

EMERGENCY



D-димер і ВЕНОЗНА ТРОМБОЕМБОЛІЯ

Цей буклет створено у співпраці з

**професором Генрі Бунамо
та доктором Арно Пер'є**

(Лікарня університету м.Женеви, Швейцарія)

Клінічні оцінки надані з люб'язного дозволу
доктора Філіпа С. Уелса та доктора Арно Пер'є

рішення –
на основі діагнозу



Що таке венозна тромбоемболія (ВТЕ)?

Клінічними проявами венозної тромбоемболії (ВТЕ) є тромбоз нижніх кінцівок або тромбоз глибоких вен (ТГВ), а також найбільш поширене його ускладнення – тромбоемболія легеневих артерій (ТЕЛА). Частота появи ВТЕ, наприклад, у кавказькій популяції щороку становить 0,1% ⁽¹⁾. ТГВ виявляється при утворенні кров'яного згустку (тромбу) в одній з основних вен нижніх кінцівок і може приводити до часткового або повного припинення циркуляції ⁽²⁾.

Основний ризик, пов'язаний із ТГВ, – це розвиток ТЕЛА внаслідок емболізації тромбу легеневому кровотоку. ТГВ і ТЕЛА тісно пов'язані; асимптоматичні ТЕЛА визначаються у 50% пацієнтів із встановленим ТГВ, а асимптоматичні тромбози вен знаходять у 70% хворих з підтвердженими симптоматичними ТЕЛА. Кожна із стадій ВТЕ (а саме, дистальний ТГВ, проксимальний ТГВ, ТЕЛА) можуть або не можуть бути пов'язані із такими симптомами, як біль, набряк вражених кінцівок, а також, у випадку ТЕЛА, з диспное, плевритним болем та/або запамороченням.

Фактори ризику ВТЕ наведено у таблиці 1.

Профілактичне лікування за допомогою антикоагулянтів показано за наявності певних факторів середнього або високого ризику. Після першого випадку ВТЕ, ризик повторних випадків більший. У хворих на ідіопатичну ВТЕ частота повторення складає 8% на рік.

Таблиця 1

Фактори ризику ВТЕ ⁽³⁾

Фактори високого ризику	Фактори середнього ризику	Фактори низького ризику
<ul style="list-style-type: none"> ▪ переломи (стегна або гомілки) ▪ заміщення стегна або коліна ▪ більшість загальних хірургічних операцій ▪ більшість травм ▪ ушкодження хребта 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ артроскопічна хірургія коліна ▪ центральні внутришньовенні вливання ▪ застійні серцеві та респираторні розлади ▪ замісна гормональна терапія ▪ малігнізація ▪ оральні контрацептиви ▪ паралітичний інсульт ▪ вагітність і після-родовий період ▪ попередні ВТЕ ▪ спадкова тромбофілія 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ постільний режим > 3 днів ▪ тривала нерухомість (наприклад, тривалі подорожі машиною або літаком) ▪ вік (> 40 років) ▪ лапароскопічні операції ▪ надлишкова вага ▪ вагітність і після-родовий період ▪ варикозні розширення вен

Як діагностувати ВТЕ?

Оскільки діагностика ВТЕ на підставі клінічних симптомів складна та ненадійна, клінічна підозра на ВТЕ має бути підтверджена об'єктивними аналізами. **Венографія (флебографія) та легенева ангіографія** є методами золотого стандарту щодо діагностики, відповідно, ТГВ і ТЕЛА. Однак ці методи інвазивні та коштують дорого. Крім того, вони не скрізь і не завжди наявні та потребують неабиякої кваліфікації. Для того, щоб мінімізувати використання цих інвазивних методів, були запропоновані альтернативні неінвазивні діагностичні методики, серед яких **компресійна ультрасонографія (КУС)** при підозрі на ТГВ і **вентиляційно-перфузійна (V/Q) сцинтиграфія** або **спіральна комп'ютерна томографія** при підозрі на ТЕЛА. Однак ці неінвазивні методи також мають численні обмеження щодо доступності, дороговізни та ефективності. КУС має низьку чутливість щодо дистального ТГВ. V/Q сканування легенів не дозволяє зробити остаточний висновок у 50-70% випадків.

Більше того, у амбулаторних пацієнтів з клінічними підставами для підозри на патологію частота ВТЕ становить лише 20-25%. Це підкреслює необхідність у ефективному підході для надійного відхилення ВТЕ. В останні роки все ширше використовуються тести для **визначення рівня D-димеру** – у якості додаткового інструменту для покращення ефективності та рівня затрат неінвазивних стратегій діагностики ВТЕ.

Рис. 1

Компресійна ультрасонографія показує стегнову вену, що не стискається.

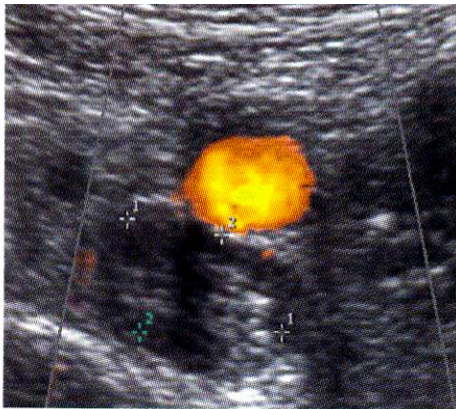
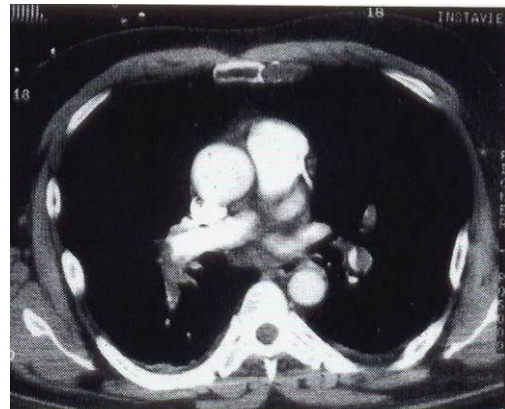


Рис.2

Спіральна КТ показує білатеральну центральну ТЕЛА.



Що таке D-димер?

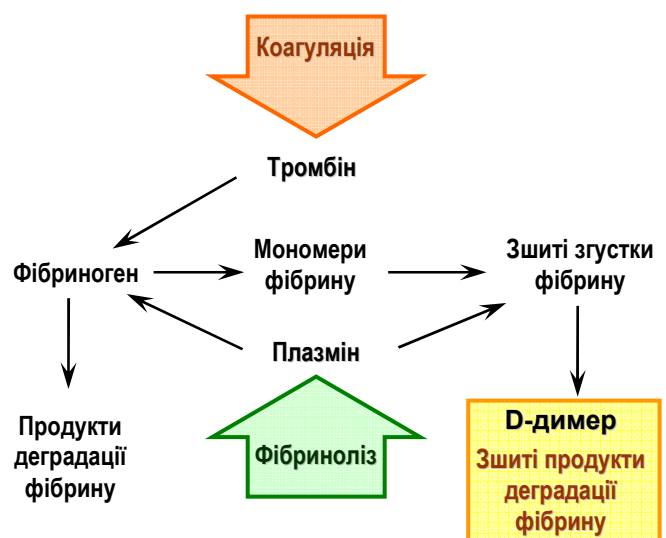
Фібрин, основний компонент тромбу, утворюється при активації системи коагуляції, тоді як активація фібринолітичної системи приводить до розпаду фібринового згустку (Рис. 3).

За нормальних фізіологічних умов між активностями цих систем існує рівновага. Вимірювання певних молекулярних маркерів допомагає визначити порушення гемостатичної рівноваги, що є важливим при діагностиці гемостатичних і тромботичних розладів.

Продукти деградації фібрину являють собою неоднорідну групу молекул, що характеризуються наявністю численних зшитих D-доменів (D-димер). Збільшений рівень D-димеру, який визначається імуно-

Рис. 3

D-димер – маркер утворення та руйнування фібринового згустку



ферментними методами з використанням моноклональних антитіл до епітопів D-димеру, є безпосереднім маркером фібринолітичної активності та непрямим маркером тромбоутворення. Плазмін переважно руйнує фібрин, але також може лізувати фібриноген. Але продукти деградації фібриногену, які при цьому утворюються, не містять зшитих доменів D-димеру, тому не розпізнаються тестами на D-димер.

Чому D-димер важливий при діагностиці ВТЕ?

У симптоматичних пацієнтів з ВТЕ тромби великі, а постійна активація фібринолізу спричиняє підвищений рівень D-димеру. Однак продукція фібрину також збільшена при багатьох інших патологіях. Відповідно, D-димер не є специфічним маркером наявності венозних тромбів, оскільки його рівень може бути збільшеним за рахунок таких патологічних станів, як злоякісність або недавня хірургічна операція. Рівень D-димеру також збільшений у старості та під час вагітності.

Тому **сам собі позитивний результат тесту на D-димер не підтверджує ВТЕ**. Однак рівень D-димеру збільшений майже у всіх хворих на гостру ВТЕ, за умови використання високочутливого тесту. Відповідно, імовірність того, що пацієнт з нормальним, тобто нижчим передбачуваною критичною точкою, рівнем D-димеру має ТГВ або ТЕЛА, дуже незначна. Корисність такого тесту полягає у його здатності надійно відхилити діагноз ВТЕ за рахунок високої **передбачуваності негативного значення (ПНЗ)** результату.

**За умови попередньої оцінки стану пацієнтів,
тест на D-димер – високо надійний неінвазивний тест
для відхилення діагнозу ВТЕ.**

Як обрати тест на D-димер?

“Для надійного відхилення ТЕЛА чутливість тесту має сягати 100%”⁽⁴⁾

Різні тести на D-димер звичайно подібні, але про їх результати цього неможна сказати внаслідок різної реактивності антитіл, аналітичної чутливості, матеріалу калібратора, одиниць вимірювання тощо. Інакше кажучи, у кожного теста на D-димер є власний діапазон нормальних значень, який потребує спеціального підтвердження до впровадження у клінічну практику для діагностики ВТЕ. Таке підтвердження включає оцінку за технічними, експлуатаційними та клінічними критеріями відповідно до три-етапного підходу, описаного нижче.

Отже, D-димер – не стандартизований аналіт, і результати залежать від використаного тесту, тому **лікарі повинні знати діагностичні характеристики теста, який використовується у їх лабораторії⁽⁵⁾**.

1. Технічна та експлуатаційна характеристика теста

Для відхилення діагнозу ВТЕ потрібен тест з малим часом виконання, який достовірно визначає, чи рівень D-димеру вище або нижче встановленого критичного значення. Перевага надається кількісним, незалежним від спостерігача системам з найнижчим коефіцієнтом варіації (CV) біля критичного значення. Завдяки своїм технічним характеристикам, саме ІФА є методикою вибору для отримання найнижчого CV.

2. Вибір критичного значення; перевірка точності у порівнянні з золотим стандартом

Для відхилення ВТЕ має бути визначене оптимальне значення для розпізнавання, або клінічне критичне значення. Це реалізується шляхом перспективного дослідження популяції хворих з підозрою на ВТЕ, які діагностуються на наявність або відсутність ВТЕ за допомогою об'єктивних методів золотого стандарту та аналізу ROC-кривих (специфічність vs. чутливість).

✓ Орієнтири чутливості, ПНЗ і специфічності

Корисність D-димеру полягає у його здатності відхилити ВТЕ, тому має бути обране таке критичне значення, яке б мінімізувало кількість хибно негативних результатів (бажана чутливість 100%) і максимізувало ПНЗ (бажане значення 100%). Зниження критичного значення збільшить чутливість (менше хибно негативних результатів), але – за рахунок меншої специфічності (більше хибно позитивних тестів). Слід пам'ятати, що внаслідок зниження чутливості теста на кожні 2% гине 1 пацієнт з 1000 у результаті рецидивів ТЕЛА, спричинених недоцільно припиненою антикоагуляційною терапією⁽⁴⁾.

**Ідеальне критичне значення:
найвища специфічність + чутливість біля 100% + CV% біля 0**

✓ Ефект розповсюдження хвороби та інших патологій

Надійність відхилення діагнозу ВТЕ за допомогою теста на D-димер залежить від його чутливості, яка безпосередньо визначає ПНЗ. Однак ПНЗ залежить не лише від чутливості теста, але також від розповсюдженості хвороби: для певних значень чутливості та специфічності чим більше клінічна оцінка ймовірності ВТЕ, тим нижче ПНЗ. Відповідно, навіть дуже чутливі тести на D-димер можуть ненадійно відхиляти діагноз ВТЕ у пацієнтів з високою клінічною ймовірністю хвороби.

Однак клінічна корисність тесту на D-димер визначається саме його специфічністю, тобто долею пацієнтів без ВТЕ з негативним результатом тесту на D-димер.

Рівень D-димеру часто оцінюють з причин, які не мають відношення до гострої ВТЕ. Специфічність високо чутливих тестів на D-димер у амбулаторних хворих звичайно становить 40-50%. Специфічність може бути набагато нижчою у певних популяціях, наприклад, у людей похилого віку, вагітних жінок, хворих на рак, або пацієнтів стаціонарів^(14,20), тому для цих груп людей визначення D-димеру клінічно неінформативне. Чи проводити аналіз на D-димер у таких пацієнтів, вирішує лікар.

3. Перспективні практичні клінічні дослідження

Якщо певний тест на D-димер був обраний на підставі технічних, експлуатаційних критеріїв (етап 1) і критеріїв точності (етап 2), його практична корисність, надійність і економічна ефективність відповідно до реальних потреб мають бути перевірені у ході перспективних практичних клінічних досліджень. Метою має бути пошук тесту на D-димер з чутливістю та ПНЗ біля 100% та прийнятним рівнем специфічності (Таблиця 2).

Таблиця 2

Характеристики теста VIDAS® D-Dimer у амбулаторних пацієнтів з підозрою на ВТЕ

Пацієнт		Характеристики теста		Посилання
Патологія	Кількість	ПНЗ (%)	Специфічність (%)	
ТГВ	106	100	52,5	19
ТЕЛА	140	100	35	9
ТЕЛА	234	99	52	4
ТЕЛА	1106	99,6	5	10
ТЕЛА	965	100	38	20
ТГВ, ТЕЛА	807	99,7	44,4	11
ТГВ, ТЕЛА	918	100	33	13
ТГВ, ТЕЛА	302	100	33	12

Необхідні характеристики тесту	VIDAS® D-Dimer Exclusion™
▶ Чітке клінічне підтвердження, у тому числі на підставі практичних клінічних досліджень	>50 клінічних досліджень більше 10 000 пацієнтів
▶ Клінічно підтвержене критичне значення	500 нг/мл
▶ Точні результати біля критичного значення	CV<5%, ІФА технологія. Жодних перешкод
▶ Наявність 24 години на добу	Так, простий у використанні
▶ Швидке виконання	35 хвилин

D-димер у неінвазивних стратегіях діагностики ВТЕ

1. Корисність клінічних оцінок

Попередня клінічна оцінка ймовірності патології, яка дозволяє категоризувати пацієнтів на групи низького, середнього та високого ризику, є суттєвим етапом сучасної діагностики хворих з підозрою на ВТЕ⁽⁶⁾. Для ТГВ набула популярності шкала Уелса (табл. 3), не дивлячись на певну її суб'єктивність. Для ТЕЛА нещодавно були запропоновані та затверджені дві шкали: шкала Уелса (табл. 4) та женецька шкала (табл. 5). Хоча остання більш об'єктивна, проте потребує аналізу газів крові⁽⁷⁾. Використання D-димеру обмежено групами низького та середнього ризику, оскільки частота ВТЕ у них невелика.

Таблиця 3

Спрощена шкала Уелса для клінічної оцінки пацієнтів з підозрою на ТГВ⁽⁶⁾

• Активний рак (у процесі лікування, або лікування протягом останніх 6 місяців, або паліативна терапія)	1
• Параліч, парез або недавня гіпсова іммобілізація нижніх кінцівок	1
• Більшість хірургічних операцій або постільний режим більше 3 днів протягом останніх 4 місяців	1
• Локальна болісність уздовж розповсюдження системи глибоких вен	1
• набряк гомілок і стегон	1
• набряк гомілки >3 см порівняно до асимптоматичної (вимірюється 10 см нижче горбистості великої гомілкової кістки)	1
• Точкові набряки (більші на симптоматичній нозі)	1
• Неварикозні колатералі поверхневих вен	1
• Альтернативний діагноз, не менш імовірний ніж ТГВ	-2

< 0 : НИЗЬКИЙ ризик (розповсюдженість: 5%)

1 або 2 : СЕРЕДНІЙ ризик (розповсюдженість: 20%)

> 2 : ВИСОКИЙ ризик (розповсюдженість: 66%)

Таблиця 4

Спрощена шкала Уелса для клінічної оцінки пацієнтів з підозрою на ТЕЛА^(6,7)

· Клінічні ознаки та симптоми ТГВ (об'єктивний набряк і біль)	3
· ТЕЛА, так само або більш імовірна, як альтернативний діагноз	3
· Імобілізація (постільний режим ≥ 3 днів послідовно) або хірургічна операція у попередні 4 тижні	1,5
· Попередні ТГВ або ТЕЛА	1,5
· Частота серцевих скорочень > 100	1,5
· Гемоптиз	1
· Активний рак (у процесі лікування, або лікування протягом останніх 6 місяців, або паліативна терапія)	1

0-2 : НИЗЬКИЙ ризик (розповсюдженість: 4%)**3-6 : СЕРЕДНІЙ ризик (розповсюдженість: 21%)****> 6 : ВИСОКИЙ ризик (розповсюдженість: 67%)**

Таблиця 5

Женевська шкала для пацієнтів з підозрою на ТЕЛА⁽⁶⁾

· Вік: 60-79 років	1
89 років	2
· Попередні ВТЕ	2
· Недавня хірургічна операція	3
· Пульс > 100 уд. на хв.	1
· Pa(CO ₂): $< 4,8$ кПа	2
4,8-5,19 кПа	1
· Pa(O ₂): $< 6,5$ кПа	4
6,5-7,99 кПа	3
8-9,49 кПа	2
9,5-10,99 кПа	1
· Рентгеноскопія грудної клітки	
Пластинчасті ателектази на рентгенограмі	1
Підвищена гемідіафрагма на рентгенограмі	1

0-4 : НИЗЬКИЙ ризик (розповсюдженість: 10%)**5-8 : СЕРЕДНІЙ ризик (розповсюдженість: 38%)** **≥ 9 : ВИСОКИЙ ризик (розповсюдженість: 81%)**

2. Алгоритм діагностики ТГВ

Доведена надійність декількох неінвазивних стратегій, основаних на компресійній ультрасонографії (КУС), оцінці клінічної ймовірності патології та результатах тесту на D-димер. Показано, що стратегія, описана на рис. 4 (клінічна ймовірність з D-димером) є дуже надійною та економічно ефективною, яка дозволяє суттєво зменшити використання ультразвукових сканерів, але терапевти мусять адаптувати власні стратегії на підставі свого досвіду, а також інвазивних і неінвазивних тестів, наявних у відповідній лікарні. Технологія імунофлуоресцентного аналізу (VIDAS®) – єдина, надійність якої підтверджена для пацієнтів з НИЗЬКОЮ або СЕРЕДНЬОЮ клінічною ймовірністю патології.

Рис. 4

Приклад алгоритму діагностики при підозрі на ТГВ ^(8,13)

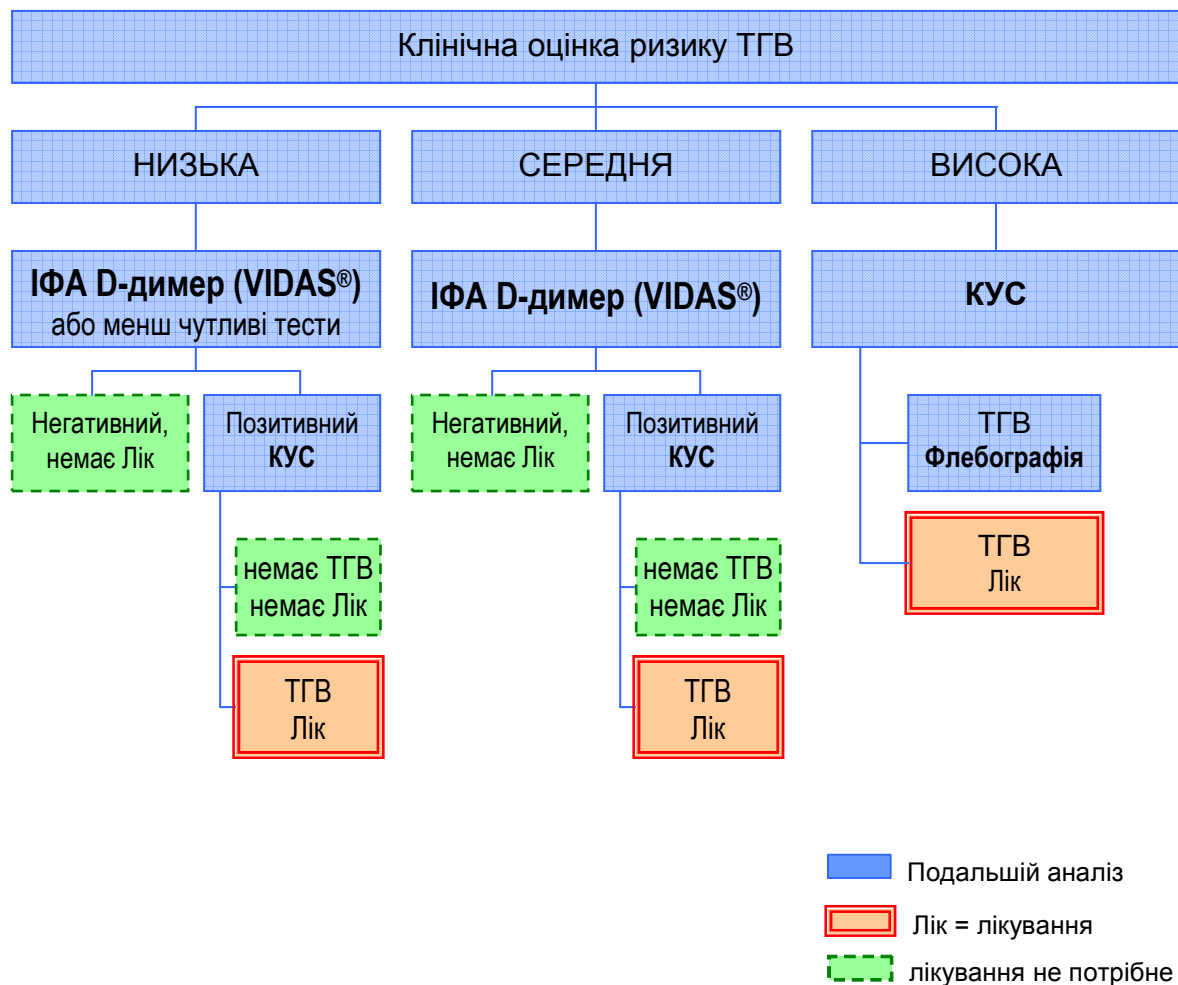
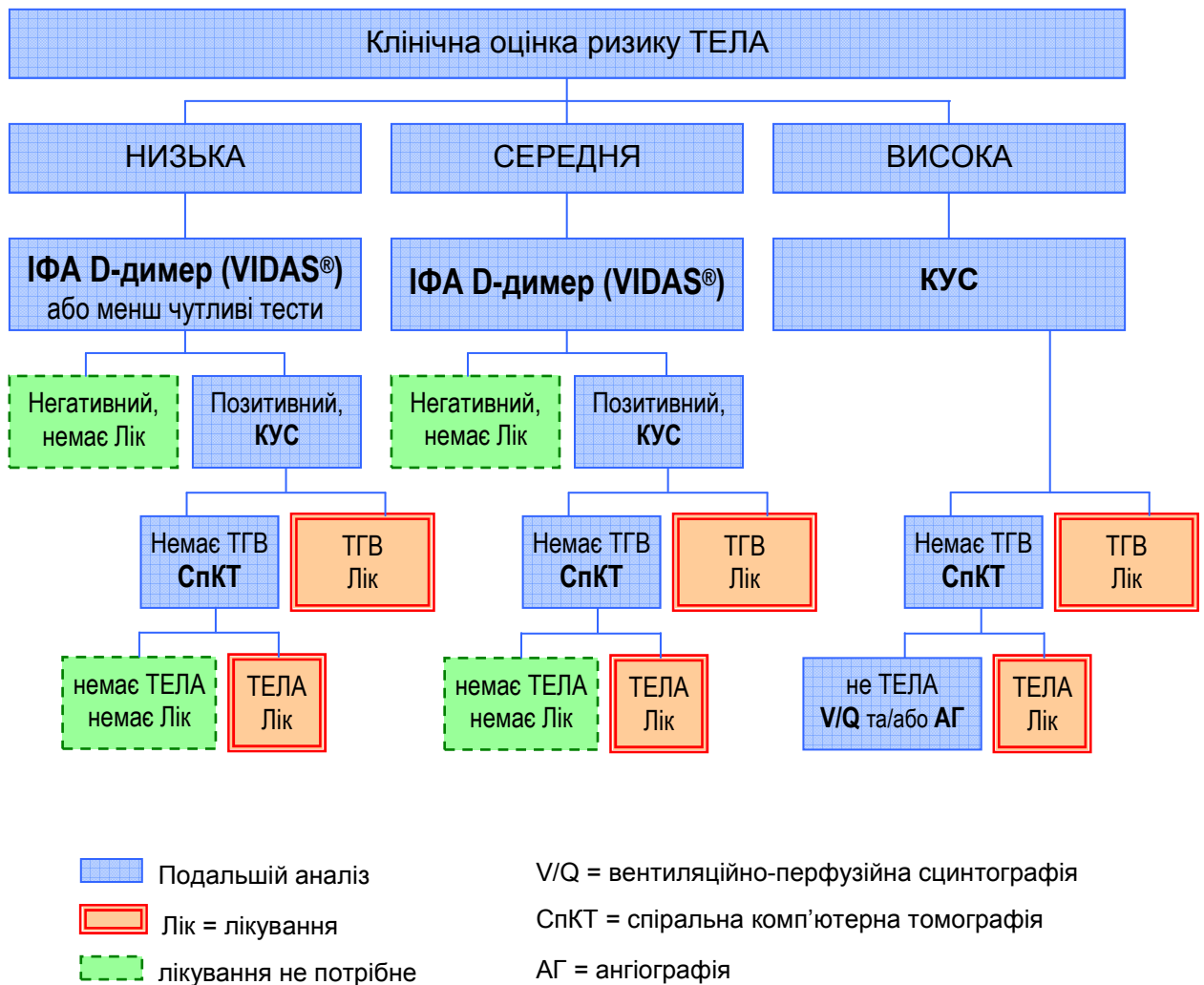


Рис. 6

Приклад послідовного алгоритму діагностики із спіральною комп'ютерною томографією (КТ) при підозрі на немасивну ТЕЛА⁽²⁰⁾



 Подальшій аналіз
 Лік = лікування
 лікування не потрібне

V/Q = вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія
 СпКТ = спіральна комп'ютерна томографія
 АГ = ангиографія

Рівень D-димеру нижче контрольної точки дозволяє відхилити діагноз приблизно у 30% хворих з підозрою на ВТЕ

4. VTE та антитромботичне лікування

Сучасна практика лікування першого випадку VTE – забезпечення оральної антикоагуляційної терапії (ОАТ) протягом 3-6 місяців після першого лікування гепарином. Однак тривалість ОАТ, оптимальна для запобігання рецидивам, залишається невизначеною.

Рівні D-димеру різко зменшуються після початку гепаринової терапії. При ОАТ рівні D-димеру продовжують знижуватись, демонструючи індивідуальні варіації, пов'язані як з віком тромбу, так і з індивідуальними фібринолітичними властивостями хворого^(15,16).

Нормальні рівні D-димеру, отримані після припинення ОАТ, характеризуються високим передбачуваним негативним значенням (ПНЗ) результату щодо рецидивів VTE⁽¹⁷⁾. Відповідно, D-димер може стати вибором №1 серед діагностичних засобів, коли йдеться про визначення тривалості ОАТ після першого випадку VTE, тобто – коли шукаємо відповідь на питання, чи продовжувати вживати антикоагулянти після стандартного періоду у 3-6 місяців⁽¹⁸⁾. Дослідження цього питання продовжуються.

Тест VIDAS® D-Dimer Exclusion™

**у комбінації з попередньою клінічною оцінкою стану пацієнтів,
надійно відхиляє тромбоз глибоких вен (ТГВ)
та тромбоемболію легеневих артерій (ТЕЛА)
у амбулаторних пацієнтів з підозрою на VTE:
➤ зменшення інвазивних і дорогих досліджень
➤ запобігання непотрібному лікуванню**

Відповіді на запитання

- Чи БЕЗПЕЧНО ВІДХИЛЯТИ ДІАГНОЗ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЗІВ У ПАЦІЄНТІВ З НЕГАТИВНИМ РЕЗУЛЬТАТОМ ТЕСТУ НА D-ДИМЕР?

Так, відхилити діагноз у пацієнтів на основі негативного результату тесту на D-димер безпечно. Результат тесту VIDAS[®] D-Dimer Exclusion у комбінації з попередньою клінічною оцінкою стану (для пацієнтів з НИЗЬКОЮ або СЕРЕДНЬОЮ клінічною ймовірністю патології) – надійний і безпечний показник.

Тромбоз при негативному результаті ІФА тесту на D-димер – рідке явище (< 2% випадків при використанні VIDAS[®]), причиною якого може бути:

- тромби малого розміру;
- надто тривалий проміжок між початком клінічних симптомів і взяттям крові для аналізу;
- хибно-позитивні результати рентгенографії або ультрасонографії;
- недостатність фібринолізу (недостатність активатору тканинного плазміногену tPA або високий рівень його інгібітора PAI-1).

- Чи ОЗНАЧАЄ ПОЗИТИВНИЙ РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТУ НА D-ДИМЕР, ЩО ПАЦІЄНТ ХВОРИЄ НА ВТЕ?

Ні, D-димер не є специфічним щодо ВТЕ, інші обставини можуть спричиняти високий рівень D-димеру, наприклад:

- | | | |
|----------------------------|--|------------------------|
| • похилий вік | • дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВС) | • захворювання печінки |
| • вагітність | • коронарна хвороба | • інфекція |
| • периферична артеріопатія | • тромболітична терапія | • запалення |
| • рак | | • гематома |

- Чи МОЖЕ РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТУ НА D-ДИМЕР ВИКОРИСТОВУВАТИСЬ ДЛЯ ВІДХИЛЕННЯ ДІАГНОЗУ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК?

Так. Однак рівень D-димеру поступово зростає протягом періоду вагітності, починаючи з ранніх її термінів, і в результаті може збільшуватись у 3-4 рази. Тому специфічність і клінічна інформативність тесту зменшуються під час вагітності. Не дивлячись на це, на сьогодні немає даних щодо впливу вагітності на чутливість тесту на D-димер. Тому вагомість негативного результату (рівень нижче контрольного) щодо відхилення ВТЕ залишається незмінною.

Важливо, що навіть вищі рівні можуть бути відмічені при патологічних вагітностях (у жінок з цукровим діабетом, при пре-еклампсії або амніотичній емболії). Досі продовжує розроблятися протокол визначення D-димеру у вагітних жінок.

- Які КРИТЕРІЇ ВИБОРУ ТЕСТУ НА D-ДИМЕР ДЛЯ ВІДХИЛЕННЯ ВТЕ?

Критерієм вибору є підтвердження, отримане в результаті широкомасштабних перспективних практичних клінічних досліджень, проведених у різних місцях планети. У таких дослідженнях пацієнтам з низькою/середньою ймовірністю патології та з негативним тестом на D-димер не призначається антикоагуляційна терапія, та вони спостерігаються протягом 3 місяців. Ризик тромбоемболії протягом 3-х місяців у таких пацієнтів має бути біля 1%, тобто подібний до ризику у пацієнтів, яких не лікували на підставі нормальної ангіограми або V/Q-сцинтиграфії легенів. Це є свідченням реальних можливостей тесту.

- Чи НЕОБХІДНО ПРОВОДИТИ ПОПЕРЕДНЮ ОЦІНКУ ЙМОВІРНОСТІ ПАТОЛОГІЇ?

Оцінка до-тестової ймовірності патології повинна бути першим кроком у постановці діагнозу пацієнта з підозрою на ВТЕ. У комбінації з тестом на D-димер вона зменшує необхідність застосовувати інвазивні та дорогі методики для початкового або додаткового обстеження.⁽⁶⁾

- Чи ВАРТО ВИМІРЮВАТИ D-ДИМЕР У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВИСОКИМ РИЗИКОМ ПАТОЛОГІЇ?

Ні, з двох причин. По-перше, лише 1 з 10 хворих з високим ризиком ВТЕ матиме негативний тест на D-димер. Тому клінічне значення тесту на D-димер щодо таких пацієнтів, які являють собою не більше 10% усіх хворих з підозрою на ВТЕ, низьке. По-друге, абсолютна кількість хворих з високим ризиком ВТЕ, яких не лікували на підставі негативного результату D-димеру, низька. Відповідно, хоча протягом моніторингу цих пацієнтів не зафіксовано жодних випадків, надійність відхилення ВТЕ тестом на D-димер потребує підтвердження.

Посилання

1. White R.W.
The epidemiology of Venous Thromboembolism
Circulation 2003; 107:14-18
2. Kearon C
Natural history of venous Thromboembolism
Circulation 2003;107:122-130
3. Anderson C, Spencer F.A.
Risk factors for Venous Thromboembolism
Circulation. 2003;107:19-116
4. Kruip M.
Use of a Clinical Decision Rule in Combination With D-Dimer Concentration in Diagnostic Workup of Patients with Suspected PE
Arch Intern Med, 2002;162:1631-354
5. Kelly L, Hunt BJ.
Role of D-Dimer in diagnosis of venous Thromboembolism
The Lancet 2002;359, February 9:456-457
6. Kelly J., Hunt BJ.
The utility of pretest probability assessment in patient with clinically suspected venous thromboembolism
Journal of thrombosis and Haemostasis 2003;1:1888-1896
7. Kline J., Wells P.
Methodology for a rapid Protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department
Ann Emerg Med. 2003;42:266-275
8. Bounameaux H, Perrier A.
Diagnostic approaches to suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism.
*Hematol J.*2003;4(2):97-103
9. Kabrhel C, McAfee AT, Goldhaber SZ.
A Rapid ELISA D-Dimer Is Sensitive and Has an Extremely High Negative Predictive Value for Acute Pulmonary Embolism in High-risk Emergency Department Patients.
Acad Emerg Med 2003 May;10(5):559-60
10. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM., Fitzpatrick P., Baker JL, Goldhaber SZ
Normal D-Dimer levels in Emergency Department patients suspected of acute PE
Journal of American College of Cardiology, 2002; 40 (8): 1475-8
11. Jolicœur M., Bérubé C, Bernier M., Soulière D., Miron MJ.
Use of D-Dimer in the management of suspected DVT and PE in the emergency room: prospective observations over 1 year
44th Annual Meeting of ASH 2002; Abs: P228
12. de Moerloose P., Bounameaux H., Perrier A., Reber G.
Performances of the VtDAS® D-Dimer New assay for the exclusion of VTE
Thromb Haemost, 2001; 85:185-6
13. Perrier A., Desmarais S., Miron MJ., de Moerloose P., Lepage R., Slosman D., Didier D., Linger PF., Patenaude JV., Bounameaux H.
Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients
Non Lancet, 1999; 353:190-95
14. Schrecengost JE., LeGallo RD, Boyd JC, Moons KG., Gonias SL, Rose CE Jr., Bruns DE.
Comparison of Diagnostic Accuracies in Outpatients and Hospitalized Patients of D-Dimer Testing for the Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism.
Clin Chem. 2003 Sep;49(9): 1483-1490.
15. The DVTENOX study group
Markers of hemostatic system activation in acute deep venous thrombosis-evolution during the first days of heparin treatment.
Thromb Haemost. 1993, 70, 909-914
16. Elias A., Bonfils S., Daoud-Elias M., Gauthier B., Sié P., Boccalon H., Boneu B.
Influence of long term oral anticoagulant upon prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complex and D-Dimer levels in patients affected by proximal deep vein thrombosis
Thromb Haemost, 1993,69,302-305
17. Palareti G., Legnani C, Cosmi B., Guazzaloca G., Pancani C, Coccheri S.
Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-Dimer performed after oral anticoagulation is stopped.
Thromb Haemost. 2002 Jan;87(i):7-12
18. Palareti G., Legnani C, Cosmi B., Valdre L, Lunghi B., Bernardi E, Coccheri S.
Predictive value of D-Dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia
Circulation. 2003 Jul 22;108(3):313-8.
19. Funfsinn N., Caliezi C, Demarmels Biasiutti E, Korte W., Z'Brun A., Baumgardner I., Ulrich M., Cottier C, Lammle B., Wuillemin WA.
Rapid D-Dimer testing and pre-test clinical probability in the exclusion of DVT in symptomatic patients
Blood Coagul Fibrinolysis, 2001; 12:165-70
20. Perrier A., Roy PM., Aujesky D., Chagnon I., Howarth N., Gourdiér AL, et al.
Diagnosing pulmonary embolism with clinical assessment, D-Dimer, venous ultrasound and helical computed tomography: a multicenter management study.
Am J Med 2004; 116(5): 291-9
21. Perrier A.
D-Dimer to rule out pulmonary embolism: whom should we test?
Chest, 2004; 125: 807-9

