delarna av  $\beta$ -kedjorna. I stället för fragment D, som bildas vid plasminmedierad nedbrytning av fibrinogen, bildas en kovalent sammanbunden dimer av fragment D, ”fibrin D-dimer”, som en av slutprodukterna. Det mesta av D-dimerfragmenten i serum är i komplex med fragment E [39,51]. Vid fibrinolys *in vivo* förekommer fragment av många storlekar i cirkulationen, vanligtvis dominerar mycket stora fragment. Fibrin är en kraftfull aktivator av den t-PA-medierade aktiveringen av plasminogen till plasmin och deltar självt i initieringen av fibrinolysen som leder till nedbrytning av fibrinet [44, 56].

Förekomst av D-dimer i blodet är en indikator på fibrinbildning *in vivo*. Det finns ett flertal monoklonala antikroppar mot fibrinfragment, framställda genom immunisering med renade D-dimerer. D-dimer har i många kliniska studier visats ha bättre diagnostiska prestanda för

diagnostik av trombos än markörer för koagulation som t ex lösligt fibrin, protrombinfragment F1+2, trombin–antitrombinkomplex eller fibrinopeptid A [6,61]. Främsta anledningen är att D-dimer fortsätter att bildas genom trombnedbrytning lång tid efter att själva koagulationen upphört. Halveringstiden för D-dimer *in vivo* är cirka fyra till åtta timmar, olika lång för olika fragment [42]. För en enskild patient är det sällan meningsfullt att mäta oftare än en gång per dygn.

### Effekter av kön och ålder

D-dimerkoncentrationen stiger med åldern hos friska och är korrelerad till nivån av protrombinfragment 1+2, som är en markör för trombinbildning. Det är ingen signifikant skillnad mellan könen, men en trend till något högre värden hos kvinnor [38]. Förhöjda koncentrationer av D-dimer hos personer som inte har venös tromboembolism är betydligt vanligare hos personer över 70 års ålder än hos yngre.

Tyvärr kan man inte uppnå testegenskaper avseende VTE genom att bara höja den diagnostiska beslutsgränsen. Visserligen ökar specificiteten men sensitiviteten minskar och än mer det negativa prediktiva värdet eftersom prevalensen av trombos är större hos äldre än hos yngre [55].

### Effekter av graviditet

Under normal graviditet stiger D-dimer. I en svensk studie ökar värdena från första till sista trimestern;  $91 \pm 24$   $\mu\text{g/L}$ ,  $128 \pm 49$   $\mu\text{g/L}$ ,  $198 \pm 59$   $\mu\text{g/L}$ . Vid partus är nivån  $266 \pm 101$   $\mu\text{g/L}$  och postpartum sjunker nivåerna snabbt. Övre gräns för referensintervall för icke-gravida var i samma studie  $<80$   $\mu\text{g/L}$  [9,24]. Också i en schweizisk studie steg D-dimer under graviditeten. Under första trimestern var referensintervallet (de centrala 90 procenten av fördelningen)  $139$ – $602$   $\mu\text{g/L}$ , andra trimestern  $291$ – $1231$   $\mu\text{g/L}$  och tredje trimestern  $489$ – $2217$   $\mu\text{g/L}$  [11].

### Preanalytiska felkällor

Om provtagning sker när patienten haft symtom en vecka eller mer kan fibrinolysen ibland ha avstannat och D-dimernivån sjunkit (Figur 1).

I en studie fann man att om mer än 11 dagar gått från symtomdebut till provtagning hade D-dimerkoncentrationen i några fall sjunkit så pass att värdet blivit lägre än den diagnostiska gränsen [13].

Det är omtvistat om det finns patienter med utbredd trombos som ändå har låg koncentration av D-dimer till följd av dålig egen fibrinolytisk förmåga. Det finns fallbeskrivningar av patienter som haft proximal trombos men normal koncentration av D-dimer med flera olika metoder. Vi har inte funnit några sammanställningar om förekomst och orsaker till falskt negativ D-dimer vid VTE.

Ytterligare D-dimer kan i vissa fall bildas i citrat eller EDTA-plasma efter provtagningen, varför provet inte ska förvaras mer än fyra timmar i rumstemperatur. Om man i stället använder ett provtagningsrör med sur citratbuffert fördubblas hållbarheten.

## **Interferenser**

### **Läkemedel**

Behandling av patienten med antifibrinolytiska medel, t ex tranexamsyra, hämmar nedbrytningen av fibrin och därmed bildningen av D-dimer.

### **Analysmetoder**

Alla analysmetoder baseras på monoklonala antikroppar som framställts genom immunisering med rena fragment av D-dimer. Dessa antikroppar reagerar inte bara med de rena D-dimerfragmenten utan också med mindre nedbrutna, stora fibrinfragment, vilket bidrar till den höga sensitiviteten för venös trombos. Det har inte påvisats någon skillnad av diagnostisk betydelse mellan olika monoklonala antikroppar, förutsatt att de är specifika för D-dimerepitopen. Samma monoklonala antikropp förekommer inte sällan i reagens från flera tillverkare.

Ett problem med D-dimeranalysen är att det saknas en internationell kalibrator vilket bl a beror på att det inte är något väldefinierat ämne

och att det mellan olika patienter kan vara stora skillnader i fibrinfragmentens storleksfördelning. I de flesta fall dominerar fragment med hög molekylvikt. Företagen som framställer kit för analys av D-dimer använder sig av olika kalibratorer [14]. Vanligast torde vara att man har framställt en fibringel genom att rekalcifiera citratplasma, eventuellt har man också tillsatt trombin, och sedan åstadkommit fibrinolys genom att tillsätta t-PA. Beroende på hur lång tid reaktionen får pågå erhåller man större eller mindre andel av stora fragment. Det är svårt att framställa flera tillverkningssatser av kalibratorer med samma antigenicitet. Koncentrationen kan uttryckas på två sätt, antingen som den mängd fibrinogen som D-dimer bildats ur (fibrinogen-ekvivalenta enheter, FEU) eller som koncentration av D-dimer (epitopen). Värdena blir dubbelt så stora om man utgår från fibrinogen.

Olika metoder skiljer sig också åt vad gäller känslighet för storleksfördelningen av fibrinfragment. Störst skillnad framkommer vid mätning av konstgjort kontrollmaterial innehållande starkt digererat fibrin. Bäst överensstämmelse mellan metoder erhålls med pooler av plasma från patienter med förhöjda koncentrationer av D-dimer [14].

## **Semikvantitativa och kvalitativa metoder**

Semikvantitativa och kvalitativa metoder finns som latexagglutinationsmetoder, agglutination av provets erythrocyter samt immunofiltration med guldkonjugat i ett membran.

### **Latexagglutinationsmetoder**

Provet utgörs av citratplasma, varför blodprovet måste centrifugeras före analys. I dessa metoder har man bundit monoklonala antikroppar mot D-dimer på ytan av latexpartiklar. I närvaro av D-dimer i plasmaprovet erhålls en agglutination. Fabrikanten har angett vid vilken koncentration av D-dimer ett ospätt prov förväntas ge agglutination. Oftast är den cirka 0,25 mg/L vilket motsvarar 0,5 mg/L om man utgått från den mängd fibrinogen som lyserat (se ovan). Genom seriespädning av provet och notering av den högsta spädning där agglutination kan observeras

erhålls en semikvantitativ skattning av koncentrationen. Vanligen späder man i stegen ospädd, 1:2, 1:4, 1:8.

### **Agglutination av erythrocyter (helblodsmetod)**

En specialvariant är SimpliRed. I denna metod analyserar man helblod som är antikoagulerat med citrat. Man använder en hybridantikropp som reagerar både med D-dimer och med erythrocyter. I närvaro av D-dimer i blodprovet sker en agglutination av erythrocyterna. Spädning av provet är inte möjlig och metoden är därför enbart kvalitativ. Cut-off koncentration för positivt prov har bestämts genom att samtidigt analysera patientprover med ELISA.

### **Immunofiltrationsmetoder**

Dessa bygger på att D-dimer binds till antikroppar fastsatta i ett tunt, poröst membran. Under membranet finns ett absorberande material och över membranet ett plastlager med ett hål i vilket provet appliceras. Provet sugas in och därefter appliceras guldmärkta antikroppar. Guldkolloiden ger upphov till en intensivt röd färg i proportion till koncentrationen av D-dimer. Det tar cirka fem minuter att utföra en mätning.

Avläsning, speciellt av svagt positiva reaktioner, i de manuella metoderna kräver träning och är observatörsberoende. Sådant observatörsberoende gör att man inte kan förutsätta att kliniskt rutinbruk ger så goda diagnostiska prestanda som vid studier där man analyserat frusna prover på ett forskningslaboratorium, se också nästa stycke. Immunofiltrationsmetoden kan också avläsas i en reflektometer, vilket gör resultat observatörsberoende. Denna reflektometer kan också användas för bl a analys av CRP och HbA<sub>1c</sub> och är därför mycket spridd i primärvården.

I en metodstudie av NycoCard D-dimer (Nycomed) var inomserieimprecisionen (CV) 8–12 procent vid 8 respektive 0,5 mg/L och mellanserieprecisionen 10–18 procent [22]. Metoder, som bygger på att helblod placeras på ett membran och plasman ska sugas in i ett reaktivt skikt, kan ge falskt för låga koncentrationer om blodprovet har hög viskositet eller innehåller stora lipidpartiklar.

## Kvantitativa metoder

Kvantitativa metoder finns som klassisk ELISA, så kallade snabb-ELISA och latexförstärkta fotometriska (turbidometriska eller nefelometriska) metoder.

### ELISA

Denna typ av metoder har länge varit referensmetoden för D-dimer-metoder. I plastkoppor som sitter 96 tillsammans i en platta, så kallad mikrotiterplatta, finns antikroppar mot D-dimer bundna till plasten i koppväggen. Plasmaprovet spädes i buffert och pipetteras ned i koppen. Efter ett antal minuter tvättas provet bort, kvar finns provets innehåll av D-dimer bundet till den immobiliserade antikroppen. Därefter tillförs en andra monoklonal antikropp till vilken ett enzym kopplats kemiskt. Överskottet av den andra antikroppen tvättas bort och ett ämne tillförs som, under inverkan av enzymet, omvandlas till en färgad produkt. Reaktionen avbryts efter en exakt tid. Färgintensiteten avläses med en fotometer och är proportionell mot koncentrationen av D-dimer i provet. Genom att samtidigt analysera kalibratorer med av fabrikanten åsatt koncentration kan färgintensiteten omräknas till koncentration av D-dimer i mg/L. Eftersom analysen utförs i mikrotiterplattor måste man analysera många prover samtidigt om inte kostnaderna ska bli avskräckande höga.

Ett exempel på analytiska prestanda är sensitivitet 10 µg/L och inomserie och mellanserievariation (CV) vid 0,36 mg/L på cirka 3 procent (TintElize D-dimer, Biopool AB, Umeå, Sverige). Analystiden är relativt lång, 1,5–3 timmar.

### Snabb-ELISA

Det finns en variant av ELISA, VIDAS D-dimer (Biomerieux), som använder sig av kassetter med färdiga reagens och är avsedd för analys av ett prov i taget. Den kräver ett speciellt, avancerat instrument för avläsning, vilket dock kan användas även för snabbmetoder för TSH och andra hormoner. Mellanserie-CV vid 0,25 mg/L är cirka 5 procent och analystiden är cirka 35 minuter.

## **Automatiserade kvantitative latexmetoder eller latexförstärkta fotometriska metoder**

Dessa bygger på latexpartiklar täckta med monoklonala antikroppar mot D-dimer liksom latexagglutinationsmetoderna. Skillnaden är att latexpartiklarna är mindre. Avläsning av agglutinationen sker med turbidometrisk eller nefelometrisk metod, antingen i stora analysautomater eller manuella ”bed-side”-instrument. Därför kan de också kallas automatiserade kvantitativa latexmetoder. Det finns många leverantörer av sådana reagens och instrument. Enstaka prover kan analyseras till en låg kostnad på cirka tio minuter.

En nackdel är att många immunkemiska instrument saknar möjlighet att varna för antigenöverskott, vilket kan leda till att extremt höga koncentrationer felaktigt besvaras som normala. Antigenöverskott betyder att antigenet finns i överskott i förhållande till antikroppen och därför löses komplexet antigen-antikropp upp och mätvärdet riskerar att bli felvisande. Den totala imprecisionen i rutinbruk av två sådana metoder i Linköping har varit cirka 6 procent för Tina-quant<sup>®</sup> (Boehringer-Mannheim, numera Roche) vid nivån 0,90 mg/L och för GHI vid 2,0 mg/L <5 procent och vid 0,32 mg/L cirka 7 procent.

## **Generella analytiska problem**

Generellt gäller att det kan finnas skillnader mellan olika tillverknings-satser av samma reagens som kan leda till förskjutningar av patient-medelvärdena. Dessa förändringar kan i värsta fall vara så stora att diagnostiska prestanda påverkas. Det är mycket viktigt att laboratoriet har interna kontrollmaterial som inte ingår i reagensförpackningen och att man noga bevakar att det inte sker nivåskiften vid byte av tillverknings-sats av reagens eller kalibrator. Eftersom kontrollmaterial, till skillnad från patientprover, kan innehålla nästan bara lågmolekylära fragment bör man även analysera en uppsättning patientprover före och efter varje byte. Byte av tillverknings-sats av kalibratorer och reagens samt förändringar i avläsningsinstrumentet bidrar till variationen vilket bidrar till att diagnostiska prestanda blir bättre vid en studie när en person vid ett enda tillfälle analyserar frusna prover på ett forskningslaboratorium



jämfört med klinisk vardag när analyserna utförs av många olika personer dygnet runt under flera år.

Internationella kvalitetssäkringsprogram som skickar ut prover med för laboratoriet okända koncentrationer av D-dimer har visat att i rutinbruk finns stora skillnader mellan reagens/instrument där vissa metoder har oacceptabel hög mellanlaboratoriespridning vid diagnostisk beslutsgräns (variationskoefficienter på 40 procent och däröver) och även för hög inomlaboratoriespridning (cirka 20 procent). Andra metoder har dock god precision i rutinbruk med variationskoefficienter mellan laboratorier på cirka 10 procent och inom laboratorium cirka 5 procent. Bra precision fann man för vissa kvantitativa latexmetoder (t ex Roche Tinaquant och Stago Liatest D-dimer) och snabb-ELISA (Biomereaux Vidas D-dimer) [1].

I framtiden kommer kanske internationella kalibratorer att bidra till att minska skillnaderna både mellan olika reagens och mellan tillverkningsstater av samma reagens [14]. Det är önskvärt att kontroller och kalibratorer så mycket som möjligt liknar patientprover när det gäller storleksfördelning av fragment och att fabrikanterna ger utförliga deklARATIONER. Nya analyser prövas avseende diagnostiska prestanda för venös trombos. Två sådana är komplexet protein C–protein C inhibitor och komplexet mellan t-PA och PAI-1 [43,59]. Ännu har dock ingen analys visats ha bättre diagnostiska prestanda än D-dimer.

## **Introduktion till den systematiska översikten**

Mätning av plasmanivåerna av nedbrytningsprodukter från trombosen i form av fragment av korsbundet fibrinogen, D-dimer, har väckt stora förhoppningar vid diagnostik av venös tromboembolism. Vår avsikt var att besvara frågan om analys av D-dimer kan vara ett stöd vid den rutinmässiga kliniska diagnostiken av lungemboli och ventrombos på akutmottagningen. Fokus ligger på möjligheten att utesluta diagnoserna med hjälp av värden under en förutbestämd beslutsgräns, cut-off. Möjligheten att bekräfta venös tromboembolism genom en tillräckligt hög beslutsgräns har inte utforskats systematiskt i de granskade studierna.

## Metod

### Litteratursökning

En systematisk översikt publicerad 1996 täckte Medline fram till 1995 [4]. Denna identifierade 29 studier varav sju med adekvat design som vi inkluderade i vår slutliga analys. Vi sökte Medline och Cochrane Library från början av 1995 till april 1999 vilket gav 25 studier. En kompletterande sökning i Embase till juli 1999 resulterade i 139 studier. Tillsammans med artiklar från egna bibliotek, referenslistor och andra källor fann vi totalt cirka 70 artiklar som lästes i fulltext. Efter att ha sållat ut de som inte uppfyllde inklusionskriterierna blev slutligen 34 inkluderade. Ytterligare värdefulla översikter identifierades men inga som uppfyllde kraven på en adekvat systematisk översikt och använde metaanalytiska metoder för summering av testprestanda. Sökning uppdaterades 1 januari 2001 med ytterligare 99 studier som resultat, varav endast två inkluderades. I den slutliga analysen ingår 36 studier varav sex är managementstudier. Söktermerna var kombinationer av "thrombophlebitis/di or thromboembolism/d or pulmonary embolism/di and dimer or fibrin fibrinogen degradation products".

Termen "managementstudier" används om de studier som använt en diagnostisk procedur som inte uppfyller nedanstående krav på jämförelse med en referensmetod men i stället rapporterar om en klinisk uppföljning över längre tid av patienter som lämnats utan AVK-behandling på basen av ett negativt fynd på D-dimer, ultraljud eller annat. Allt fler studier använder numera denna design som av många anses vara den kliniskt viktigaste utvärderingen eftersom man i traditionella studier, visat utfallet gentemot vedertagna referensmetoder [41]. Dessa studier redovisas separat.

### Inklusionskrav och kvalitetsvärdering

Vi beskriver detaljerat kraven för att inkludera diagnostiska studier i Kapitel 1.8 och 3.1. För granskning och dataextraktion använde vi den granskningsmall och checklista som återges i Appendix. Inklusionskraven var i korthet:

- En oberoende och blindad jämförelse mellan D-dimeranalysen och referensmetoden för alla patienter.
- För ventrombosstudier – flebografi och minst 100 konsekutivt inkluderade patienter. Ultraljud för påvisande av trombos accepterades endast om flebografi användes för att utesluta trombos vid negativt ultraljud (se t ex [10]).
- För lungembolistudier – pulmonalisangiografi eller lungskintigrafi tolkad som hög sannolikhet för lungemboli enligt PIOPED, BIELLO eller McMaster (se Kapitel 3.6) och minst 50 konsekutivt inkluderade patienter.
- För managementstudier – klinisk långtidsuppföljning av patienter med negativt testutfall och fullgod objektiv diagnostik av eventuella senare misstänkta tromboser eller embolier.

För att belysa svenska förhållanden togs svenska studier med som inkluderat något färre deltagare eller inte använt referensmetoden helt ut. Under samtliga faser av granskningen, från litteratursökningens abstrakt till dataextraktion, läste två granskare oberoende allt material och jämförde tolkningar. Eventuella skiljaktigheter löstes genom diskussion. Vi extraherade, där så var möjligt, testprestanda som fyrfältstab eller och kalkylerade testparametrar med betoning på sensitivitet, negativt prediktionsvärde (NPV) och likelihood-kvot för negativt utfall ("likelihood ratio", LR-).

Vi registrerade väsentliga element i studiedesign såsom om undersökningen innefattade polikliniska eller inneliggande patienter, symtomduration, om patienter med tidigare VTE, tumörsjukdomar eller liknande uteslutits samt i vilken mån D-dimeranalysen utförts som "klinisk rutin" eller i forskningslaboratorium. De flesta redovisningar var mycket knapphändiga i dessa aspekter liksom avseende överensstämmelsen i D-dimeranalysen mellan olika observatörer och variabilitet i laboratoriet. Flera duplikatpublikationer eller utvidgningar av tidigare publicerade studier påträffades (t ex [48,49]). I så fall redovisas den senaste eller mest kompletta studien.

Den kompletta sammanställningen redovisas i Tabell 13–17 och i förkortad och bearbetad form i Tabell 1–12.

## Resultat

Sammanlagt 10 297 patienter, i 36 studier, ingår i analysen (Tabell 13–17). Det genomsnittliga antalet patienter i de enskilda studierna är 286 (spännvidd 52–1 211). De tidigaste studierna som uppfyller våra krav är publicerade 1988 och berör manuella, semikvantitativa latexmetoder och klassiska ELISA-metoder. De första rapporterna om snabba ELISA-metoder kommer 1993 med tyngdpunkt på studier från 1995 och framåt. En trend tycks vara att nyare studier gärna studerar lungemboli och inte ventrombos i samma utsträckning. Det kan till del bero på att äldre lungembolistudier inte använde adekvat diagnostik respektive att nyare ventrombosundersökningar nästan enbart använt ultraljudsdiagnostik och därför inte uppfyllt våra inklusionskrav, se t ex [58]. En ytterligare förklaring kan vara att diagnostiken vid lungemboli är svårare och pulmonalisangiografi inte utförs lika lätt som en flebografi. Därför kan vårddagar, risker och kostnader lättare minskas om lungembolidiagnostiken kan underlättas med ett screeningtest som D-dimer.

## Diagnostik av djup ventrombos

Sjutton studier med 4 210 patienter har undersökt D-dimer vid misstänkt ventrombos (Tabell 13 och 14). Det genomsnittliga antalet patienter är 248 (spännvidd 95–946). Resultaten är mycket heterogena med sensitivitet och negativt prediktionsvärde som varierar från knappt 70 till 100 procent och negativa LR-värden mellan 0,00 och 0,43. Sämre prestanda noteras för cancerpatienter respektive distala tromboser. Det är inte meningsfullt att beräkna genomsnittliga värden med tanke på heterogeniteten. Fortsatt analys sker därför stratifierat för analysmetod.

## Manuella semikvantitativa latexmetoder vid ventrombos

Fem studier med 864 patienter har undersökt manuella, semikvantitativa latexmetoder [23,35,46,50,73]. Spridningen i sensitivitet är stor, 67 till 95 procent liksom i negativt prediktionsvärde, 78 till 94 procent.

Som framgår av Tabell 1 är skillnaden i prestanda mellan olika fabrikat betydande. De äldre studierna har generellt sämre resultat medan två nyare studier rapporterar sensitivitet och NPV mellan 93 och 95 procent [23,35]. Dessa prestanda, liksom LR– skiljer sig inte nämnvärt från de som rapporterats med snabb-ELISA eller helblodsmetoder. En lika aktuell svensk studie kunde dock inte helt reproducera dessa resultat [73].

### **Helblodsanalyser vid ventrombos**

En studie med 214 patienter har undersökt en helblodsmetod (SimpliRed) vid misstänkt ventrombos [65]. Sensitivitet var 89 procent för oselekterade patienter (Tabell 2). Fynden stratifierades för utbredning av tromboserna och sensitiviteten var då 93 och 70 procent för proximala respektive distala tromboser. Det negativa prediktionsvärdet är högt, 95 procent, och i en grupp med låg klinisk sannolikhet före test uppnås ett värde på 99,5 procent. Den negativa likelihood-kvoten är väl i nivå med värdena för snabba ELISA-metoder. Tre andra studier med helblodsanalys är utförda som managementstudier och redovisas senare [32,68,70].

### **Immunfiltrationsmetoder vid ventrombos**

I fyra studier med 476 patienter användes en immunfiltrationsmetod för att utesluta DVT (Tabell 3) [26,35,57,73]. Sensitivitet och negativa prediktiva värden varierade mellan 90 och 100 procent. Negativa LR-värden var 0,00 till 0,16.

### **Klassiska ELISA-metoder vid ventrombos**

ELISA-metoder har i de sju studierna (1 283 patienter) [23,33,34,46,57,73] en hög sensitivitet, 94 procent (93–100) (Tabell 4) med undantag av en tidig studie som bara uppnår 88 procent [12]. I de flesta fall har metoden ett högt NPV, i genomsnitt 92 procent. Två stora studier av samma författare, som har fler patienter än övriga studier samlade, har avsevärt lägre NPV, sannolikt beroende på högre prevalens av DVT och sämre specificitet [33,34]. Många studier rapporterar

användbart låga LR– men bilden är återigen splittrad. Orsaken är sannolikt olikheter såväl i specificitet som i prevalens, mest beroende på fördelningen mellan polikliniska och inläggande patienter.

Eftersom de klassiska ELISA-metoderna är både arbets- och tidskrävande har de ansetts svåra att använda i kliniskt rutinbruk. Data presenteras därför huvudsakligen som bakgrund till övriga jämförelser. Men även om analysen tar cirka tre timmar skulle den ändå kunna vara användbar om den säkrare utesluter en misstänkt djup ventrombos eller lungemboli. Kostnaden för att analysera enstaka prover är dock uppemot 1 000 kronor vilket för närvarande starkt begränsar möjligheten att använda metoden i kliniken.

### **Snabba ELISA-metoder vid ventrombos**

En snabb ELISA-metod har undersökts i tre studier med 669 patienter (Tabell 5) [34,57,73]. Sensitiviteten är 92 till 98 procent (Tabell 5). I en fransk studie separerades distala och proximala tromboser varvid sensitiviteten för distala tromboser endast var 76 procent [34]. Negativa prediktionsvärden ligger mellan 91 och 98 procent. Även här utgör den stora franska studien ett undantag med NPV på 76 procent till följd av hög prevalens och dåliga prestanda för distala tromboser. För proximala tromboser är dock denna studies resultat helt i nivå med övriga studier som inte skiljer mellan olika utbredning. Likelihood-kvoten för negativt utfall är något högre än för klassiska ELISA-analyser men, med undantag av distala tromboser, på en användbar nivå. En stor italiensk managementstudie omfattande 946 patienter med snabb-ELISA diskuteras under avsnittet om managementstudier [5].

### **Automatiska kvantitativa latexmetoder vid ventrombos**

Två studier med 249 patienter har studerat en automatisk latexmetod (Tabell 1) [31,36]. Sensitiviteten är 95–98 procent och negativa LR-värden 0,05 till 0,09.

## Mangementstudier vid diagnos av djup ventrombos

Fyra studier med 1 713 patienter har använt D-dimer som led i diagnostik av ventrombos (Tabell 6). I samtliga studier har patienterna efter initial undersökning och provtagning följts kliniskt under tre månader och misstänkta tromboemboliska episoder har verifierats med objektiv diagnostik. En av studierna inkluderar ett stort antal polikliniska konsekutiva patienter [68], en annan enbart inneliggande patienter [70]. En studie är en sammanslagning av dessa tidigare två plus ytterligare en studie och inriktar sig helt på patienter med känd malignitet [32]. Slutligen har man i en genomgång först undersökt samtliga patienter (946) med ultraljud och därefter analyserat D-dimer enbart hos patienter med normala ultraljudsfynd (686) [5].

Förmågan att utesluta ventrombos var bättre i den oselektade gruppen med både polikliniska och inneliggande patienter än i den med enbart inneliggande. Hos patienter med cancer är prevalensen hög och analysen får ett så lågt NPV att den sällan är kliniskt användbar.

Hos patienter utan trombos på kompressionsultraljud av proximala benet är prevalensen av ”sann” trombos mycket låg och trots mycket låg sensitivitet så blir det negativa prediktionsvärdet med en snabb-ELISA 99,8 procent (1/597 med negativ D-dimer utvecklade en klinisk trombos) [5].

## Kombinationen låg klinisk sannolikhet och negativ D-dimer för att utesluta ventrombos

I två av ovanstående studier som analyserat D-dimer med helblods-metodik [68,70] har patienterna stratifierats till olika grad av sannolikhet före test (”pretest probability”, PTP, se vidare Kapitel 3.1 och Tabell 3 i Kapitel 3.2) med hjälp av det poängbaserade diagnostikstöd som formulerats och testats av Wells [66,67]. Tack vare låg prevalens i grupperna med låg klinisk sannolikhet ger analysen trots blygsam sensitivitet ett mycket högt negativt prediktionsvärde. Bland de 279 polikliniska patienterna med låg sannolikhet var det negativa prediktionsvärdet vid negativ D-dimer 99,5 procent (97,3 till 100) [68]. Detta resultat skilde sig inte från utfallet av låg sannolikhet och ett negativt ultraljud.

I en uppföljande studie av inneliggande patienter blev det negativa prediktionsvärdet av en negativ D-dimer hos de 50 patienterna med låg sannolikhet 96,2 procent (80,4 till 99,9) vilket var likartat fynden för ultraljud och låg sannolikhet [70].

I en studie av 343 konsekutiva patienter med misstänkt DVT, varav 52 procent polikliniska, användes Wells metod för sannolikhetsbedömning [67] och kombinerades med SimpliRed [3]. Referensmetoden var Duplex ultraljud inklusive underben och prevalensen av DVT var 21 procent. I gruppen med låg sannolikhet gav en negativ D-dimer ett negativt prediktionsvärde på 98 procent, för enbart proximala tromboser 99,3 procent. I den polikliniska gruppen blev siffran 98,6 procent.

I en nyligen publicerad managementstudie som beskrivs vidare i Kapitel 3.10 användes åter SimpliRed och Wells sannolikhetsbedömning på 445 patienter. Bland de 177 patienterna med låg sannolikhet var det negativa prediktionsvärdet vid en normal D-dimer 99,4 procent (KI 96,9 till 100 procent) [28]. I abstraktform har Wells visat nya data som stöder samma slutsatser, nämligen att låg klinisk sannolikhet och normal D-dimer minskar behov av fortsatt utredning [64].

## **Diagnostik av lungemboli**

Sjutton studier med 5 591 patienter som genomförts vid lungemboli-frågeställning uppfyllde inklusionskriterierna (Tabell 15 och 16). Det finns en mycket stor spridning både i sensitivitet (68 till 100 procent) och negativa prediktionsvärden (83 till 100 procent).

## **Manuella, semikvatitativa latexmetoder vid lungemboli**

Fem studier med 697 patienter redovisar data från latexanalyser vid suspekt lungemboli [18,19,25,53,63]. Med undantag av två studier [19,63] uppvisar samtliga latexmetoder sensitivitet över 88 procent och i en studie uppnås 100 procent [53] (Tabell 7). Spridningen i negativt prediktionsvärde är också stor, från 83 till 100 procent.



## Helblodsmetoder vid lungemboli

Fyra studier med 911 patienter har studerat helblodsmetodens prestanda vid misstänkt lungemboli [15,17,20,63]. Metoden uppvisar heterogena prestanda med sensitivitet mellan 68 och 99 procent och negativt prediktionsvärde mellan 83 och 99 procent (Tabell 8). Om den aktuellaste studien begränsas till dem som undersöktes med pulmonalisangiografi (52) blir prestanda sämre; 50, 80 och 0,82 respektive [17]. En stor managementstudie som omfattar knappt 1 200 patienter redovisas nedan [21].

## Immunfiltrationsmetod vid lungemboli

Endast en studie omfattande 183 patienter är publicerad [63]. Sensitiviteten var 98 procent, negativt prediktionsvärde 98 procent och LR– 0,15.

## Klassiska ELISA-metoder vid lungemboli

Sammanlagt tio studier med 1 418 patienter av suspekt lungemboli inkluderar data avseende ELISA-metoder [7,8,18,19,25,40,53,54,60,63]. Sensitivitet och negativt prediktionsvärde ligger mellan 89 och 100 procent (Tabell 9). Samtliga LR– utom en är mindre än eller lika med 0,20 [19]. En stor managementstudie som utvärderat en klassisk ELISA-metod redovisas senare [49].

## Snabba ELISA-metoder vid lungemboli

Snabba ELISA-metoder har undersökts i fyra studier med 617 patienter (Tabell 10) [25,40,54,60]. Sensitivitet är mellan 91 och 97 procent och negativa prediktionsvärden 82 till 97 procent. I två av studierna finner man LR– över 0,20.

## Automatiska kvantitativa latexmetoder vid lungemboli

I tre studier med 711 patienter redovisas resultaten från två olika kit för kvantitativ och automatisk D-dimerbestämning [40,45,63] (Tabell 7). Sensitiviteten varierade mellan 89 och 100 procent, negativa prediktiva värden mellan 90 och 100 procent och LR– 0,00 till 0,19.

## Managementstudier vid diagnos av lungemboli

Den största studien i vår genomgång av D-dimeranalysen omfattar 1 177 patienter med misstänkt lungemboli stratifierade efter klinisk sannolikhet [69], som undersöktes med lungskintigrafi och bilateral ultraljud av benen [21] (Tabell 11). D-dimer analyserades med helblodsmetod. Om ingen lungemboli påvisades följde man upp patienten kliniskt under tre månader och verifierade objektivt misstänkta tromboemboliska episoder. Studien diskuteras vidare nedan och i Kapitel 3.2 och 3.10.

I en studie från Schweiz, med samma metodik som ovan, fann man en lungemboli av 198 initialt D-dimernegativa patienter [49]. Ytterligare en patient saknade fullständig uppföljning och en konservativ uppskattning blir att som mest missar man 1 procent av patienter med lungemboli, NPV 99,5 procent. I denna studie användes en klassisk ELISA-metod.

## Kombinationen låg klinisk sannolikhet och negativ D-dimer för att utesluta lungemboli

I ovanstående studie av Ginsberg av knappt 1 200 polikliniska patienter utvecklade fem av 521, med låg sannolikhet och en negativ D-dimer, en klinisk LE [69]. Det negativa prediktionsvärdet var 99 procent och LR-kvoten för negativ D-dimer var likartad den som lungskintigrafin uppvisade.

Baserat på samma kliniska sannolikhetsbedömning som beskrivs i Tabell 8, Kapitel 3.2 gjordes en första validering av kombinationen låg sannolikhet och negativ D-dimer hos 1 211 patienter, inlagda och polikliniska, med misstänkt LE [71]. Förekomsten av LE var 1,7 procent (0,2 till 6,0).

I en aktuell studie med poängdiagnostiserat diagnostikstöd användes D-dimer endast hos de 437 som hade låg klinisk sannolikhet [72]. Om D-dimer var negativ så var risken för att utveckla VTE under uppföljningen mycket låg, 0,2 procent och det negativa prediktionsvärdet var 99,5 procent (99,1 till 100). Studien beskrivs närmare i Kapitel 3.2 och i 3.10.

En studie av 760 patienter med suspekt LE har bara redovisats som abstrakt, se också Kapitel 3.10 [2]. Det negativa prediktionsvärdet av låg sannolikhet och negativ D-dimer var 100 procent efter tre månader.

## Diagnostik av venös tromboembolism

I en studie med helblodsmetod inkluderas 262 patienter med misstänkt ventrombos eller lungemboli utan särredovisning av resultaten [10]. Sensitiviteten var 86 procent, negativt prediktionsvärde 94 procent och LR– 0,21 (Tabell 17). I en managementstudie av 234 polikliniska patienter var sensitiviteten 100 procent för venös tromboembolism under närmaste tre månaderna [62].

## D-dimer vid misstanke om VTE i öppenvård kontra slutenvård

Av de 16 studier som avser djup ventrombos är tio renodlade öppenvårdsstudier och en inkluderar enbart slutenvårdspatienter [70]. I tre undersökningar ingår både polikliniska och inneliggande patienter [12,50,73] och i ytterligare två studier framgår inte hur patienterna rekryterades [31,68]. Två av studierna med blandade grupper skiljer sig inte från övriga [12,73] medan den tredje som omfattade 59 procent öppenvårdspatienter hade påtagligt lägre sensitivitet [50]. I endast en rapport är resultaten stratifierade för var patienterna rekryterades ifrån [12]. Som framgår av Figur 2 förekommer bara enstaka falskt negativa utfall i öppenvårdsmaterialet medan falskt positiva är mycket vanligt förekommande hos inneliggande patienter. Detta begränsar den praktiska nyttan i sjukhusmiljön.

Av lungembolistudierna inkluderade sex enbart polikliniska patienter, inga studerade enbart inneliggande patienter medan åtta studier hämtade patienter från båda vårdmiljöerna. I tre fall framgick inte vilka patienter som studerats. Fyra av öppenvårdsstudierna redovisar utmärkta prestanda [18,45,49,60] medan två andra aktuella undersökningar, båda med helblodsmetodik finner betydligt sämre prestanda [17,21]. I en kanadensisk publikation särredovisas de två kategorierna men resultatet skiljer sig inte åt [19].

## Äldre vs yngre

Det finns inga resultatredovisningar som jämför yngre med äldre patienter men en aktuell studie av misstänkt lungemboli undersökte enbart polikliniska patienter över 70 års ålder [60]. En klassisk ELISA-metod fungerade bra även i denna miljö men den undersökta snabb-ELISA-metoden hade en något låg sensitivitet. Men eftersom ytterst få av dessa personer hade ett D-dimervärde under tröskeln så var möjligheten att utesluta lungemboli begränsad till endast en liten del av alla patienterna, oavsett val av metod.

## Cancer

Den enda genomgången avseende cancerpatienter är en managementstudie med helblodsmetod för ventrombosdiagnostik [32]. Prevalensen av trombos var hög, 49 procent. Det negativa prediktionsvärdet var alltför lågt, 79 procent, för att analysen ska förenkla klinisk diagnostik i denna situation. Dessutom hade hela åtta av 38 patienter med negativt testutfall en ventrombos.

## Duration av symtom

De flesta studier har inte använt någon explicit tidsgräns för symtomens duration eller angivit detta i sina resultat. I en ventrombosstudie [34] och en lungembolistudie [45] fick dock symtomen inte ha en varaktighet på mer än sju dygn. I ventrombosstudier är det vanligt att den genomsnittliga tiden från start av symtom till undersökning är cirka en vecka medan motsvarande data saknas för lungembolier men sannolikt är tiden betydligt kortare med tanken på symtomens allvarliga innebörd.

Vid ventrombos är D-dimervärdena bestående förhöjda under åtminstone en vecka varefter de sjunker (Figur 1) men det exakta tidsförloppet är dåligt belyst [12]. Förhöjda värden kan kvarstå ännu längre men frekvensen falskt negativa fynd ökar signifikant efter tio dagar, se ovan [50].

## Utbredning av ventrombos

Patienter med distala tromboser har oftast mindre förhöjning av D-dimervärdet än de med proximala tromboser (Figur 3). I tre stora studier redovisas data separat för proximala respektive distala tromboser [33,34,65]. Distala tromboser utgjorde cirka en fjärdedel av samtliga. För att utesluta proximala tromboser har samtliga tre testade metoder acceptabla prestanda. Med undantag för helblodsmetoden så är de negativt prediktiva värdena vid distala tromboser helt otillräckliga [65].

I en aktuell svensk studie undersöktes 517 patienter med misstänkte VTE med ultraljud, flebografi utfördes bara på ett fåtal [27]. Man fann en distal trombos i 16 procent. Med en automatisk kvantitativ latexmetod (Tina-Quant) var sensitiviteten för distal trombos endast 63 procent och NPV 88 procent. Metoden korrelerade väl med såväl snabba som klassiska ELISA-metoder [16]. Studien redovisas, trots avsaknad av flebografi, då den är genomförd i en svensk sjukvårdsvardag.

## D-dimer vid misstänkt recidiv

Det finns inga studier som systematiskt undersökt nyttan av D-dimeranalys vid misstanke om ny episod av venös tromboembolism. Problemet är att med säkerhet avgöra om ny trombos eller emboli föreligger, vilket belysts i avsnitten om referensmetoderna flebografi och pulmonalisangiografi. Data från denna litteraturgenomgång visar dock att fyndet av en negativ D-dimer avsevärt torde minska sannolikheten att kliniskt relevant recidiv föreligger.

## Laboratoriehantering

I klinisk rutin måste analyserna av D-dimer köras omedelbart för att vara till någon nytta vid beslutsfattande. De flesta studier har dock valt att frysa ner prover och analysera dem i en och samma körning, så kallad batch-analys (se redovisning i evidenstabellerna). Detta är mer framträdande vid lungembolistudier. Oftast är analysen utförd vid ett speciellt forsknings- eller koagulationslaboratorium med hög kompetens i handhavandet av prover och maskiner. Då många av D-dimermetoderna dessutom inrymmer en viss subjektivitet vid läsning av agglutination och

liknande så kommer erfarenheten av metoden att förbättra resultatet. Reproducerbarheten i analysen redovisas i enstaka studier. Problemet har diskuterats tidigare i detta kapitel.

### **Innebörden av ”falskt positiv” D-dimertest**

Om flebografi eller lungarteriografi är normal trots ett D-dimervärde över beslutsgränsen så föreligger per definition ett falskt positivt värde. Nyligen redovisades en svensk uppföljning av 132 polikliniska patienter fyra år efter en normal flebografi [37]. Sjutton procent av patienterna med D-dimer  $>0,25$  g/L utvecklade VTE under uppföljningen jämfört med bara 2,4 procent av de med värden  $<0,25$ . Den relativa risken var 6,9 (KI 1,5 till 32). Ett förhöjt D-dimervärde indikerar alltså förekomst av eller risk för tromboembolisk sjukdom trots normala kärlundersökningar.

### **Förhöjt D-dimer som prediktor för recidiv**

Helt nyligen har en italiensk studie visat att förhöjd D-dimer efter avslutad warfarinbehandling av VTE var en riskfaktor för recidiv [47, 52]. Av 166 patienter med idiopatisk VTE och normal D-dimerkoncentration tre månader efter utsatt behandling hade 3,7 procent recidiv (NPV 96,3 procent, KI 87,2 till 99,5) under 21 månaders uppföljningstid. Bland de patienter som hade förhöjd D-dimer efter avslutad behandling förekom recidiv i 10,2 procent (KI 4,8 till 18,5) av fallen.

### **Avslutning**

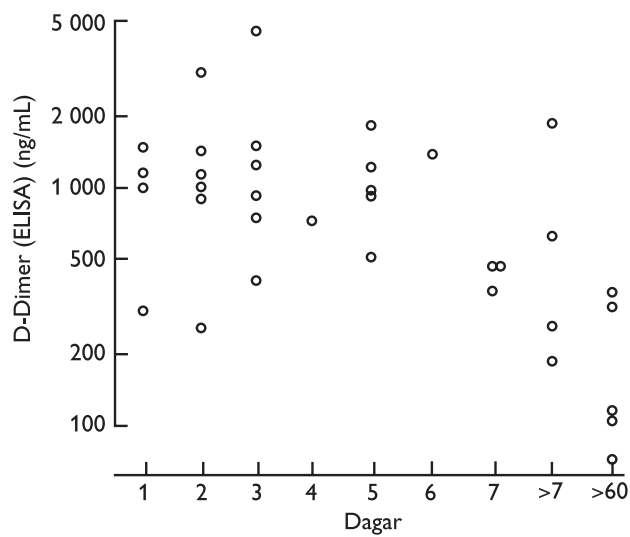
Införandet av D-dimer som en rutinmetod vid uteslutande av VTE har varit långsamt i Sverige och många kliniker har känt sig tveksamma till värdet av analysen. Vår genomgång visar att många metoder har så goda prestanda att de tillsammans med en strukturerad klinisk sannolikhetsbedömning utesluter kliniskt relevant tromboembolisk sjukdom hos polikliniska patienter, huvudsakligen yngre och utan allvarligare sjukdomar. Det är dock viktigt att framhäva att analysen endast är av värde för att utesluta venös tromboembolism och att ett förhöjt värde endast blygsamt bidrar till att bekräfta diagnosen. Å andra sidan är det viktigt att påpeka att mycket höga koncentrationer av D-dimer förekommer

nästan endast hos patienter med VTE. I en studie gav värden över 4,0 mg/L ett positivt prediktivt värde av 91 procent (KI 84 till 99) [36].

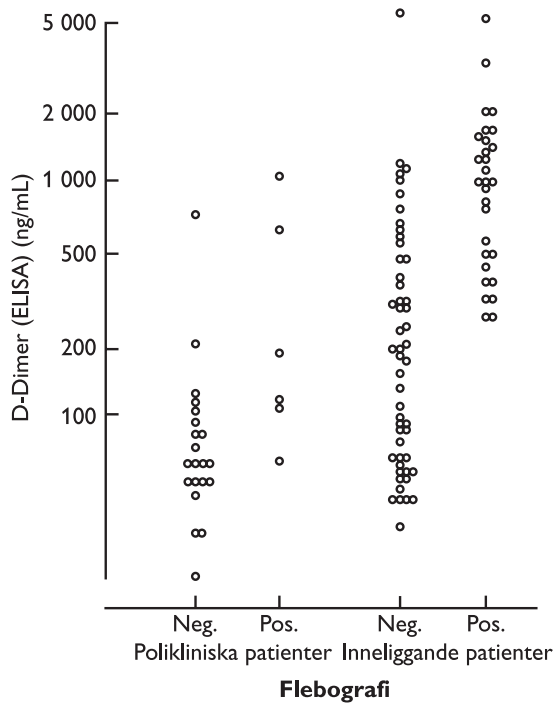
Problemet är dock att resultaten även för samma analysmetod (och tillverkare) är så heterogena i händerna på olika undersökare och i olika patientpopulationer. Varje enskild D-dimermetod måste därför granskas separat och tolkas i ljuset av patientpopulation, prevalens och hanterbarhet i klinisk vardag.

Störst potential för att utesluta venös tromboembolism rymmer snabba och robusta metoder som används på polikliniska patienter med låg sannolikhet i beslutsmodeller, vid behov kombinerat med ytterligare metod såsom ultraljud eller lungskintigrafi [29,30].

För att kunna tillvarata den potential som metoden inrymmer behövs ytterligare svenska studier där snabba och användarvänliga D-dimermetoder ingår som ett av de första stegen i en diagnostisk strategi som inkluderar sannolikhetsbedömning och noninvasiva undersökningar.

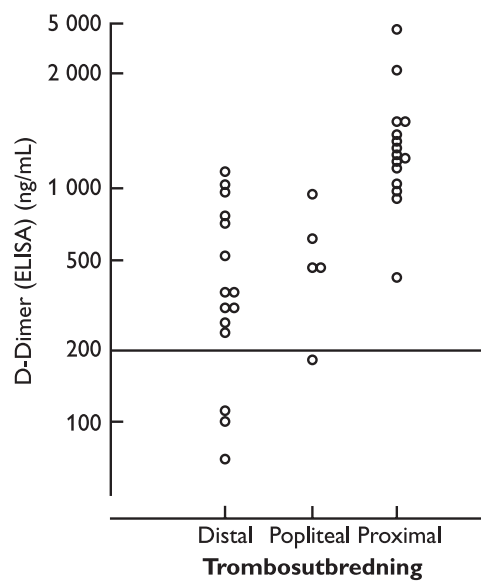


**Figur 1** Samband mellan D-dimervärden och symtomduration hos patienter med DVT [12].



**Figur 2** D-dimervärden hos polikliniska patienter respektive inneliggande patienter med misstänkt DVT [12].





**Figur 3** Samband mellan D-dimervärden och trombosutbredning [12].

**Tabell 1** Latexanalyser vid djup ventrombos, uppdelade på manuella, semikvantitativa och automatiska, kvantitativa.

Författare, år	Antal	Sens	NPV	LR-	Typ
Hansson 1994 [23]	105	94	93	0,09	Manuell Biopool
Hansson 1994 [23]	105	73	78	0,34	Manuell Stago
Knecht 1997 [31]	113	98	96	0,05	Automatisk kvantitativ BM
Lindahl 1998 [35]	155	95	94	0,11	Manuell Biopool
Lindahl 1999 [36]	236	95	94	0,09	Automatisk kvantitativ BM
Ott 1988 [46]	108	90	91	0,18	Manuell BM/Stago
Ott 1988 [46]	108	67	81	0,43	Manuell Mabco
Pini 1993 [50]	401	78	86	0,25	Manuell Organon
Wåhlander 1999 [73]	95	89	89	0,18	Manuell Biopool
Wåhlander 1999 [73]	95	82	82	0,32	Manuell Stago

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde

**Tabell 2** Helblodsanalys för D-dimer vid djup ventrombos, SimpliRed (Agen).

<b>Författare, år</b>	<b>Antal</b>	<b>Sens</b>	<b>NPV</b>	<b>LR-</b>
Wells 1995 [65]	214	89	95	0,14
– distala		70	98	0,48
– proximala		93	98	0,09

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde

**Tabell 3** Immunofiltrationsmetod för D-dimer vid djup ventrombos, NycoCard (NycoMed).

<b>Författare, år</b>	<b>Antal</b>	<b>Sens</b>	<b>NPV</b>	<b>LR-</b>
Horney 1998 [26]	100	98	94	0,08
Lindahl 1998 [35]	155	90	91	0,16
Scarano 1997 [57]	126	90	96	0,12
Wählander 1999 [73]	95	100	100	0,00

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde

**Tabell 4** Klassiska ELISA-analyser vid djup ventrombos, sorterade efter tillverkare.

Författare, år	Antal	Sens	NPV	LR-	Tillverkare
Chapman 1990 [12]	107	88	93	0,17	Mabco
Hansson 1994 [23]	105	94	92	0,05	Agen
Leroyer 1996 [33]	294	94	85	0,19	Stago
– distal		84	89	0,53	”
– proximal		98	96	0,07	”
Leroyer 1997 [34]	448	93	77	0,21	Stago
– distal		78	80	0,64	”
– proximal		98	96	0,05	”
Ott 1988 [46]	108	97	98	0,04	Mabco
Ott 1988 [46]	108	97	98	0,04	Stago
Scarano 1997 [57]	126	100	100	0,00	Behring
Wählander 1999 [73]	95	92	92	0,13	Biopool
Wählander 1999 [73]	95	95	92	0,14	Stago

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde

**Tabell 5** En snabb ELISA-analys vid djup ventrombos, Instant IA (Stago).

Författare, år	Antal	Sens	NPV	LR-
Leroyer 1997 [34]	448	92	76	0,22
– distala		76	80	0,65
– proximala		98	94	0,06
Scarano 1997 [57]	126	93	98	0,07
Wählander 1999 [73]	95	92	91	0,14

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde

**Tabell 6** Managementstudier vid djup ventrombos.

<b>Författare, år</b>	<b>Antal</b>	<b>Sens</b>	<b>NPV</b>	<b>LR-</b>	<b>Diagnos</b>	<b>Metod</b>
Bernardi 1998 [5]	946	67	100	0,38	DVT – neg ultraljud	Sn-E
Lee 1999 [32]	121	86	79	0,28	DVT cancerpat	HB
Wells 1998 [68]	496	94	98	0,08	DVT	HB
Wells 1998 [68]	279	88	99,5	0,17	DVT – låg PTP	HB
Wells* 1999 [70]	150	87	90	0,28	DVT	HB
Wells 1999 [70]	50		96	0,28	DVT – låg PTP	HB

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde; sn-E = snabb-ELISA; HB = helblod; PTP = pretest probability (sannolikhet före test); \* endast inläggande patienter

**Tabell 7** Latexanalyser vid lungemboli, fördelade på semikvantitativa, manuella och automatiska, kvantitativa.

Författare, år	Antal	Sens	NPV	LR-	Tillverkare/ typ
Flores 1995 [18]	85	94	89	0,22	Manuell Baxter
Ginsberg 1993 [19]	221	84	93	0,29	Manuell Organon
Heit 1999 [25]	105	91	91	0,20	Manuell Biopool
Heit 1999 [25]	105	94	94	0,14	Stago
Meyer 1998 [40]	142	93	90	0,16	Automatisk Stago
Oger 1998 [45]	386	100	100	0,00	Automatisk Stago
Quinn 1999 [53]	103	100	100	0,00	Manuell Murex
Quinn 1999 [53]	103	97	95	0,10	Manuell Organon
Quinn 1999 [53]	103	100	100	0,00	Manuell Pacific
Quinn 1999 [53]	103	100	100	0,00	Manuell Sigma
Quinn 1999 [53]	103	97	94	0,12	Stago
Veitl 1996 [63]	183	68	95	0,42	Manuell Agen
Veitl 1996 [63]	183	89	98	0,19	Automatisk Behring

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde

**Tabell 8** Helblodsanalys vid lungemboli.

<b>Författare, år</b>	<b>Antal</b>	<b>Sens</b>	<b>NPV</b>	<b>LR-</b>
Egermayer 1998 [15]	517	95	99	0,09
Farell 2000 [17]	125	68	83	0,42
Ginsberg 1995 [20]	86	94	98	0,10
Veitl 1996 [63]	183	88	98	0,18

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde

**Tabell 9** Klassiska ELISA-analyser vid lungemboli, sorterade efter analystyp.

<b>Författare, år</b>	<b>Antal</b>	<b>Sens</b>	<b>NPV</b>	<b>LR-</b>	<b>Typ</b>
Bonnin 1997 [7]	80	95	95	0,17	bioMerieux
Bounameaux 1989 [8]	102	100	100	0,00	Stago
Flores 1995 [18]	85	97	96	0,08	Boehringer
Ginsberg 1993 [19]	221	100	100	0,29	Stago
Heit 1999 [25]	105	91	91	0,20	Stago
Meyer 1998 [40]	142	92	89	0,16	Stago
Quinn 1999 [53]	103	100	100	0,00	Stago
Reber 1995 [54]	301	98	98	0,06	Stago
Tardy 1998 [60]	96	100	100	0,00	Stago
Veitl 1996 [63]	183	89	98	0,13	Agen

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde

**Tabell 10** Snabba ELISA-analyser vid lungemboli.

Författare, år	Antal	Sens	NPV	LR-	Typ
Heit 1999 [25]	105	91	90	0,23	Instant IA
Meyer 1998 [40]	115	92	91	0,12	Instant IA
Reber 1995 [54]	301	97	97	0,07	Instant IA
Tardy 1998 [60]	96	92	82	0,31	Instant IA

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde

**Tabell 11** Managementstudier vid lungemboli.

Författare, år	Antal	Sens	NPV	LR-	Metod
Ginsberg 1998 [21]	1 117	85		0,22	HB
Låg PTP	703	79	99	0,27	
Medel PTP		80	88	0,38	
Hög PTP		93	64	0,15	
Perrier 1997 [49]	671	99,5	99,5	0,01	E

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde; E = ELISA; HB = helblod; PTP = pretest probability (sannolikhet före test)



**Tabell 12** D-dimeranalys vid proximal repektive distal ventrombos.

Författare, år	Antal	Sens	NPV	LR-	Diagnos	Metod
Leroyer 1996 [33]	294	84	89	0,53	DVT – distala	E
Leroyer 1996 [33]	294	98	96	0,07	DVT – proximala	E
Leroyer 1997 [34]	448	76 78	80 80	0,65 0,64	DVT – distala DVT – distala	Sn-E E
Leroyer 1997 [34]	448	98 98	94 96	0,06 0,05	DVT – proximala DVT – proximala	Sn-E E
Wells 1995 [65]	214	70	98	0,48	DVT – distala	HB
Wells 1995 [65]		93	98	0,09	DVT – proximala	HB

LR- = likelihood för negativt resultat; NPV = negativt prediktionsvärde; E = ELISA;  
sn-E = snabb-ELISA; HB = helblod

**Tabell 13** Diagnostik av djup ventrombos med D-dimer – studiedesign.

Författare, år	Antal	Ålder	Kvinnor (%)	Setting
Bernardi 1998 [5]	946	59	EA	ÖV
Chapman 1990 [12]	107	16–88	50	SV+ÖV (25%)
Hansson 1994 [23]	105	64	53	ÖV
Horney 1998 [26]	95	64	59	ÖV
Knecht 1997 [31]	113	69	56	EA
Lee 1999 [32]	121	EA	EA	ÖV
Leroyer 1996 [33]	294	62	61	ÖV
Leroyer 1997 [34]	448	62	53	ÖV
Lindahl 1998 [35]	155	EA	EA	ÖV
Lindahl 1999 [36]	236	EA	EA	ÖV
Ott 1988 [46]	108	65	47	ÖV
Pini 1993 [50]	401	62	51	SV+ÖV (59%)
Scarano 1997 [57]	126	62	55	ÖV
Wells 1995 [65]	214	56	62	ÖV
Wells 1998 [68]	496			ÖV
Wells 1999 [70]	150	64	51	SV
Wähländer 1999 [73]	95	66	61	SV+ÖV

Setting: ÖV = polikliniska patienter; SV = inläggande; EA = ej angivet

Diagnos: F = flebografi; US = ultraljud; FU = follow-up

Lab: O = omedelbar analys; B = batchkörning; F = forskningslab; R = rutinlab; ? = oklart

Studie: A = accuracy; M = management

<b>Diagn</b>	<b>Tidsgräns</b>	<b>Lab</b>	<b>Studie</b>	<b>Kommentarer</b>
US+FU	Ingen	EA	M 3 mån	Endast pat med negativt UL
F	Ingen	O, ?	A	
F	EA	O+B, ?	A	Svensk
F (5 US)	EA	O, R	A	Svensk
F	EA	O, ?	A	
F+US+FU	5 d	O, ?	M 3 mån	Cancerpat
F	EA	B, F	A	
F+US	7 d	B, F	A	Sista 170 pat enbart US
F+FU	EA	O, R	A+M?	Svensk
F	EA	B, F	A	Svensk
F	EA	B, ?	A	
F	Ingen	O, ?	A	
F	Ingen	B, F	A	
F	EA	O, F	A	
US+FU	EA	O, ?	M 3 mån	
US+FU	Ingen	O, F?	M 3 mån	
F	EA	B, F	A	

**Tabell 14** Diagnostik av djup ventrombos med D-dimer – prestanda.

Författare, år	Analystyp	Fabrikat	Namn
Bernardi 1998 [5]	ELISA snabb	Stago	Instant IA
Chapman 1990 [12]	ELISA	Mabco	
Hansson 1994 [23]	Latex Latex ELISA	Biopool Stago Agen	
Horney 1998 [26]	ELISA snabb (IF)	Nycomed	NycoCard
Knecht 1997 [31]	Latex autom	B-M	Tina Quant
Lee 1999 [32]	Helblod	Agen	SimpliRed
Leroyer 1996 [33]	ELISA – proximala DVT – distala DVT	Stago	
Leroyer 1997 [34]	ELISA snabb – distala DVT – proximala DVT ELISA – distala DVT – proximala DVT	Stago  Stago	Instant IA
Lindahl 1998 [35]	Latex ELISA snabb (IF)	Biopool Nycomed	Minutex NycoCard
Lindahl 1999 [36]	Latex autom – proximala DVT – distala DVT	BM	Tina Quant
Ott 1988 [46]	Latex Latex ELISA ELISA	Mabco BM/Stago Mabco BM/Stago	Dimertest Dimer Dimertest EIA D-Dimer

LR = likelihood-kvot; NPV = negativt prediktionsvärde; PPV = positivt prediktionsvärde;  
PTP = pretest probability (sannolikhet före test)

	<b>Cut-off</b>	<b>Prev</b>	<b>Sens</b>	<b>Spec</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>LR-</b>	<b>LR+</b>
	500	0,4	67	88	2	100	0,38	5,58
	200	33,0	88	68	57	93	0,17	2,71
	210	46,0	94	68	71	93	0,09	2,90
	500		73	79	74	78	0,34	3,50
	200		94	60	66	92	0,05	2,40
	500	46,0	98	28	54	94	0,08	1,00
	500 feu	52,0	98	44	66	96	0,05	1,75
		48,8	86	48	61	79	0,28	1,67
	500 feu	48,0	94	31	56	85	0,19	1,36
		35,0	98	31	49	96	0,07	1,41
		13,0	84	31	23	89	0,53	1,21
	500	59,0	92	37	68	76	0,22	1,45
		16,0	76	37	32	80	0,65	1,20
		43,0	98	37	62	94	0,06	1,54
	500 feu	59,0	93	35	67	77	0,21	1,43
		16,0	78	35	32	80	0,64	1,20
		43,0	98	35	61	96	0,05	1,51
	250	39,0	95	46	53	94	0,11	1,77
	500 feu		90	62	60	91	0,16	2,38
	700	43,2	95	58		94	0,09	2,26
		31,4	99					
		11,8	86					
		36,0	67	78	63	81	0,43	3,07
			90	58	55	91	0,18	2,14
	200		97	65	61	98	0,04	2,80
	1 000 feu		97	62	59	98	0,04	2,60

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 14** fortsättning

<b>Författare, år</b>	<b>Analystyp</b>	<b>Fabrikat</b>	<b>Namn</b>
Pini 1993 [50]	Latex	Organon	Dimertest
Scarano 1997 [57]	ELISA ELISA snabb ELISA snabb (IF)	Behringwerke Stago Nycomed	D-d micro Instant IA NycoCard
Wells 1995 [65]	Helblod – proximala DVT – distala DVT	Agen	SimpliRed
Wells 1998 [68]	Helblod – låg PTP (279)	Agen	SimpliRed
Wells 1999 [70]	Helblod – låg PTP (50)	Agen	SimpliRed
Wählander 1999 [73]	ELISA ELISA ELISA snabb ELISA snabb ELISA snabb Latex Latex	Stago Biopool Stago Nycomed Nycomed Stago Biopool	Asserachrom TintElize Instant IA NycoCard NycoCard D-di Minutex

LR = likelihood-kvot; NPV = negativt prediktionsvärde; PPV = positivt prediktionsvärde;  
PTP = pretest probability (sannolikhet före test)

	<b>Cut-off</b>	<b>Prev</b>	<b>Sens</b>	<b>Spec</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>LR-</b>	<b>LR+</b>
	200	49,0	78	88	86	81	0,25	6,47
		23,8	100	80	61	100	0,00	5,05
			93	94	82	98	0,07	15,05
			90	80	59	96	0,12	4,55
		24,8	89	77	56	95	0,14	3,87
		20,0	93	77	52	98	0,09	4,04
		5,0	70	77	16	98	0,39	3,04
		17,0	94	71	40	98	0,08	3,29
		3,0	88	76	10	100	0,17	3,59
		28,0	87	47	41	90	0,28	1,64
		10,0				96		
	500 feu	40,0	95	39	51	92	0,14	1,54
	500 feu		92	63	63	92	0,13	2,50
	500 feu		92	56	58	91	0,14	2,10
	<500		100	32	49	100	0,00	1,46
	≤500		71	79	69	80	0,37	3,37
	<500		82	57	56	82	0,32	1,90
	<500		89	59	559	89	0,18	2,17

**Tabell 15** Diagnostik av lungemboli med D-dimer – studiedesign.

Författare, år	Antal	Ålder	Kvinnor (%)	Setting
Bonnin 1997 [7]	80	63	54	EA
Bounameaux 1989 [8]	102	70	43	SV+ÖV (74%)
Egermayer 1998 [15]	517	EA	EA	SV+ÖV (8%)
Farrell 2000 [17]	125 52	55	47	ÖV
Flores 1995 [18]	85	56	48	ÖV
Ginsberg 1993 [19]	221	54	64	SV+ÖV (68%)
Ginsberg 1995 [20]	86	51	61	SV+ÖV
Ginsberg 1998 [21]	1 177	53	59	ÖV
Heit 1999 [25]	105	62	47	SV+ÖV (55%)
Meyer 1998 [40]	142	55	58	SV+ÖV (80%)
Oger 1998 [45]	386	63	56	ÖV
Perrier 1997 [49]	671	59/70	EA	ÖV
Quinn 1999 [53]	103	59	44	EA
Reber 1995 [54]	301	15–95	46	EA
Tardy 1998 [60]	96	>70	66	ÖV
Veitl 1996 [63]	183	56	57	SV+ÖV

Setting: ÖV = polikliniska patienter; SV = inneliggande; EA = ej angivet

Diagnos: AI = angiografi; F = flebografi; FU = långtidsuppföljning; SC = skintigrafi; US = ultraljud

Lab: O = omedelbar analys; B = batchkörning; FL = forskningslab; R = rutinlab; ? = oklart

Studie: A = accuracy; M = management



<b>Diagn</b>	<b>Tidsgräns</b>	<b>Lab</b>	<b>Studie</b>	<b>Kommentar</b>
SC	EA	O, R	A	
SC	EA	B, ?	A	Enbart dagtid
SC+AI+död	EA	O, R	A	
SC+AI+död AI	EA	O, FL	A	
SC+AI	EA	B, ?	A	
SC+AI+F+FU	EA	B, ?	A	Polikliniska separat
SC+AI+F+FU	EA	O, FL	A	
SC+US+FU	EA	O, R?	M 3 mån	
AI	EA	B, FL	A	
SC+AI	Ingen	B/O, ?	A	40 st med symtom >7 d
SC+AI	7 d	B, FL	A	
SC+AI	EA	EA	M 3 mån	
AI	EA	B, FL	A	
SC+AI+US	EA	B, FL	A	Konkordansdata
AI/SC/US	7 d	B, ?	M 3 mån	Enbart äldre
SC	EA	B, ?	A	

**Tabell 16** Diagnostik av lungemboli med D-dimer – prestanda.

<b>Författare, år</b>	<b>Analystyp</b>	<b>Fabrikat</b>	<b>Namn</b>
Bonnin 1997 [7]	ELISA	bioMerieux	
Bounameaux 1989 [8]	ELISA	Stago	
Egermayer 1998 [15]	Helblod	Agen	SimpliRed
Farrell 2000 [17]	Helblod Helblod	Agen Agen	SimpliRed SimpliRed
Flores 1995 [18]	ELISA Latex	Boehringer-M Baxter	
Ginsberg 1993 [19]	Latex ELISA	Organon Stago	
Ginsberg 1995 [20]	Helblod	Agen	SimpliRed
Ginsberg 1998 [21]	Helblod Låg PTP	Agen	SimpliRed SimpliRed
Heit 1999 [25]	Latex Latex ELISA ELISA snabb	Biopool Stago Stago Stago	Minutex D-D D-di test Asserachrom IA ABC
Meyer 1998 [40]	ELISA Latex autom ELISA snabb	Stago Stago Stago	Asserachrom STA-Liatest Instant IA
Oger 1998 [45]	Latex snabb	Stago	STA-Liatest
Perrier 1997 [49]	ELISA	Stago	Asserachrom

LR = likelihood-kvot; NPV = negativt prediktionsvärde; PPV = positivt prediktionsvärde;  
PTP = pretest probability (sannolikhet före test)

	<b>Cut-off</b>	<b>Prev (%)</b>	<b>Sens</b>	<b>Spec</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>LR-</b>	<b>LR+</b>
	500	24	95	31	30	95	0,17	1,37
	500	10	100	81	59	100	0,00	5,00
		8	95	54	15	99	0,09	2,06
		33	68	76	58	83	0,42	2,87
		23	50	60	27	80	0,83	1,28
	500	36	97	43	49	96	0,08	1,69
			94	30	43	89	0,22	1,33
	500	20	84	56	31	93	0,29	1,89
	300		100	26	25	100	0,00	1,36
		19	94	66	38	98	0,10	2,70
		17	85	68			0,22	2,70
		3	79	76		99	0,27	3,30
	500	31	91	44	43	91	0,20	1,64
	250		94	44	44	94	0,14	1,69
	500		91	42	42	91	0,20	1,64
	500		91	39	41	90	0,23	1,50
	500	42	92	50	57	89	0,16	1,84
	500		93	43	54	90	0,16	1,63
	500		92	69	72	91	0,12	2,97
	500 feu	38	100	35	48	100	0,00	1,53
	500	29	100	42	41	100	0,01	1,70

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 16** fortsättning

<b>Författare, år</b>	<b>Analystyp</b>	<b>Fabrikat</b>	<b>Namn</b>
Quinn 1999 [53]	ELISA Latex Latex Latex Latex Latex	Stago Stago Organon Pacific Hemost Sigma Murex	Asserachrom D-di test Fibrinosticaon D-dimer Accucalot Wellcotest
Reber 1995 [54]	ELISA ELISA snabb	Stago Stago	Asserachrom Instant IA
Tardy 1998 [60]	ELISA ELISA snabb	Stago Stago	Instant IA
Veitl 1996 [63]	ELISA ELISA snabb (IF) Latex autom Helblod Latex	Agen Nycomed Behringwerke Agen Agen	D-D Gold test NycoCard Turbiquant SimpliRed Dimertest II

LR = likelihood-kvot; NPV = negativt prediktionsvärde; PPV = positivt prediktionsvärde;  
PTP = pretest probability (sannolikhet före test)

	<b>Cut-off</b>	<b>Prev (%)</b>	<b>Sens</b>	<b>Spec</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>LR-</b>	<b>LR+</b>
		34	100	13	37	100	0,00	1,15
	500 feu		97	25	40	94	0,12	1,29
	500 feu		97	29	42	95	0,10	1,37
	500 feu		100	24	40	100	0,00	1,32
	500 feu		100	24	40	100	0,00	1,32
	500 feu		100	19	39	100	0,00	1,23
	500	31	98	39	42	98	0,06	1,61
	500 feu		97	44	44	97	0,07	1,73
		42	100	14	46	100	0,00	1,17
			92	25	46	82	0,31	1,23
	300	10	89	76	31	98	0,14	3,71
	500		95	33	14	98	0,15	1,42
	66		89	57	21	98	0,19	2,07
			88	65	23	98	0,18	2,51
			68	77	25	95	0,42	2,96

**Tabell 17** Studier som inte särredovisar LE från DVT.

<b>Författare, år</b>	<b>Antal pat</b>	<b>Ålder</b>	<b>Kvinnor (%)</b>	<b>Setting</b>
Brimble 1997 [10]	262	56	62	EA
Turkstra 1996 [62]	234	58	62	ÖV

<b>Författare, år</b>	<b>Analystyp</b>	<b>Prevalens</b>	<b>Sensitivitet</b>	<b>Specificitet</b>
Brimble 1997 [10]	SimpliRed	23	86	66
Turkstra 1996 [62]	SimpliRed	29	100	58

A = accuracy; AI = angiografi; EA = ej angiven; F = flebografi; FL = forskningslab;  
FU = långtidsuppföljning; LR = likelihood-kvot; M = management; O = omedelbar analys;  
SC = skintigrafi; US = ultraljud; ÖV = polikliniska patienter

<b>Diagnostik</b>	<b>Tidsgräns</b>	<b>Lab</b>	<b>Studie</b>		
F+US+SC	EA	O, FL	A		
US+SC+ AI+FU	EA	O, FL	M 3 mån		
<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>LR-</b>	<b>LR+</b>	<b>Kommentar</b>	
42	94	0,21	2,50		
49	100	0,00	2,39	Symtom 7 d	

## Referenser

1. European concerted action on thrombosis report "D-dimer comparison trial", manuscript, 2002.
2. Anderson DR, Wells PS, Kovacs M, et al. 43 Ann Meeting of ASH, Orlando, Dec 2001.
3. Aschwanden M, Labs KH, Jeanneret C, et al. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1999;30:929-35.
4. Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. A shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med* 1996;156:939-46.
5. Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ* 1998;317:1037-40.
6. Boisclair MD, Lane DA, Wilde JT, et al. A comparative evaluation of assays for markers of activated coagulation and/or fibrinolysis: thrombin-antithrombin complex, D-dimer and fibrinogen/fibrin fragment E antigen. *Br J Haematol* 1990;74:471-9.
7. Bonnin F, Hadjicostova H, Jebrak G, et al. Complementarity of lung scintigraphy and D-dimer test in pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1997;24:444-7.
8. Bounameaux H, Slosman D, de Moerloose P, Reber G. Laboratory diagnosis of pulmonary embolism: value of increased levels of plasma D-dimer and thrombin – antithrombin III complexes. *Biomed Pharmacother* 1989;43:385-8.
9. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80:132-7.
10. Brimble KS, Ginsberg JS. Evaluation of the combination of a bedside D-dimer assay and enzyme-linked immunosorbent soluble fibrin assay in patients with suspected venous thromboembolism. *Thromb Res* 1997;88:291-7.
11. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-2.
12. Chapman CS, Akhtar N, Campbell S, et al. The use of D-Dimer assay by enzyme immunoassay and latex agglutination techniques in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Clin Lab Haematol* 1990;12:37-42.
13. D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L, et al. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;75:412-6.
14. Dempfle CE, Zips S, Ergul H, Heene DL. The Fibrin Assay Comparison Trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT study group. *Thromb Haemost* 2001;85:671-8.



15. Egermayer P, Town GI, Turner JG, et al. Usefulness of D-dimer, blood gas, and respiratory rate measurements for excluding pulmonary embolism. *Thorax* 1998;53:830-4.
16. Fagerberg IH, Lonn Karlsson E, Erlin K, et al. Evaluation of D-dimer assays in symptomatic outpatients with suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;July (Supplement).
17. Farrell S, Hayes T, Shaw M. A negative SimpliRED D-dimer assay result does not exclude the diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolus in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2000;35:121-5.
18. Flores J, Lancha C, Perez Rodriguez E, et al. Efficacy of D-dimer and total fibrin degradation products evaluation in suspected pulmonary embolism. *Respiration* 1995;62:258-62.
19. Ginsberg JS, Brill-Edwards PA, Demers C, et al. D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:1679-84.
20. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995;73:35-8.
21. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1006-11.
22. Gogstad GO, Dale S, Brosstad F, et al. Assay of D-dimer based on immunofiltration and staining with gold colloids. *Clin Chem* 1993;39:2070-6.
23. Hansson PO, Eriksson H, Eriksson E, et al. Can laboratory testing improve screening strategies for deep vein thrombosis at an emergency unit? *J Intern Med* 1994;235:143-51.
24. He S, Bremme K, Blomback M. Can the laboratory assay of protein C activity assist in monitoring the hemostatic function in pre-eclampsia? *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:127-32.
25. Heit JA, Minor TA, Andrews JC, et al. Determinants of plasma fibrin D-dimer sensitivity for acute pulmonary embolism as defined by pulmonary angiography. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:235-40.
26. Horney E, Lagerstedt C. [Evaluation of analyses to exclude suspected thrombosis. Don't rely on the D-dimer test!]. *Läkartidningen* 1998;95:55-8.
27. Jennersjo C, Karlander S, Fagerberg IH, Lindahl TL. Low levels of D-dimer do not exclude distal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;July (Supplement):P710.
28. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108-11.
29. Kelly J, Hunt BJ. Role of D-dimers in diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet* 2002;359:456-8.
30. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma d-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:747-56.

31. Knecht MF, Heinrich F. Clinical evaluation of an immunoturbidimetric D-dimer assay in the diagnostic procedure of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Res* 1997;88:413-7.
32. Lee AY, Julian JA, Levine MN, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999;131:417-23.
33. Leroyer C, Bressollette L, Oger E. Diagnostic value of plasma D-Dimer measurement, using ELISA test, in front of suspected deep venous thrombosis. *Eur J Intern Med* 1996;7:99-103.
34. Leroyer C, Escoffre M, Le Moigne E, et al. Diagnostic value of a new sensitive membrane based technique for instantaneous D-dimer evaluation in patients with clinically suspected deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:637-40.
35. Lindahl TL, Lundahl TH, Ranby M, Fransson SG. Clinical evaluation of a diagnostic strategy for deep venous thrombosis with exclusion by low plasma levels of fibrin degradation product D-dimer. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:307-16.
36. Lindahl TL, Lundahl TH, Fransson SG. Evaluation of an automated micro-latex D-dimer assay (Tina-quant on Hitachi 911 analyser) in symptomatic outpatients with suspected DVT. *Thromb Haemost* 1999;82:1772-3.
37. Lindahl TL, Alfredsson J, Ranby M, et al. High incidence of venous thromboembolism in patients with elevated D-dimer concentration and no DVT at first admission – a four year follow-up. *Thromb Haemost* 2001;July (Supplement): P717.
38. MacCallum PK, Cooper JA, Martin J, et al. Haemostatic and lipid determinants of prothrombin fragment F1.2 and D-dimer in plasma. *Thromb Haemost* 2000;83:421-6.
39. Marder VJ. Identification and purification of fibrinogen degradation products produced by plasmin: considerations on the structure of fibrinogen. *Scand J Haematol Suppl* 1971;13:21-36.
40. Meyer G, Fischer AM, Collignon MA, et al. Diagnostic value of two rapid and individual D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism: comparison with microplate enzyme-linked immunosorbent assay. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:603-8.
41. Michiels JJ, Perrier A, Bounameaux H. Should a normal D-dimer rule out angiographic pulmonary embolism or unfavorable outcome in patients left untreated? *Thromb Haemost* 2001;85:753-4.
42. Nieuwenhuizen W, Emeis JJ, Vermond A. Catabolism of purified rat fibrin(ogen) plasmin degradation products in rats. *Thromb Haemost* 1982;48:59-61.
43. Nordenhem A, Wiman B. Tissue plasminogen activator (tPA) antigen in plasma: correlation with different tPA/inhibitor complexes. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:475-83.
44. Norrman B, Wallen P, Ranby M. Fibrinolysis mediated by tissue plasminogen activator. Disclosure of a kinetic transition. *Eur J Biochem* 1985;149:193-200.

45. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-Dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:65-70.
46. Ott P, Astrup L, Jensen RH, et al. Assessment of D-dimer in plasma: diagnostic value in suspected deep venous thrombosis of the leg. *Acta Med Scand* 1988;224:263-7.
47. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87:7-12.
48. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156:531-6.
49. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:492-6.
50. Pini M, Quintavalla R, Pattacini C. Combined use of strain-gauge plethysmography and latex D-dimer test in clinically suspected deep venous thrombosis. *Fibrinolysis* 1993;7:391-96.
51. Pizzo SV, Schwartz ML, Hill RL, McKee PA. The effect of plasmin on the subunit structure of human fibrinogen. *J Biol Chem* 1972;247:636-45.
52. Prins MH, Marchiori A. Risk of recurrent venous thromboembolism – expanding the frontier. *Thromb Haemost* 2002;87:1-3.
53. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, et al. D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1445-9.
54. Reber G, Vissac AM, de Moerloose P, et al. A new, semi-quantitative and individual ELISA for rapid measurement of plasma D-dimer in patients suspected of pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6:460-3.
55. Righini M, de Moerloose P, Reber G, et al. Should the D-dimer cut-off value be increased in elderly patients suspected of pulmonary embolism? *Thromb Haemost* 2001;85:744.
56. Ranby M. Studies on the kinetics of plasminogen activation by tissue plasminogen activator. *Biochim Biophys Acta* 1982; 704:461-9.
57. Scarano L, Bernardi E, Prandoni P, et al. Accuracy of two newly described D-dimer tests in patients with suspected deep venous thrombosis. *Thromb Res* 1997;86:93-9.
58. Shitrit D, Heyd J, Raveh D, Rudensky B. Diagnostic value of the d-dimer test in deep vein thrombosis: improved results by a new assay method and by using discriminate levels. *Thromb Res* 2001;102:125-31.
59. Strandberg K, Astermark J, Bjorgell O, et al. Complexes between activated protein C and protein C inhibitor measured with a new method: comparison of performance with other markers of hypercoagulability in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:1400-8.
60. Tardy B, Tardy-Poncet B, Viallon A, et al. Evaluation of D-dimer ELISA test in

- elderly patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998;79: 38-41.
61. Tengborn L, Palmblad S, Wojciechowski J, et al. D-dimer and thrombin/antithrombin III complex – diagnostic tools in deep venous thrombosis? *Haemostasis* 1994;24:344-50.
62. Turkstra F, van Beek EJ, ten Cate JW, Buller HR. Reliable rapid blood test for the exclusion of venous thromboembolism in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost* 1996;76:9-11.
63. Veitl M, Hamwi A, Kurtaran A, et al. Comparison of four rapid D-Dimer tests for diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res* 1996;82:399-407.
64. Wells PS, Rodger M, Forgie M, et al. XVIII Cong of ISTH, Paris, July 2001.
65. Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, et al. A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 1995;91:2184-7.
66. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:1326-30.
67. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350: 1795-8.
68. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. SimpliRED D-dimer can reduce the diagnostic tests in suspected deep vein thrombosis. *Lancet* 1998;351:1405-6.
69. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
70. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:493-7.
71. 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.
72. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
73. Wahlander K, Tengborn L, Hellstrom M, et al. Comparison of various D-dimer tests for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:121-6.