

## D-dimeer en de diagnostiek van diep veneuze trombose: vergelijkend onderzoek van 13 D-dimeer bepalingen bij 99 patiënten met klinische verdenking op diepe veneuze trombose\*

F. van der GRAAF<sup>1</sup>, H. van den BORNE<sup>2</sup>, B.M. van der KOLK<sup>3</sup>, P.J. de WILD<sup>1</sup>, G.W.T. JANSSEN<sup>1</sup>, M. VERHOEF<sup>1</sup>, N.J.F. GIJSELHART<sup>1</sup> en S.H.M. van UUM<sup>4</sup>

Bij 99 patiënten die zich presenteerden op de Eerst Hulp met klachten en/of symptomen van diepe veneuze trombose van een been (DVT) werd een onderzoek uitgevoerd naar de diagnostische bruikbaarheid van 10 recent ontwikkelde D-dimeer testen en 3 conventionele ELISA D-dimeer bepalingen. Met behulp van de gouden standaard flebografie werd bij 44 patiënten een proximale DVT en bij 6 patiënten een geïsoleerde distale (kuitvene) trombose aangetoond. Negen en veertig patiënten hadden geen trombose. De sensitiviteit van twee kwalitatieve testen (Minutex en SimpliRED, add-back) en één kwantitatieve test (BC D-dimeer) voor alle trombosen (proximaal en distaal) was resp. 80, 80 en 83%, terwijl de specificiteit resp. 90, 94 en 87% bedroeg. Ondanks de hoge specificiteit is de sensitiviteit van deze bepalingen onvoldoende om als exclusietest te kunnen worden toegepast. De sensitiviteit van de kwalitatieve INSTANT I.A. was 94% en van de kwantitatieve Turbiquant D-dimeer 98% (bij een afkapwaarde gelijk aan de detectielimiet), terwijl de specificiteit 63% respectievelijk 40% bedroeg. Door voor de kwantitatieve D-dimeer bepalingen als afkapwaarde de hoogste D-dimeer concentratie waarbij een 100% sensitiviteit wordt verkregen te kiezen, werd een specificiteit bereikt die varieerde van 12% (Nycocard) tot 47% (IL DD) voor zowel proximale als distale trombose en van 31% (Nycocard) tot 71% (VIDAS) voor alleen proximale trombose. Bij een afkapwaarde die gelijk is aan de bovengrens van het referentiegebied werd slechts met de Tinaquant en VIDAS D-dimeer bepaling een 100% sensitiviteit voor zowel distale als proximale DVT verkregen met een specificiteit van 39% resp. 41%.

De conclusie van dit onderzoek is dat enkele van de recent ontwikkelde snelle D-dimeer testen in combinatie met een schatting van de a priori kans op DVT m.b.v. een gestandaardiseerde klinische scorelijst ge-

bruikt kunnen worden bij de diagnostiek van diepe veneuze trombose van het been.

*Trefwoorden: D-dimeer; diepe veneuze trombose; sensitiviteit; specificiteit*

De diagnose diepe veneuze trombose (DVT) kan op grond van het klinische beeld niet betrouwbaar worden gesteld. Aanvullende diagnostiek is daarom noodzakelijk. Flebografie wordt beschouwd als de gouden standaard voor de diagnostiek van DVT. Deze techniek heeft echter verschillende nadelen: ze is invasief, kostbaar en vereist veel technische en interpretatieve expertise. Deze nadelen hebben geleid tot de ontwikkeling van een aantal niet-invasieve en patiëntvriendelijker methoden zoals compressie-echografie (CE) en impedantie plethysmografie (IP). De laatste jaren wordt met name compressie-echografie veel toegepast. Hoewel de sensitiviteit en specificiteit van CE voor proximale DVT hoog is ( $\geq 98\%$ ) is de sensitiviteit voor distale (kuitvene) trombose veel lager. Herhaling van CE na een aantal dagen bij patiënten met een klinisch beeld van DVT en een normaal resultaat van CE is daarom noodzakelijk. Voor een juiste interpretatie van CE is bovendien veel ervaring vereist. De laatste jaren bestaat er veel belangstelling voor de rol die de bepaling van D-dimeer kan spelen bij de diagnostiek van DVT.

### D-dimeer

Activatie van het stollingsstelsel resulteert in de splitsing van fibrinogeen door trombine. De fibrinemonomeren die hierbij ontstaan polymeriseren vervolgens tot een onoplosbare fibrinegel. Dit fibrinestolsel wordt gestabiliseerd door de werking van geactiveerd stollingsfactor XIII, waarbij covalente bindingen (crosslinks) tussen de fibrineketens worden gevormd; hierbij wordt het D-domein van een fibrinogeen molecuul gekoppeld (gecrosslinkt) aan het D-domein van een ander fibrinogeen molecuul. De vorming van een fibrinestolsel leidt tot activatie van de fibrinolyse: het mechanisme waarmee m.b.v. plasmine het stolsel proteolytisch wordt afgebroken en waarbij fibrine afbraakproducten van variabele grootte ontstaan. De grote afbraakproducten noemt men X-oligomeren, terwijl de kleinere (heterogene) afbraakproducten waarin de D-D crosslink voorkomt D-dimeren worden genoemd.

*Klinische Laboratoria<sup>1</sup>, afdeling Radiodiagnostiek<sup>2</sup>, Chirurgie<sup>3</sup> en Inwendige Geneeskunde<sup>4</sup>, St. Joseph Ziekenhuis, Veldhoven*

Correspondentie: Dr. F. van der Graaf, Klinische Laboratoria, St. Joseph Ziekenhuis, Postbus 7777, De Run 4600, 5500 MB Veldhoven. E-mail: fvdgraaf@sjz.nl

\*Dit artikel is in gewijzigde vorm gepubliceerd in *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 83: 191-198.

## Bepaling van D-dimeer

Door de ontwikkeling van monoclonale antistoffen die de covalente binding (crosslink) tussen twee D-domeinen in gestabiliseerd fibrine herkennen werd het mogelijk immunologische bepalingen te ontwikkelen, waarmee de concentratie van de D-dimeer bevattende afbraakproducten kan worden geanalyseerd. Sinds de introductie van deze D-dimeer bepalingen hebben verschillende studies aangetoond dat verhoogde D-dimeer concentraties voorkomen bij ziektebeelden waarbij fibrinevorming optreedt. Voorbeelden hiervan zijn diffuse intravasale stolling, trombo-embolische processen (DVT en longembolie), ernstige infecties, trauma, preëclampsie en recente operatieve ingrepen.

## De rol van D-dimeer bij de diagnostiek van diep veneuze trombose en longembolie

Omdat verhoogde concentraties van D-dimeer niet specifiek zijn voor trombo-embolische processen, werd nagegaan of normale concentraties een DVT of longembolie (LE) kunnen uitsluiten. In verschillende onderzoeken werd aangetoond dat wanneer D-dimeer werd bepaald m.b.v een conventionele microtiterplaat ELISA-methode vrijwel altijd verhoogde waarden werden gevonden bij patiënten met een bewezen DVT of LE (1). Met andere woorden, een normale D-dimeer waarde, bepaald m.b.v ELISA, sluit met een hoge mate van zekerheid een recente DVT of LE uit. De studies met de ELISA D-dimeer vermelden een sensitiviteit en negatieve voorspellende waarde van >95% met een middelmatige specificiteit (35-50%). Een groot nadeel van deze ELISA D-dimeer bepalingen is echter dat ze arbeidsintensief zijn en ontworpen voor batch-analyse en dus niet geschikt zijn als spoedbepaling voor de diagnostiek bij de individuele patiënt. De op latex agglutinatie gebaseerde D-dimeer bepalingen, die wel snel en gemakkelijk uitvoerbaar zijn, bleken een sensitiviteit en negatieve voorspellende waarde te bezitten (70-90%), die onvoldoende zijn voor het veilig en betrouwbaar uitsluiten van een trombo-embolisch proces bij symptomatische patiënten (1).

De laatste jaren zijn een aantal nieuwe D-dimeer bepalingen op de markt gekomen, die gemakkelijk en redelijk snel uitvoerbaar zijn en die (volgens de producenten) voor de diagnostiek van DVT en LE een hoge sensitiviteit zouden hebben. Het doel van het hieronder beschreven onderzoek was een vergelijkende studie te verrichten naar de diagnostische bruikbaarheid van recent ontwikkelde snelle D-dimeer testen. Het onderzoek werd uitgevoerd bij 99 patiënten die zich met het klinisch beeld van DVT presenteerden op de Eerste Hulp van ons ziekenhuis. Bij alle patiënten werd flebografie uitgevoerd als gouden standaard voor de diagnostiek van DVT en plasma afgenomen voor de bepaling van D-dimeer met 10 recent ontwikkelde kwalitatieve en kwantitatieve D-dimeer testen en met 3 conventionele microtiterplaat ELISA methoden als referentie.

## PATIËNTEN en METHODEN

### Patiënten

Tijdens de onderzoeksperiode meldden zich 112 patiënten op de Eerste Hulp met een klinische verdenking op diep veneuze trombose van een been. Exclusiecriteria waren: antistollingsbehandeling, recente operatieve ingreep (<8 dagen), contra-indicatie voor toediening van contrastmiddelen, geen resultaat van de flebografie vanwege technische of interpretatieve problemen, weigeren van informed consent. Dertien patiënten werden om deze redenen uitgesloten, zodat uiteindelijk 99 patiënten in het onderzoek werden opgenomen. Van hen waren 61 vrouwen (mediane leeftijd 58, range 20-87 jaar) en 38 mannen (mediane leeftijd 56, range 20-77 jaar). De gemiddelde duur van de klachten was 6,6 dagen (range 1-42). 15% van de patiënten hadden symptomen die langer duurden dan 10 dagen. Het onderzoek was goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het ziekenhuis.

### Bloedafname

Binnen twee uur na presentatie op de Eerste Hulp werd bij alle patiënten bloed afgenomen in twee 4,5 ml gesiliconiseerde glazen buizen die 0,45 ml 0,109 M citraat bevatten. Het bloed werd binnen één uur na afname gecentrifugeerd bij 3000g gedurende 15 minuten bij kamertemperatuur, waarna het plaatjes arm plasma goed werd gemengd en in porties bij -80°C ingevroren en bewaard, totdat de D-dimeer analyses werden uitgevoerd. Voor de analyse werd het monster ontdooid in een waterbad bij 37°C gedurende 10 minuten en na mengen voor gebruik tenminste 15 minuten bij kamertemperatuur geplaatst.

### Flebografie

Ascenderende flebografie werd uitgevoerd m.b.v laag-osmolaire contrastvloeistof volgens een modificatie van de Rabinov en Paulin techniek. De diagnose diepe veneuze trombose werd gesteld indien op tenminste twee na elkaar genomen opnamen een vullingsdefect onveranderd van vorm en plaats aanwezig was in een overigens goed met contrast gevulde vene. Een flebogram werd als normaal beschouwd indien het gehele diep veneuze systeem duidelijk zichtbaar en normaal was. Alle andere beelden werden als niet-interpreteerbaar beschouwd. Trombi in de vena poplitea of in de meer proximale venen, met of zonder trombi in de kuitvenen, werden als proximaal geclassificeerd. Indien alleen een trombus in een kuitvene aanwezig was, werd de trombose als distaal beschouwd. De interpretatie werd uitgevoerd door een in flebografie getrainde radioloog die geen kennis had van de resultaten van de D-dimeer analyses.

### D-dimeer bepalingen

Alle D-dimeer bepalingen werden uitgevoerd volgens de instructies van de fabrikant door analisten die niet bekend waren met de resultaten van de flebografie. De volgende D-dimeer bepalingen werden uitgevoerd:

Het principe van de *SimpliRED D-dimeer* test (Agen Biomedical Ltd., Brisbane, Australia) is een rode bloedcel agglutinatie bepaling waarbij (vers) capillair of venous citraatbloed van de patiënt wordt gemengd met een conjugaat van 2 Mab's (monoclonale antistof): een anti D-dimeer Mab (3B6/22) en een anti rode bloedcel antistof (RAT-1C3/86). De detectielimiet is een vol bloed D-dimeer concentratie van 0,2 mg/l D-dimeer units, hetgeen overeenkomt met 0,4 mg/l fibrinogeen equivalent units (FEU)(2). Omdat plasma van de patiënten was ingevroren was het niet mogelijk de SimpliRed D-dimeer uit te voeren in volbloed van de patiënt. In overleg met de Nederlandse vertegenwoordiging van Agen (Nodia, Amsterdam) werd de SimpliRED D-dimeer uitgevoerd m.b.v. de "add-back" procedure volgens de instructies van de producent (Agen). In de "add-back" procedure wordt volbloed verkregen door het citraatplasma van de patiënt te mengen met 0 negatieve donor erythrocyten tot een hematocriet van 45%.

De *Minutex D-dimeer* bepaling (Biopool, Umeå, Zweden) is een semi-kwantitatieve latex agglutinatie-test die volgens de producent een hoge gevoeligheid zou hebben voor de diagnostiek van DVT. Onverdund plasma wordt gemengd met latex partikels die gecoat zijn met een monoclonale antistof tegen D-dimeer (8D3). Na 180-200 sec mengen wordt de testkaart beoordeeld op agglutinatie: een positieve agglutinatie betekent een D-dimeer concentratie van 0,5 mg/l FEU of hoger; geen agglutinatie betekent een D-dimeer concentratie < 0,5 mg/l FEU en wordt beschouwd als een negatief resultaat. Plasma's met een positief resultaat werden niet verder m.b.v. een verdunning geanalyseerd.

De kwalitatieve *INSTANT I.A. D-dimeer* (Diagnostica Stago, Asnières, Frankrijk) is een snelle (10 minuten) ELISA bepaling (3). D-Dimeer wordt gebonden aan een anti D-dimeer Mab (7G2(Fab')<sub>2</sub> fragmenten) waarna het conjugaat (2F7(Fab')<sub>2</sub> fragmenten) gekoppeld aan alkalische fosfatase wordt toegevoegd. Na toevoeging van het BCIP/NBT substraat wordt de intensiteit van de gevormde rose kleur visueel door de analist afgelezen en vergeleken met een positieve en negatieve controle. D-dimeer concentraties > 0,5 mg/l FEU geven een positief resultaat en concentraties < 0,3 mg/l FEU een negatief resultaat (geen kleurvorming). Er bestaat een "grijs" gebied voor concentraties van 0,3-0,5 mg/l FEU. Iedere geringe rose verkleuring op de testzone werd beschouwd als een positief resultaat.

De *NycoCard D-dimeer* test (Nycomed Pharma AS, Oslo, Noorwegen) maakt gebruik van een op een testkaart gebonden Mab tegen D-dimeer (S4H9). Een conjugaat van dezelfde Mab met 4 nm grote goud colloïdpartikels binden aan de op de testkaart gebonden D-dimeer (4). De intensiteit van de rode kleur van de goud partikels wordt gemeten m.b.v. NycoCard Reader (reflectometer), waarbij de D-dimeer concentratie wordt weergegeven in een van de volgende categorieën: <0,5, 0,5, 0,7, 1,0 .....8 mg/l D-dimeer units.

De *VIDAS D-dimeer* test (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankrijk) is een kwantitatieve volledig geautomati-

seerde ELISA bepaling. Analyse vindt plaats d.m.v. fluorescentie detectie op een miniVIDAS immunanalyser. In de eerste stap worden D-dimeer moleculen gebonden door het anti D-dimeer Mab 10B5E12C9. Het conjugaat bestaat uit een aan alkalische fosfatase gebonden tweede anti D-dimeer Mab 2C5A10. De resultaten zijn na 35 minuten bekend. De inter-assay precisie van de VIDAS D-dimeer bedraagt circa 5% bij 0,5 mg/l FEU. Het referentiegebied is 0,068-0,494 mg/l FEU (5). Waarden > 1,0 mg/l moeten verdund worden ingezet. Gezien het doel van deze studie werden monsters met een D-dimeer concentratie > 1,0 mg/l FEU niet verdund geheranalyseerd.

*Tina-quant a D-dimeer* (Roche Diagnostics, Mannheim, Duitsland), *Liatest D-dimeer* (Diagnostica Stago, Asnières, Frankrijk) en *IL test D-dimeer* (IL DD, Instrumentation Laboratory Spa, Milaan, Italië) zijn volledig geautomatiseerde kwantitatieve immuunturbidimetrisch D-dimeer bepalingen die gebruik maken van (micro)latex partikels die gecoat zijn met een Mab tegen D-dimeer (Tinaquant: JIF-23; Liatest twee Mab's: 8D2 en 2.1.16; IL DD: 8D3). De Tinaquant D-dimeer bepaling werd uitgevoerd op een Hitachi 911 analyzer (eindpuntsmeting bij 800 nm); de Liatest D-dimeer op een STA COMPACT stollingsanalyzer (eindpuntsmeting bij 540 nm) en de IL DD test op een ACL 7000 stollingsanalyzer (eindpuntsmeting bij 405 nm). Resultaten zijn bekend na 7 minuten (Liatest en IL DD) of 15 minuten (Tinaquant). Het referentiegebied bedraagt < 0,5 mg/l FEU voor Tinaquant en Liatest en < 0,25 mg/l D-dimeer units voor IL DD. De inter-assay precisie (VC) bedraagt voor Tinaquant 2,0 en 2,6% bij 0,24 en 1,89 mg/l respectievelijk (6); voor Liatest 10-15% bij 0,30 mg/l FEU en 4-5% bij 1,0 mg/l FEU; en voor IL DD < 7% bij 0,31 mg/l D-dimeer units en < 3% bij 0,73 mg/l D-dimeer.

*BC D-dimeer* en *Turbiquant D-dimeer* (Dade Behring, Marburg, Duitsland) zijn kwantitatieve turbidimetrische D-dimeer bepalingen die worden uitgevoerd op respectievelijk de Behring Coagulation Timer (BCT), een geautomatiseerde stollingsanalyzer, en de Behring TurbiTime System (TTS) turbidimeter. Beide bepalingen maken gebruik van hetzelfde reagens, (micro)latex partikels gecoat met een anti D-dimeer Mab (DD5). De duur van de analyse is circa 3 minuten. De detectielimiet bedraagt voor beide bepalingen 0,25 mg/l D-dimeer. Het referentiegebied is: < 0,3 mg/l D-dimeer (of 0,6 mg/l FEU) en de inter-assay precisie voor beide bepalingen < 5%.

*Asserachrom D-dimeer* (Diagnostica Stago, Asnières, Frankrijk), *Enzygnost D-dimeer micro* (Dade Behring, Marburg, Duitsland) en *Fibrinostika FbDP* (Organon Teknika, Turnhout, België) zijn conventionele ELISA bepalingen die manueel worden uitgevoerd op microtiterplaten. "Capture" en "tagging" anti D-dimeer antilichamen zijn voor Asserachrom: Mab 2F7 en polyclonaal anti FDP-D; voor Enzygnost: Mab DD5 en polyclonaal anti fibrinogeen; en voor Fibrinostika: Mab FDP 14 (anti FgDP/FbDP, reageert met zowel degradatie producten van fibrine als fibrinogeen) en Mab FDP DD13. De bovengrens van het re-

ferentiegebied bedraagt voor Asserachrom 0,5 mg/l FEU (in literatuur gerapporteerde waarden: 0,3 en 0,5 mg/l FEU); voor Enzygnost 0,07 mg/l D-dimeer (in literatuur genoemde waarden: 0,04, 0,078 en 0,08 mg/l D-dimeer) en voor Fibrinostika 0,5 mg/l FEU (gerapporteerde waarden variëren van 0,31 tot 1,1 mg/l FEU). De inter-assay precisie (VC) varieert van 12-24% en de analysetijd van 90 tot 150 minuten. De resultaten van de kwalitatieve D-dimeer bepalingen Minutex, SimpliRED en INSTANT I.A. werden onafhankelijk van elkaar afgelezen door 2 (dezelfde) analisten. In het geval dat er een discrepantie bestond werd het resultaat beoordeeld door een derde (steeds dezelfde) analist. Het eindresultaat was het resultaat dat door 2 van de 3 analisten werd verkregen.

### Statische berekeningen

De accuracy indices sensitiviteit, specificiteit, negatieve en positieve voorspellende waarde werden berekend door vergelijking met de resultaten van de gouden standaard flebografie. De significantie van verschillen in D-dimeer concentraties tussen patiëntengroepen werd getest m.b.v de Mann-Whitney rank test. Verschillen met een  $p < 0,05$  werden beschouwd als significant. De overeenkomst tussen 2 D-dimeer testen voor het classificeren van patiënten in een groep met een normaal of abnormaal resultaat werd bepaald door berekening van de kappa coëfficiënt. De kappa coëfficiënt is een maat voor de extra mate van overeenkomst boven de toevalsovereenkomst tussen twee bepalingen. Een waarde  $< 0,20$  betekent een slechte overeenkomst; 0,21-0,40: matig; 0,41-0,60: redelijk; 0,61-0,80 : goed en 0,81-1,0: een zeer goede overeenkomst.

## RESULTATEN

Flebografie toonde bij 50 van de 99 patiënten die in het onderzoek werden opgenomen een diepe veneuze trombose aan (51%). Bij 49 patiënten was de flebografie negatief. Bij 6 van de 50 patiënten met DVT was sprake van een geïsoleerde distale (kuitvene) trombose (6%). Van de overige 44 patiënten met DVT (45%) hadden 8 patiënten een proximale DVT en 36 een gecombineerde proximale en distale trombose. Negen van de 99 patiënten hadden eerder een DVT gehad; bij 7 van deze 9 patiënten werd opnieuw DVT vastgesteld (5 ipsilateraal en 2 contralateraal). Bij 6 patiënten bestond verdenking op longembolie; m.b.v. perfusie-ventilatie scintigrafie indien nodig aangevuld met angiografie werd bij 3 een longembolie geconstateerd (alle 3 met DVT) en bij de overige 3 uitgesloten (2 met DVT en één zonder DVT).

In tabel 1 worden de resultaten van de verschillende D-dimeer testen m.b.t. sensitiviteit, specificiteit, negatieve en positieve voorspellende waarden weergegeven. Voor D-dimeer bepalingen die (semi)kwantitatieve resultaten geven, werden deze grootheden berekend bij verschillende afkapwaarden: concentraties van D-dimeer hoger dan de afkapwaarde werden als een positief resultaat beschouwd en concentraties gelijk aan of lager dan de afkapwaarde als een negatief resultaat. Een 100% sensitiviteit en negatief voor-

spellende waarde (NVW) voor zowel proximale als distale DVT werden verkregen met 8 methoden. Slechts voor de Tinaquant, VIDAS en Fibrinostika D-dimeer werd een 100% sensitiviteit en NVW verkregen bij een afkapwaarde die hoger ligt dan de bovengrens van het referentiegebied. Voor de overige 5 methodieken (Nycocard, Liatest, IL DD, Asserachrom en Enzygnost) werd een sensitiviteit en NVW van 100% pas bereikt bij een D-dimeer afkapwaarde die lager ligt dan de bovengrens van het referentiegebied. Bij deze afkapwaarde (hoogste D-dimeer concentratie waarbij nog een 100% sensitiviteit voor zowel distale als proximale DVT wordt verkregen) varieerde de specificiteit van 12% (Nycocard) tot 47% (IL DD).

Bij een afkapwaarde die gelijk is aan de bovengrens van het referentiegebied vertoonden de Nycocard, Liatest, Tinaquant, VIDAS, Asserachrom en Fibrinostika D-dimeer bepalingen een 100% sensitiviteit en NVW voor proximale DVT. Bij een afkapwaarde tweemaal de bovengrens van het referentiegebied (1,0 mg/l FEU voor Liatest, Tinaquant, VIDAS, Asserachrom en Fibrinostika) hadden alleen de VIDAS en Asserachrom D-dimeer bepalingen nog een 100% sensitiviteit en NVW voor proximale DVT, terwijl de Liatest, Tinaquant en Fibrinostika bepalingen bij deze afkapwaarde één vals negatief resultaat gaven voor proximale DVT. Het betrof voor alle 3 testen dezelfde patiënt: een 67 jaar oude vrouw met symptomen van DVT die reeds 42 dagen aanwezig waren. Bij deze afkapwaarde bedroeg de specificiteit van deze 5 bepalingen 71-76%.

De kwantitatieve Turbiquant miste één proximale DVT en de kwalitatieve Minutex, SimpliRED (add-back) en INSTANT I.A. en de kwantitatieve BC DD D-dimeer testen misten één of meerdere proximale en distale DVTs, zodat m.b.v. deze testen geen 100% sensitiviteit en NVW kon worden verkregen. De sensitiviteit en NVW van de Minutex, SimpliRED (add-back) en BC DD bedroegen slechts 80-83%.

Teneinde het effect van leeftijd op de sensitiviteit en specificiteit na te gaan werd een subgroep analyse uitgevoerd door deze grootheden te berekenen voor de groep patiënten  $\leq 60$  jaar ( $n=53$ , 24 patiënten met DVT, 29 patiënten zonder DVT) en voor patiënten ouder dan 60 jaar ( $n=46$ , 26 patiënten met DVT, 20 patiënten zonder DVT). Tabel 2 laat zien dat voor de meeste kwantitatieve D-dimeer testen de specificiteit voor de diagnose DVT in de oudere patiëntengroep vaak aanzienlijk lager is dan voor de jongere patiëntengroep. Dit wordt veroorzaakt doordat voor de meeste kwantitatieve D-dimeer testen in de jongere patiëntengroep zonder DVT de mediane D-dimeer concentratie significant lager is dan de mediane D-dimeer concentratie in de oudere patiëntengroep zonder DVT.

In tabel 3 worden de kappa coëfficiënten voor elk paar D-dimeer testen weergegeven. De kappa coëfficiënt is een maat voor de overeenkomst tussen 2 D-dimeer testen voor het classificeren van patiënten in een groep met een normaal of abnormaal resultaat. De overeenkomst tussen Liatest, Tinaquant, VIDAS, Asserachrom en Enzygnost is goed tot zeer goed

**Tabel 1.** Sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde (NVW) en positief voorspellende waarde (PVW) van 13 D-dimeer bepalingen voor de diagnose van diep veneuze trombose (proximaal en distaal)

D-Dimeer bepaling	afkap waarde (mg/l)	sensitiviteit (%)	specificiteit (%)	NVW (%)	PVW (%)	aantal vals negatieven (plaats)
<i>Kwalitatieve methoden</i>						
SimpliRED (add-back)	-	80 (66-90)	94 (83-99)	82 (70-91)	93 (81-99)	10(5xP; 5xD)
Minutex	-	80 (66-90)	90 (78-97)	81 (68-91)	89 (76-96)	10(5xP; 5xD)
Instant I.A.	-	94 (83-99)	63 (48-77)	91 (76-98)	72 (60-83)	3 (1xP; 2xD)
<i>(semi)Kwantitatieve methoden</i>						
Nycocard	<0,5	100 (93-100)	12 ( 5-25)	100 (54-100)	54 (43-64)	0
	0,5 <sup>1</sup>	98 (98-100)	31 (18-46)	94 (69-100)	59 (48-70)	1 (1xD)
	1,0	94 (83-99)	57 (42-71)	90 (74-98)	69 (57-80)	3 (2xP; 1xD)
BC-DD	0,25 <sup>1</sup>	83 (69-92)	87 (73-95)	83 (69-92)	87 (73-95)	8 (4xP; 4xD)
	0,3	77 (62-88)	91 (79-98)	79 (65-89)	90 (76-97)	11 (7xP; 4xD)
	0,6	45 (30-60)	98 (88-100)	63 (50-74)	95 (77-100)	26 (20xP; 6xD)
Turbiquant	0,25 <sup>1</sup>	98 (88-100)	40 (26-56)	95 (73-100)	63 (51-74)	1 (1xP)
	0,3	89 (77-97)	60 (44-74)	84 (67-95)	70 (57-81)	5 (3xP; 2xD)
	0,6	68 (53-81)	89 (76-96)	73 (59-84)	86 (71-96)	15 (10xP; 5xD)
IL-DD	0,13	100 (93-100)	47 (32-62)	100 (85-100)	66 (54-76)	0
	0,25	90 (78-97)	78 (63-88)	88 (75-96)	80 (67-90)	5 (1xP; 4xD)
	0,50	80 (66-90)	90 (78-97)	81 (68-91)	89 (76-96)	10 (5xP; 5xD)
Liatest	0,35	100 (93-100)	33 (20-48)	100 (79-100)	60 (49-71)	0
	0,50	96 (86-100)	47 (32-62)	92 (74-99)	65 (53-76)	2 (2xD)
	1,00	90 (78-97)	76 (61-87)	88 (74-96)	79 (66-87)	5 (1xP; 4xD)
Tinaquant	0,58	100 (93-100)	39 (25-54)	100 (82-100)	63 (51-73)	0
	0,50	100 (93-100)	39 (25-54)	100 (82-100)	63 (51-73)	0
	1,00	90 (78-97)	73 (59-85)	88 (74-96)	78 (65-88)	5 (1xP; 4xD)
VIDAS	0,52	100 (93-100)	41 (27-56)	100 (83-100)	63 (52-74)	0
	0,50	100 (93-100)	41 (27-56)	100 (83-100)	63 (52-74)	0
	1,00	94 (83-99)	71 (57-83)	92 (78-99)	77 (64-87)	3 (3xD)
Asserachrom	0,43	100 (92-100)	33 (20-49)	100 (78-100)	61 (49-72)	0
	0,50	98 (88-100)	42 (28-58)	95 (75-100)	64 (52-75)	1 (1xD)
	1,00	91 (79-98)	73 (58-85)	89 (74-97)	78 (65-88)	4 (4xD)
Enzygnost	0,05	100 (92-100)	44 (30-60)	100 (83-100)	65 (53-76)	0
	0,07	94 (82-99)	62 (46-76)	90 (74-98)	72 (59-83)	3 (1xP; 2xD)
	0,14	87 (74-95)	82 (68-92)	86 (72-95)	84 (70-93)	6 (2xP; 4xD)
Fibrinostika	0,52	100 (92-100)	36 (22-51)	100 (79-100)	62 (50-73)	0
	0,50	100 (92-100)	36 (22-51)	100 (79-100)	62 (50-73)	0
	1,00	89 (77-97)	71 (56-84)	86 (71-96)	76 (63-87)	5 (1xP; 4xD)

<sup>1</sup>: detectie limiet. Voor de berekening van de sensitiviteit, specificiteit, NVW en PVW werden kwantitatieve D-dimeer resultaten met een waarde gelijk of lager dan de afkapwaarde beschouwd als een negatief resultaat. Afkapwaarden zijn in mg/l FEU (fibrinogeen equivalent units) behalve voor Nycocard, BC-DD, Turbiquant, IL-DD and Enzygnost die in mg/l D-dimeer units worden uitgedrukt (1 mg/l FEU= 0,5 mg/l D-dimeer units). De sensitiviteit, specificiteit, NVW en PVW zijn voor de kwantitatieve D-dimeer bepalingen weergegeven bij 3 afkapwaarden: de eerste waarde is de hoogste D-dimeer concentratie waarbij nog een 100% sensitiviteit en NVW werd verkregen (m.u.v. Turbiquant en BC DD waarbij geen 100% sensitiviteit kon worden verkregen omdat één of meer DVT positieve patiënten een D-dimeer concentratie hadden lager dan de detectielimiet; de tweede afkapwaarde is de bovengrens van het referentiegebied; de derde afkapwaarde is de D-dimeer concentratie gelijk aan twee maal de bovengrens van het referentiegebied. Plaats P: proximale trombose; D: distale trombose. Achter de waarden van de sensitiviteit, specificiteit, NVW en PVW zijn tussen haakjes de 95% betrouwbaarheids intervallen weergegeven.

**Tabel 2.** Effect van leeftijd op de specificiteit en sensitiviteit voor de diagnose van DVT (proximaal en distaal) en op D-dimeer concentraties bij DVT negatieve patiënten

D-dimeer bepaling	afkap waarde (mg/l)	sensitiviteit (%)		specificiteit (%)		mediane D-dimeer (DVT-neg. patiënten, mg/l)		
		≤60 jaar	>60 jaar	≤60 jaar	>60 jaar	≤60 jaar	>60 jaar	p-waarde
Minutex	-	90 (72-98)	90 (68-99)	79 (58-93)	81 (60-93)	-	-	-
SimpliRED - (add-back)	-	97 (82-100)	90 (68-99)	79 (58-93)	81 (60-93)	-	-	-
Instant I.A.	-	66 (46-82)	60 (36-81)	92 (73-99)	96 (80-100)	-	-	-
NycoCard	0,5	38 (21-58)	20 (6-44)	100 (86-100)	96 (80-100)	0,7	1,5	0,106
BC-DD	0,25	85 (66-96)	89 (65-99)	78 (56-93)	88 (67-98)	< 0,250	< 0,250	0,695
Turbiquant	0,25	44 (25-65)	33 (13-59)	100 (85-100)	96 (78-100)	0,259	0,282	0,389
IL-DD	0,13	62 (42-79)	25 (8-49)	100 (86-100)	100 (87-100)	0,11	0,20	0,020
Liatest	0,35	55 (36-74)	0 (0-17)	100 (86-100)	100 (87-100)	0,30	0,79	<0,001
Tinaquant	0,5	48 (29-68)	25 (8-49)	100 (86-100)	100 (87-100)	0,540	0,850	0,008
VIDAS	0,5	62 (42-79)	10 (1-32)	100 (86-100)	100 (87-100)	0,410	0,930	0,002
Asserachrom	0,4	52 (32-71)	6 (0-28)	100 (85-100)	100 (86-100)	0,385	0,947	0,001
Enzygnost	0,05	63 (42-81)	17 (3-42)	100 (85-100)	100 (86-100)	0,047	0,079	0,005
Fibrinostika	0,5	48 (29-68)	17 (3-42)	100 (85-100)	100 (86-100)	0,540	0,790	0,060

p-waarde is berekend voor verschillen in D-dimeer concentraties tussen DVT negatieve patiënten jonger dan 60 jaar en DVT negatieve patiënten ouder dan 60 jaar. De weergegeven afkapwaarde is de hoogste D-dimeer concentratie waarbij nog een 100% sensitiviteit werd verkregen (m.u.v. NycoCard, Turbiquant en BC DD, zie ook tabel 1). Tussen haakjes zijn de 95% betrouwbaarheidsintervallen weergegeven.

**Tabel 3.** Vergelijking van 13 D-dimeerbepalingen: kappa coëfficiënten

D-Dim.	VID	TIN	IL	LIA	NIC	BC	TUR	INS	MIN	SIM	ASS	ENZ
TIN	0,78											
IL	0,50	0,46										
LIA	0,69	0,65	0,61									
NIC	0,53	0,34	0,40	0,42								
BC	0,40	0,38	0,76	0,46	0,27							
TUR	0,54	0,56	0,43	0,49	0,19	0,40						
INS	0,45	0,43	0,68	0,50	0,28	0,59	0,43					
MIN	0,35	0,33	0,78	0,44	0,28	0,80	0,33	0,57				
SIM	0,33	0,31	0,72	0,41	0,26	0,78	0,32	0,54	0,92			
ASS	0,84	0,60	0,50	0,79	0,40	0,36	0,30	0,51	0,35	0,34		
ENZ	0,62	0,60	0,75	0,77	0,33	0,57	0,52	0,62	0,56	0,55	0,71	
FIB	0,55	0,64	0,40	0,62	0,26	0,34	0,47	0,44	0,28	0,27	0,59	0,59

De kappa coëfficiënt is een maat voor de overeenkomst tussen twee D-dimeer bepalingen m.b.t. de indeling van een patiënt in een groep met een normaal (negatief) of een abnormaal (positief) resultaat. Voor de berekening van de kappa coëfficiënt werd als abnormaal (positief) D-dimeer resultaat beschouwd voor: Tinaquant (TIN) indien > 0,5; VIDAS (VID) indien > 0,5; Liatest (LIA) indien > 0,5; Asserachrom (ASS) indien > 0,5; Fibrinostika (FIB) indien > 0,5 mg/l FEU; BC DD indien > 0,30; Turbiquant (TUR) indien > 0,30; IL DD (IL) indien > 0,25; Enzygnost (ENZ) indien > 0,07; NycoCard (NYC) indien > 0,5 mg/l D-Dimeer units. INS: INSTANT I.A.; SIM: SimpliRED (add-back); MIN: Minutex. Zie "Statische berekeningen (Patiënten en Methoden)" voor interpretatie van de kappa waarden.

evenals de overeenkomst tussen IL DD, Minutex, SimpliRED (add-back) en BC DD. De overeenkomst tussen de meeste andere testen (76% van alle vergelijkingen) is redelijk tot slecht.

## DISCUSSIE

Sinds de ontwikkeling van specifieke D-dimeer testen is de toepassing van deze bepaling bij de diagnostiek van trombo-embolische processen zoals DVT en LE veelvuldig onderwerp van studie geweest. Omdat verhoogde D-dimeer concentraties optreden bij iedere situatie waarbij fibrinevorming is toegenomen, zijn verhoogde D-dimeer waarden niet specifiek voor trombo-embolie. De kracht van een D-dimeer bepaling ligt daarom in zijn negatief voorspellende waarde: het uitsluiten van een trombo-embolie door een niet verhoogde (negatieve) D-dimeer concentratie. Nadat verschillende studies hadden aangetoond dat slechts zeer gevoelige op het ELISA principe gebaseerde D-dimeer testen met meer dan 95% zekerheid een DVT of LE uitsluiten, was het wachten op de ontwikkeling van meer praktische, snellere en gemakkelijker uitvoerbare versies met eenzelfde hoge sensitiviteit.

Het onderwerp van de hier beschreven studie was de evaluatie van recent ontwikkelde D-dimeer testen die eigenschappen als snel en gemakkelijk uitvoerbaar combineren met een hoge sensitiviteit en negatief voorspellende waarde (NVW). Omdat de diagnostische eigenschappen van testen afhankelijk zijn van de karakteristieken van de bestudeerde patiëntenpopulatie kan evaluatie en vergelijking van de verschillende D-dimeer testen het beste worden uitgevoerd door de diagnostische bruikbaarheid van deze bepalingen onderling te vergelijken in dezelfde patiëntenpopulatie. In dit onderzoek werd gekozen voor een populatie patiënten die met klachten en/of symptomen passend bij DVT van een been werden verwezen naar de Eerste Hulp. Klinische patiënten met verdenking op DVT werden niet in het onderzoek betrokken omdat t.g.v. comorbiditeit de D-dimeer concentraties bij klinische patiënten hoger zullen zijn dan bij poliklinische patiënten en dientengevolge de specificiteit veel lager. Bij een lage specificiteit worden weinig patiënten uitgesloten en is uitvoering van de test niet efficiënt.

De diagnostiek van DVT werd uitgevoerd m.b.v. ascenderende contrast flebografie, omdat een onderzoek naar de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van een diagnostische test slechts betrouwbaar kan worden uitgevoerd indien gebruik gemaakt wordt van de geldende referentiemethode. Sommige onderzoeken hebben de prestaties van D-dimeer testen vergeleken met compressie-echografie. Omdat CE een lagere gevoeligheid heeft voor distale trombose kan de bruikbaarheid voor distale trombose in deze onderzoeken niet betrouwbaar worden onderzocht.

De prevalentie van DVT in onze studie populatie bedroeg 51%. Hoewel de prevalentie van DVT in symptomatische patiënten meestal wordt gerapporteerd als 20-40% hebben verschillende studies een hogere prevalentie gevonden (tot 67%)(7).

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat de kwalitatieve Minutex en SimpliRED (add-back) D-dimeer bepalingen in onze patiëntenpopulatie een hoge specificiteit maar een onvoldoende sensitiviteit vertonen voor de diagnose DVT. Beide bepalingen missen vijf distale en vijf proximale tromboses en zijn dus niet geschikt als exclusietest voor DVT. Recente publicaties vermelden sensitiviteiten voor Minutex van 77-96% voor DVT (7-11) en voor SimpliRED 61-100% voor de diagnostiek van DVT en longembolie (7, 12-15). De aanbevolen werkwijze voor de SimpliRED D-dimeer bepaling is uitvoering met capillair volbloed of veneus citraatbloed. In onze studie hebben we gebruik gemaakt van de SimpliRED add-back procedure volgens de instructies van de firma. Bij deze procedure wordt citraatplasma van de patiënt toegevoegd aan 0 negatieve erythrocyten tot een hematocriet van 45%. Omdat de toegepaste add-back procedure afwijkt van de aanbevolen procedure kunnen wij niet met zekerheid uitsluiten dat de sensitiviteit hierdoor negatief is beïnvloed.

De derde kwalitatieve D-dimeer test INSTANT I.A. heeft een redelijke goede sensitiviteit (94%) en NVW (91%), hetgeen overeenkomt met resultaten van enkele andere studies (8, 15-19). Desalniettemin mist de INSTANT I. A één proximale en twee distale DVTs. Een nadeel van alle drie kwalitatieve bepalingen is de subjectieve beoordeling van een positief of negatief resultaat. Tijdens dit onderzoek werd de beoordeling uitgevoerd door twee hierin getrainde analisten. Hoewel er slechts weinig discrepanties waren, zullen in de "dagelijkse praktijk" met vele analisten dezelfde resultaten mogelijk niet worden gehaald. Met name dubieuze resultaten zullen aanleiding geven tot inter-individuele verschillen in de beoordeling van het eindresultaat. Bij de kwantitatieve testen komt het resultaat tot stand door objectieve meting in een apparaat. Kwantitatieve bepalingen hebben bovendien het voordeel dat een afkapwaarde kan worden gekozen waarbij een zo hoog mogelijke sensitiviteit en NVW worden verkregen, ook al heeft dit meestal een lagere specificiteit tot gevolg.

Slechts bij een afkapwaarde van < 0,5 mg/l (zodat 0,5 mg/l en hoger is als positief wordt beschouwd) werd door de semi-kwantitatieve NycoCard D-dimeer bepaling een sensitiviteit verkregen van 100% met een zeer lage specificiteit van 12%. Bij een afkapwaarde van 1,0 mg/l heeft NycoCard een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 57%, hetgeen vergelijkbaar is met de INSTANT I.A. Freyburger et al. (15) en Elias et al. (17) en vonden voor de NycoCard D-dimeer test een lagere sensitiviteit.

Van de 6 nieuwe kwantitatieve D-dimeer bepalingen lijken de Tinaquant en VIDAS D-dimeer bepalingen de meest sensitieve. Beide bepalingen geven voor alle patiënten met een DVT een positief D-dimeer resultaat bij een afkapwaarde die gelijk is aan de bovengrens van het referentiegebied (sensitiviteit 100%) met een specificiteit van circa 40%. Zelfs bij een afkapwaarde twee maal de bovengrens van het referentiegebied mist de VIDAS geen proximale DVT (wel 3 distale DVT) met een specificiteit van 71%.

Dit bevestigt de resultaten van andere studies die voor VIDAS sensitiviteiten rapporteren in de range van 95-100% en specificiteiten van 19-55% (7, 8, 15, 17, 20-22). Hoewel m.b.t. Tinaquant nog weinig is gepubliceerd vond ook Janssen et al. (7) een hoge sensitiviteit voor deze D-dimeer bepaling. De resultaten van de Liatest benaderen die van VIDAS en Tinaquant. Twee distale DVTs worden door Liatest gemist indien als afkapwaarde de bovengrens van het referentiegebied wordt gekozen. Bij een afkapwaarde twee maal deze bovengrens zijn de sensitiviteit en specificiteit vergelijkbaar met Tinaquant. Vergelijkbare resultaten werden onlangs gevonden door Escoffre-Barbe et al. (23) en Reber et al. (24). Ook m.b.v. de IL DD werd een 100% sensitiviteit verkregen, waarbij de specificiteit zelfs 47% bedroeg. Hiervoor moest echter een afkapwaarde worden gekozen (0,13 mg/l D-dimeer units) die aanzienlijk lager is dan de bovengrens van het referentiegebied (0,25 mg/l D-dimeer units). Hogere afkapwaarden voor de IL DD resulteren in een aanzienlijk lagere sensitiviteit.

De BC DD heeft voor het uitsluiten van DVT onvoldoende sensitiviteit. Hoewel de Turbiquant D-dimeer, waarvoor hetzelfde reagens wordt gebruikt als voor de BC DD, een betere sensitiviteit heeft dan de BC DD, mist deze D-dimeer bepaling bij een afkapwaarde gelijk aan de detectielimiet een proximale trombose. Het betrof een 67 jarige vrouw met in de meeste kwantitatieve bepalingen de laagste D-dimeer concentratie van alle proximale DVTs. Zij werd met symptomen die reeds 42 dagen bestonden verwezen naar de Eerste Hulp. Het flebogram toonde een trombus aan in de vena poplitea en vena peronealis. Reeds eerder werd gesuggereerd dat bij patiënten met DVT en klachten van langere duur, D-dimeer concentraties veel minder of zelfs niet verhoogd zijn (14, 21). Sommige studies sluiten daarom patiënten met klachten langer dan 10-15 dagen uit.

Dit onderzoek bevestigt de resultaten van eerdere studies dat de conventionele ELISA bepalingen Asserachrom, Enzygnost en Fibrinostika een hoge sensitiviteit en NVW combineren met een matig tot redelijke specificiteit (1, 15-18).

De resultaten van deze studie suggereren dat alle onderzochte D-dimeer bepalingen een lagere sensitiviteit hebben voor distale dan voor proximale DVT. Distale trombose resulteert meestal in een geringere verhoging van D-dimeer, waarschijnlijk t.g.v. een geringere trombusmassa (19).

Comorbiditeit lijkt een belangrijke factor voor de bepaling van de specificiteit. Tabel 2 toont aan dat de specificiteit in een oudere populatie met waarschijnlijk meer bijkomende pathologie (die resulteert in een meer of mindere verhoging van de D-dimeer concentratie) duidelijk lager is dan in een jongere patiëntenpopulatie met minder comorbiditeit (19, 25). Toepassing van de D-dimeer bepaling bij de diagnostiek van DVT in een oudere populatie is daarom minder efficiënt (17, 19, 26).

Tabel 3 toont aan dat de overeenkomst tussen de meeste D-dimeer bepalingen matig is. Ongetwijfeld wordt dit veroorzaakt door het feit dat de D-dimeer bepaling een mengsel van verschillende fibrine afbraak-

producten waarin de D-D crosslink voorkomt aantoot, met als resultaat een verschil in reactiviteit van de gebruikte antistoffen en een slechte standaardisering.

Om een D-dimeer bepaling verantwoord te kunnen toepassen als een "stand-alone" test voor het uitsluiten van DVT dient de test primair een zeer hoge sensitiviteit en negatief voorspellende waarde te bezitten. Een NVW lager dan 98% is waarschijnlijk te laag om veilig een DVT te kunnen uitsluiten. De NVW van de op dit ogenblik meest toegepaste vorm van DVT diagnostiek, de seriële compressie echografie, is  $\geq 98\%$  voor proximale DVT. De NVW wordt echter beïnvloed door de prevalentie van DVT in de groep patiënten die hiervan worden verdacht. Wanneer bijvoorbeeld de sensitiviteit 98% en specificiteit 40% is zal bij een prevalentie van DVT van 50% de NVW slechts 95% zijn. Indien echter de prevalentie 30% is zal bij dezelfde sensitiviteit en specificiteit de NVW bijna 98% zijn. Uit recente onderzoeken is gebleken dat m.b.v. een gestandaardiseerde klinische scorelijst een vrij betrouwbare schatting van de a priori kans op DVT kan worden gemaakt (27). M.b.v. een dergelijke scorelijst kunnen patiënten op basis van klinische symptomen, risicofactoren en aan- of afwezigheid van andere diagnoses wordt ingedeeld in drie categorieën van hoge, matige of lage verdenking op DVT. Naar onze mening dient gebruik van een D-dimeer bepaling bij het uitsluiten van DVT alleen in combinatie met een schatting van de a priori kans te worden toegepast. Bij patiënten met een hoge a priori kans is het niet verantwoord op basis van een negatieve D-dimeer DVT uit te sluiten. Bij patiënten met een lage en mogelijk matige a priori kans lijkt het onthouden van antistolling op basis van een negatieve D-dimeer, bepaald m.b.v. een gevoelige D-dimeer test, verantwoord. Management studies zullen echter moeten uitmaken of een dergelijke strategie veilig is.

#### Dankbetuiging

Wij danken Dr. M. de Metz (Canisius Wilhelmina ziekenhuis, Nijmegen), Dr. J.W.P.H. Soons en R. de Voogd (Sint Anna Ziekenhuis, Geldrop) en Dr. F. Reuvers (Instrumentation Laboratory, Breda) voor het verrichten van respectievelijk de Tinaquant D-dimeer, Liatest D-dimeer en IL D-dimeer bepalingen. Tevens bedanken wij N. Gijselhart en M. Verhoef voor de analytische assistentie en de Stichting Wetenschapsfonds van het Sint Joseph Ziekenhuis voor de financiële ondersteuning. De firma's bioMérieux, Dade Behring, Diagnostica Stago, Instrumentation Laboratory, Kordia, Nycomed Pharma, Nodia, Organon Teknika en Roche Diagnostics zijn wij dank verschuldigd voor het gratis of tegen gereduceerde prijzen verstrekken van de reagentia.

#### Literatuur

1. Bounameaux H, Moerloose P de, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-Dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994; 71: 1-6.
2. John MA, Elms MJ, O'Reilly EJ, Rylatt DB, Bundesen PG, Hillyard CJ. The SimpliRED D-dimer test: a novel assay for the detection of cross-linked fibrin degradation products in whole blood. *Thromb Res* 1990; 58: 273-281.
3. Vissac A-M, Grimeaux M, Chartier S, Chan FA, Chambrette B, Amiral J. A new sensitive membrane based ELISA technique for instantaneous D-Dimer evaluation in emergency. *Thromb Res* 1995; 78: 341-352.



4. Gogstad GO, Dale S, Brosstad F, Brandsnes Ø, Holtlund J, Mork E, Gärtner E, Borch SM. Assay of D-Dimer based on immunofiltration and staining with gold colloids. *Clin Chem* 1993; 39: 2070-2076.
5. Pittet J-L, Moerloose P de, Reber G, Durand C, Villard C, Piga N, Rolland D, Comby S, Dupuy G. VIDAS D-Dimer: fast quantitative ELISA for measuring D-dimer in plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 410-415.
6. Vukovich TC, Hamwi A, Bieglmayer C. D-Dimer testing within the routine clinical chemistry profile. *Clin Chem* 1998; 44: 1557-1558.
7. Janssen MCH, Heebels AE, Metz M de, Verbruggen H, Wollersheim H, Janssen S, Schuurmans MMJ, Nováková IRO. Reliability of five rapid D-Dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 262-266.
8. Legnani C, Pancani C, Palareti G, Guazzaloca G, Fortunato G, Grauso F, Golfieri R, Gianpalma E, Coccheri S. Comparison of new rapid methods for D-Dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 296-302.
9. Hansson PO, Eriksson H, Eriksson E, Jagenburg R, Lukes P, Risberg B. Can laboratory testing improve screening strategies for deep vein thrombosis at an emergency unit? *J Intern Med* 1994; 235: 143-151.
10. 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: 307-316.
11. Tengborn L, Palmblad S, Wojciechowski J, Peterson LE, Stigendal L. D-Dimer and Thrombin/Antithrombin III Complex-Diagnostic Tools in Deep Venous Thrombosis? *Haemostasis* 1994; 24: 344-350.
12. Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, Panju A, Patel A, Douketis J, Massicotte P, Hirsh J, Weitz JI, Kearon C, Ginsberg JS. A Novel and Rapid Whole-Blood Assay for D-Dimer in Patients With Clinically Suspected Deep Vein Thrombosis. *Circulation* 1995; 91: 2184-2187.
13. Turkstra F, Beek EJR van, Cate JW ten, Büller HR. Reliable Rapid Blood Test for the Exclusion of Venous Thromboembolism in Symptomatic Outpatients. *Thromb Haemost* 1996; 76: 9-11.
14. Ginsberg JS, Kearon C, Douketis J, Turpie AGG, Brill-Edwards P, Stevens P, Panju A, Patel A, Crowther M, Andrew M, Massicotte P, Hirsh J, Weitz JI. The Use of D-Dimer Testing and Impedance Plethysmographic Examination in Patients With Clinical Indications of Deep Vein Thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1077-1081.
15. Freyburger G, Trillaud H, Labrousche S, Gauthier P, Javorschi S, Bernard P, Grenier N. D-dimer Strategy in Thrombosis Exclusion. A Gold Standard Study in 100 Patients Suspected of Deep Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism: 8 DD Methods Compared. *Thromb Haemost* 1998; 79: 32-37.
16. Scarano L, Bernardi P, Sardella C, Rossi L, Carraro P, Simioni P, Girolami A. Accuracy of two newly described D-Dimer tests in patients with suspected deep venous thrombosis. *Thromb Res* 1997; 86: 93-99.
17. Elias A, Aptel I, Huc B, Chalé JJ, Nguyen F, Cambus JP, Boccalon H, Boneu B. D-Dimer Test and Diagnosis of Deep Vein Thrombosis: A Comparative Study of 7 Assays. *Thromb Haemost* 1996; 76: 518-522.
18. Leroyer C, Escoffre M, Le Moigne E, Grimaux M, Cagnioncle O, Oger E, Bressollette L, Abgrall JF, Amiral J, Mottier D. 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: 637-640.
19. Tardy B, Tardy-Poncet B, Viallon A, Lafond P, Page Y, Venet C, Bertrand JC. Evaluation of D-dimer ELISA Test in Elderly Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 38-41.
20. Moerloose P de, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G, Pittet J-L. Contribution of a New, Rapid, Individual and Quantitative Automated D-Dimer ELISA to Exclude Pulmonary Embolism. *Thromb Haemost* 1996; 75: 11-13.
21. D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L, Pittet J-L, Dupuy G, Crippa L. Evaluation of a New Rapid Quantitative D-dimer assay in Patients with Clinically Suspected Deep Vein Thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 75: 412-416.
22. Borg JY, Lévesque H, Cailleux N, Franc C, Hellot MF, Courtois H. Rapid quantitative D-dimer Assay and Clinical Evaluation for the Diagnosis of Clinically Suspected Deep Vein Thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 600-609.
23. Escoffre-Barbe M, Oger E, Leroyer C, Grimaux M, Le Moigne E, Nonent M, Bressollette L, Abgrall JF, Soria C, Amiral J, Ill P, Clavier J, Mottier D. Evaluation of a New Rapid D-Dimer Assay for Clinically Suspected Deep Venous Thrombosis (Liatest D-Dimer). *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 748-753.
24. Reber G, Bounameaux H, Perrier A, Moerloose P de. Performance of a New, Rapid and Automated Microlatex D-dimer Assay for the exclusion of Pulmonary Embolism in Symptomatic Outpatients. *Thromb Haemost* 1998; 80: 719-720.
25. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H. Which factors affect D-dimer levels in the elderly. *Thromb Res* 1992; 62: 501-508.
26. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, Moerloose P de, Morabia A, Unger P-F, Slosman D, Junod A, Bounameaux H. D-dimer testing for Suspected Pulmonary Embolism in Outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 492-496.
27. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does This Patient Have Deep Vein Thrombosis. *JAMA* 1998; 279: 1094-1099.