

Anna Fijałkowska¹, Elżbieta Wiatr², Marcin Kurzyna¹, Paweł Kuca³, Janusz Burakowski³, Jarosław Kober¹, Monika Szturmowicz¹, Liliana Wawrzyńska¹, Barbara Roszkowska-Śliż², Witold Tomkowski³, Kazimierz Roszkowski-Śliż², Adam Torbicki¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Torbicki

²III Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Roszkowski-Śliż

³Oddział Intensywnej Terapii Kardiologiczno-Pulmonologicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. W. Tomkowski

Częstość prawidłowego stężenia D-dimerów u pacjentów hospitalizowanych z chorobami płuc

Normal D-dimer concentration in hospitalized patients with lung diseases

Praca finansowana w ramach działalności statutowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Abstract

Introduction: The use of D-dimer testing is an established part of the diagnosis of suspected pulmonary embolism (PE). However, in hospitalized patients many various factors might be responsible for increased D-dimer concentration and they could lower utility of D-dimer in exclusion of PE in such population. According to some published data, calculating the index D-dimer/fibrinogen could increase the specificity of D-dimer in the recognition of venous thromboembolism (VTE). The aim of the present study was to determine the frequency of normal D-dimer concentration in hospitalized patients with lung diseases in whom the differential diagnosis of PE is particularly difficult and to evaluate the utility of the index D-dimer/fibrinogen in subgroups of patients: with acute VTE and with lung cancer.

Material and methods: 619 consecutive patients aged 54.9 (\pm 15.4) hospitalized in reference pulmonary center were enrolled into observation. Among them, there were 96 (15%) patients with acute VTE, 65 (10%) with exacerbation of COPD and 172 (27%) with lung cancer.

Results: Mean D-dimer concentration (Vidas D-dimer New) was 1956 ± 3691 ng/ml and median value 842 (45–35 678) ng/ml. Normal D-dimer concentration (< 500 ng/ml) was found in 225/523 (43%) without acute VTE. In 49% (32/65) patients with COPD and in 25% (43/172) patients with lung cancer D-dimer concentration was below 500 ng/ml as well. The index D-dimer/fibrinogen was significantly higher in acute VTE patients compared to lung cancer patients — 808 ± 688 and 289 ± 260 respectively, $p < 0.001$.

Conclusions: Normal D-dimer concentration was found in more than 40% of patients with lung diseases hospitalized in reference pulmonary center. This observation could suggest higher than described in the literature utility of D-dimer measurement in exclusion of PE in such a population. The value of the index D-dimer/fibrinogen, which is significantly higher in acute VTE than in lung cancer requires further evaluation to establish its clinical utility.

Key words: D-dimer, lung diseases, lung cancer, hospitalized patients

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 101–108

Streszczenie

Wstęp: Oznaczanie stężenia D-dimerów to stały element diagnostyki zatorowości płucnej (PE). Jednak u pacjentów hospitalizowanych ich nieprawidłowo wysokie stężenie często jest spowodowane innymi chorobami współistniejącymi, co ogranicza możliwość wykorzystania D-dimerów w wykluczeniu PE w tej populacji. Zaplanowano obserwację, która miała wykazać, jaka jest częstość prawidłowych wyników testu D-dimer u chorych hospitalizowanych pacjentów z chorobami płuc,

Adres do korespondencji: prof. nadzw., dr hab. n. med. Anna Fijałkowska, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (22) 431 21 77, e-mail: a.fijalkowska@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 7.02.2011 r.
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 0867–7077

u których diagnostyka różnicowa PE jest szczególnie trudna. W podgrupach pacjentów z ostrym epizodem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) i nowotworami złośliwymi porównano wartości wskaźnika D-dimery/fibrynogen, który według niektórych danych mógłby podwyższać swoistość D-dimerów w VTE.

Materiał i metody: Materiał pracy stanowiło 619 kolejnych pacjentów w wieku 54,9 lat ($\pm 15,4$) hospitalizowanych w wyspecjalizowanym ośrodku pneumonologicznym, w tym 96 (15%) z ostrą VTE, 65 (10%) z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i 172 (27%) z nowotworem złośliwym płuca.

Wyniki: Średnie stężenie D-dimerów (*VIDAS D-dimer New*) w badanej grupie wynosiło 1956 ± 3691 ng/ml, a mediana 842 (45–35 678) ng/ml. Prawidłowe stężenie D-dimeru (< 500 ng/ml) stwierdzono u 225/523 (43%) bez ostrej VTE. Wśród chorych na POChP 49% (32/65) miało stężenie D-dimerów mniejsze niż 500 ng/ml, a wśród pacjentów z nowotworami złośliwymi płuca 25% (43/172). Wskaźnik D-dimery/fibrynogen był istotnie wyższy w podgrupie ostrej VTE w porównaniu z podgrupą nowotworów złośliwych płuca — odpowiednio 808 ± 688 i 289 ± 260 ; $p < 0,001$.

Wnioski: Prawidłowe stężenie D-dimerów stwierdzono u ponad 40% pacjentów z chorobami płuc hospitalizowanych w wyspecjalizowanym ośrodku pneumonologicznym, co wskazuje na potencjalnie wyższą niż w piśmiennictwie przydatność tego testu w wykluczaniu PE w tej populacji.

Wartość wskaźnika D-dimery/fibrynogen istotnie wyższa u chorych z ostrą VTE niż u pacjentów z nowotworami złośliwymi płuca wymaga dalszych badań dla wykazania jego znaczenia klinicznego.

Słowa kluczowe: D-dimer, choroby płuc, rak płuca, pacjenci hospitalizowani

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 101–108

Wstęp

Dostępność metod oznaczania stężenia D-dimerów uprościła strategie diagnostyczne zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*). Wykorzystując ten test biochemiczny, można bezpiecznie wykluczyć PE niewysokiego ryzyka (wg aktualnej nomenklatury Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [ESC, *European Society of Cardiology*]) u prawie 1/3 pacjentów [1]. Warunkiem niezbędnym dla zastosowania oznaczania stężenia D-dimerów jest wstępna ocena klinicznego prawdopodobieństwa (KP) rozpoznania PE [2]. Tylko w grupie z niewysokim KP negatywny wynik D-dimerów gwarantuje, że ryzyko wystąpienia PE czy zakrzepicy żyłnej (VT, *venous thrombosis*) w takiej populacji, pozostawionej bez leczenia przeciwzakrzepowego, w czasie 3-miesięcznej obserwacji wynosi niepełna 1% [1]. Należy więc podkreślić, że w diagnostyce PE wartość kliniczną mają tylko prawidłowe stężenia D-dimerów. Testy dla oznaczania stężenia D-dimerów, które można stosować w strategii wykluczenia PE muszą wykazywać jednak bardzo wysoką czułość i negatywną wartość predykcyjną (NPV, *negative predictive value*), aby uniknąć wyników fałszywie ujemnych [1]. Wówczas, niestety swoistość testu zwykle obniża się. Stężenie D-dimerów, jako specyficznych produktów rozpadu fibryny, jest podwyższone również w wielu sytuacjach klinicznych innych niż żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*), na przykład u pacjentów hospitalizowanych z innych przyczyn [3, 4], w starszym wieku [5–7], u chorych z nowotworami złośliwymi [8], a także u kobiet w ciąży [9]. Badania potwierdzające przydatność strategii diagnostycznych PE z wykorzystaniem D-dimerów obejmowały przede wszystkim

pacjentów niehospitalizowanych (*out-patients*) [10, 11]. Natomiast u chorych hospitalizowanych, zwykle z wieloma chorobami współistniejącymi, według dostępnych danych, test ten ma mieć niską swoistość i wysoką NNT (*number-needed-to-treat*, liczbę niezbędną do poddania testowi); NNT określa tutaj liczbę pacjentów, u których trzeba oznaczyć stężenie D-dimerów, aby wykluczyć jeden przypadek PE, NNT jest nawet 10 razy wyższa u pacjentów „szpitalnych” niż w populacji ogólnej (30 v. 3,1) [4]. Przydatność D-dimerów w procesie diagnostycznym PE w tej grupie jest więc kwestionowana, chociaż stopień bezpieczeństwa w wykluczaniu PE pozostaje wysoki [3, 12]. Niemniej jednak rozpoznanie różnicowe PE u pacjentów leczonych w szpitalu, szczególnie z różnymi chorobami płuc, w tym z nowotworami złośliwymi, jest trudne i możliwość wykorzystania D-dimerów byłaby bardzo przydatna. Proponowanym przez niektórych badaczy sposobem zwiększenia swoistości D-dimerów w diagnostyce VTE jest ocena wskaźnika D-dimery/fibrynogen. Pacjenci z ostrym PE mieliby mieć ten wskaźnik wyższy niż pacjenci bez VTE. Według Kuchera i wsp. wartość przekraczająca 1000 jest bardzo swoista dla PE [13]. U chorych z nowotworami złośliwymi, u których stężenie fibrynogenu jest często podwyższone [14–16], wskaźnik D-dimery/fibrynogen powinien być niższy, co potencjalnie mogłoby być przydatne w różnicowaniu przyczyn wzrostu stężenia D-dimerów w tej populacji.

Celem prezentowanej pracy była: 1. ocena odsetka prawidłowych wyników testu mierzącego stężenie D-dimerów wśród pacjentów z różnymi chorobami płuc; 2. porównanie wskaźnika D-dimery/fibrynogen u chorych z ostrą PE i z nowotworami złośliwymi płuca.

Materiał i metody

Materiał pracy stanowiło 619 kolejnych pacjentów III Kliniki Chorób Płuc i Kliniki Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w wieku 54,9 roku ($\pm 15,4$), u których wykonano oznaczenie stężenia D-dimerów i fibrynogenu w czasie hospitalizacji. Wśród nich u 172 (27%) chorych rozpoznawano nowotwór złośliwy płuc: u 26 drobnokomórkowego raka płuca (SCLC, *small cell lung cancer*) i u 142 niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) oraz u 4 inne typy nowotworów złośliwych płuca, u 65 (10%) przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w okresie zaostżenia i u 39 (6%) pacjentów zapalenie płuc. W 28 (4%) przypadkach stwierdzano chorobę układową tkanki łącznej z zajęciem płuc. Ostrą VTE zdiagnozowano u 96 (15%) pacjentów, a przebyty epizod VTE u 70 (11%) chorych. Pozostałe rozpoznania zawarto w tabeli 1. W czasie prowadzenia obserwacji w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc nie stosowano rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów leczonych zachowawczo. Rozpoznania zatorowości płucnej stawiano na podstawie wyników badań obrazowych: angiografii tętnicy płucnej w tomografii komputerowej lub scyntygrafii perfuzyjnej płuc. Zakrzepicę żylną diagnozowano, wykorzystując ultrasonografię żylną.

Pomiary stężenia D-dimerów i fibrynogenu przeprowadzono w próbkach krwi pobranych od pacjentów średnio w $4. \pm 4$ dniu hospitalizacji. Wykonywano je bezpośrednio po pobraniu próbki

krwi od pacjenta. U części chorych oznaczenia wykonywano w pierwszym dniu pobytu w szpitalu, ale u wszystkich chorych już po kwalifikacji do hospitalizacji.

Stężenie D-dimerów oznaczano w osoczu testem „szybkiego” badania ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), VIDAS D-dimer New, bioMérieux, Francja, na ilościowym analizatorze automatycznym. Za wartość odcięcia uznano, zgodnie z zaleceniem producenta, stężenie D-dimerów 500 ng/ml.

Stężenie fibrynogenu oznaczano metodą ilościową opartą na metodzie von Claussa (system IL Coagulation System) z zakresem normy 2,2–4,9 g/l.

Zanalizowano odsetek prawidłowych wyników testu w całej grupie chorych oraz w podgrupie z wyłączeniem pacjentów z ostrą VTE. Zbadano również rozkład stężeń D-dimerów w przedziałach wiekowych, dzieląc obserwowaną populację z zachowaniem proporcji liczbowych na kwartyli: do 45 lat (118 osób), 45–58 (112 osób), 59–67 lat (120 osób) i powyżej 67. roku życia (105 osób). Porównania oceniano testem Wilcoxon dla zmiennych niezależnych. Sprawdzone też zależność stężenia D-dimerów od wieku w teście korelacji Spearmana.

Stężenia D-dimerów oraz wskaźnik D-dimery/fibrynogen podawano jako średnią z odchyleniem standardowym (SD, *standard deviation*) oraz mediany z zakresem wartości. Stężenia D-dimerów oraz wskaźnik D-dimery/fibrynogen w analizowanych podgrupach porównywano również testem Wilcoxon dla zmiennych niezależnych. Istotność statystyczną uznawano dla wartości $p < 0,05$. Analizy wykonywano za pomocą programu STATSOFT.

Tabela 1. Rozpoznania choroby podstawowej u 619 pacjentów

Table 1. Underlying diagnosis in 619 patients

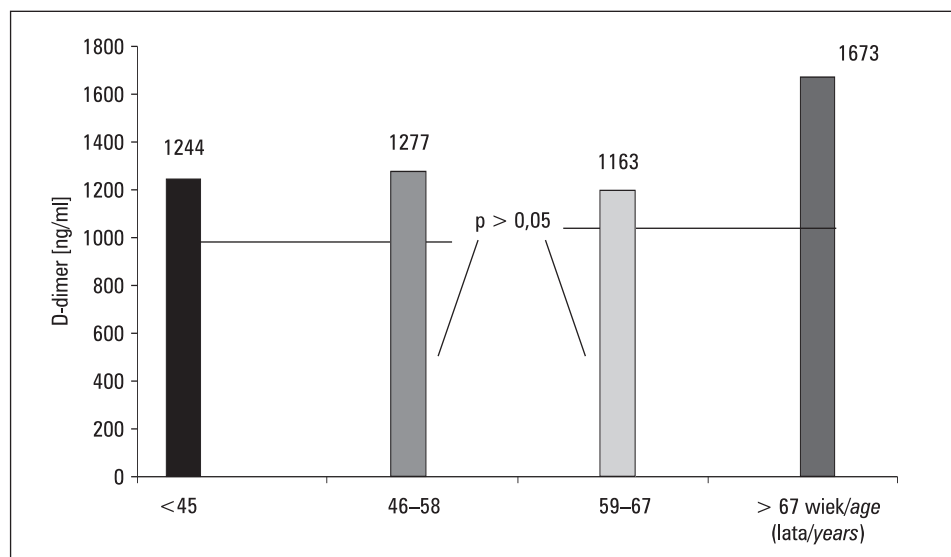
Rozpoznanie <i>Diagnosis</i>	Liczba chorych (%) <i>Number of patients (%)</i>
Nowotwór płuc/ <i>Lung neoplasm</i>	72 (27%)
Ostra VTE/ <i>VTE acute</i>	96 (15%)
Przebyta VTE/ <i>VTE past</i>	70 (11%)
POChP/ <i>COPD</i>	65 (10%)
Zapalenie płuc/ <i>Pneumonia</i>	39 (6%)
Sarkoidoza lub samoistne włóknienie płuc/ <i>Sarcoidosis or pulmonary fibrosis</i>	30 (5%)
Choroby układowe tkanki łącznej/ <i>Connective tissue diseases</i>	28 (4%)
ARDS	5 (0,8%)
Inne/ <i>Others</i>	114 (18%)

POChP (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) — przewlekła obturacyjna choroba płuc; VTE (*venous thromboembolism*) — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) — zespół ostrej niewydolności oddechowej

Wyniki

Średnie stężenie D-dimerów w badanej grupie było wyraźnie wyższe niż norma sugerowana przez producenta testu i wynosiło 1956 ± 3691 ng/ml, a mediana 842 ng/ml (45–35 678) ng/ml. Stężenia prawidłowe (< 500 ng/ml) stwierdzono u 226/619 pacjentów (37%). Jeśli z obserwowanej grupy wyłączono pacjentów z ostrą VTE, to odsetek prawidłowych wyników wynosił 43% (225/523). Stężenie D-dimerów nie różniło się istotnie w różnych grupach wiekowych, chociaż zaobserwowano tendencję do wyższego średniego stężenia D-dimerów w podgrupie chorych powyżej 67. roku życia ($p = 0,08$) (ryc. 1). Nieprawidłowe stężenie D-dimerów, przekraczające 500 ng/ml, stwierdzono istotnie częściej u pacjentów powyżej 67. roku życia w porównaniu z pozostałymi grupami wiekowymi ($p = 0,03$).

Nie znaleziono zależności pomiędzy stężeniem D-dimerów a czasem trwania hospitalizacji.



Rycina 1. Średnie stężenie D-dimerów w zależności od wieku u 619 pacjentów z różnymi chorobami płuc

Figure 1. Mean D-dimer concentration dependent on age in 619 patients with different lung diseases

Tabela 2. Średnie i mediany stężenia D-dimerów w osoczu krwi w zależności od rozpoznania u 619 pacjentów z różnymi chorobami płuc

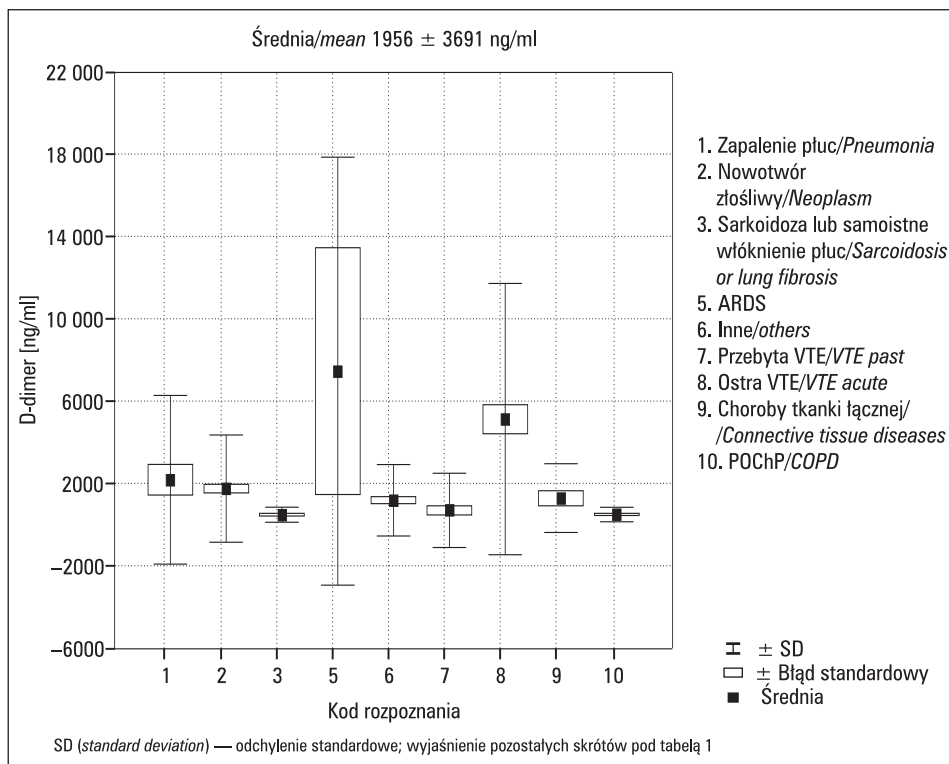
Table 2. Mean and median concentration of plasma D-dimer dependent on diagnosis in 619 patients with different lung diseases

Rozpoznanie Diagnosis	Średnia Mean ± SD	Mediana (zakres) Median (range) [ng/ml]
Zapalenie płuc/ <i>Pneumonia</i>	2214 ± 2950	1118 (99–23 133)
Nowotwór płuc/ <i>Lung neoplasm</i>	1785 ± 1990	941 (91–21 977)
Sarkoidoza lub samoistne włóknienie płuc/ <i>Sarcoidosis or pulmonary fibrosis</i>	518 ± 884	512 (45–1270)
ARDS	7491 ± 17 886	1950 (1041–19 483)
Przebyta VTE/ <i>VTE past</i>	728 ± 2532	305 (62–10 509)
Ostra VTE/ <i>VTE acute</i>	5151 ± 5867	2884 (249–35 678)
Choroby tkanki łącznej/ <i>Connective tissue diseases</i>	1324 ± 1689	880 (191–6155)
POChP/ <i>COPD</i>	527 ± 575	436 (70–1559)
Inne/ <i>Other</i>	1218 ± 2954	542 (50–9711)

Wyjaśnienie skrótów pod tabelą 1

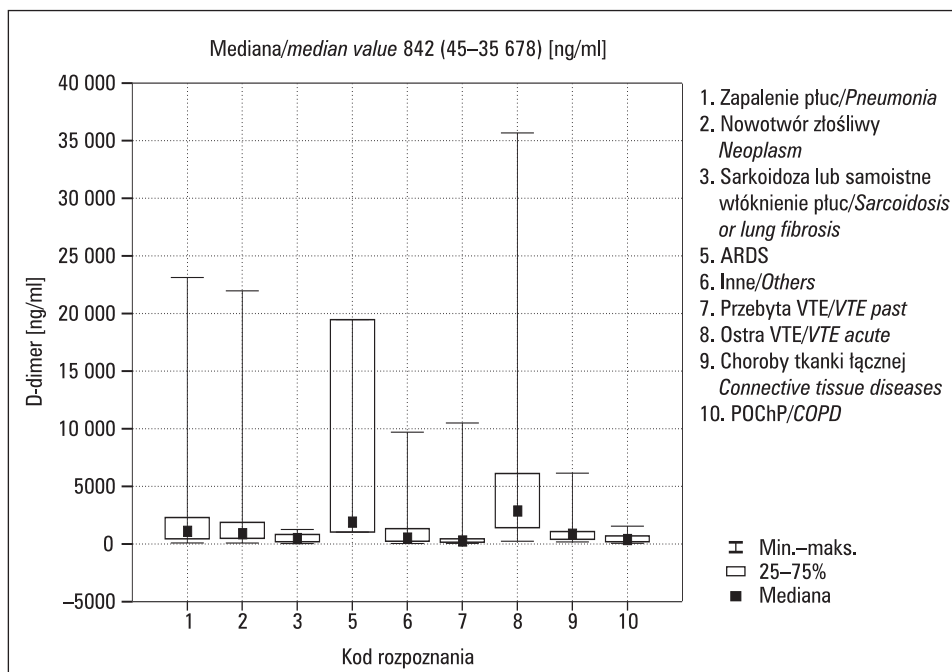
Analizując stężenia D-dimerów w zależności od postawionego rozpoznania klinicznego, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między podgrupami, chociaż średnie stężenia D-dimerów wśród chorych na POChP oraz sarkoidozę lub samoistne włóknienie płuc nieznacznie przekraczały 500 ng/ml, a w zespole ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) sięgały nawet 7500 ng/ml (tab. 2, ryc. 2). Ze względu na istotne różnice w liczebności podgrup, a także małą liczebność niektórych z nich, porównano również mediany stężenia D-dimerów (ryc. 3). Najwyższą medianę stężenia D-dimerów (2884 ng/ml; $p < 0,001$) stwierdzono u pacjentów z ostrą VTE, z których u jednego wykazano stężenie prze-

kraczące 35 000 ng/ml. Bardzo wysokie stężenia, bliskie lub przekraczające 20 000 ng/ml zaobserwowano również u niektórych chorych z nowotworami złośliwymi, zapaleniem płuc i ARDS (tab. 2). W grupie pacjentów z ARDS, w żadnym przypadku nie stwierdzono prawidłowego wyniku D-dimeru, a w podgrupach nowotworów złośliwych i zapalenia płuc odsetek prawidłowych stężeń D-dimerów wynosił odpowiednio 25% (43/172) i 28% (11/39). Warto zaznaczyć, że tylko u 1 z 26 (3%) chorych na SCLC wykryto stężenie D-dimerów < 500 ng/ml. Częstość prawidłowych wartości w pozostałych podgrupach wynosiła: w chorobach tkanki łącznej 28% (8/28), w POChP 49% (32/65), a u pacjentów z sarkoidozą lub samoistnym włóknieniem



Rycina 2. Średnie stężenia D-dimerów w zależności od rozpoznania u 619 pacjentów z różnymi chorobami płuc

Figure 2. Mean concentration of plasma D-dimer dependent on diagnosis in 619 patients with different lung diseases



Wyjaśnienie pozostałych skrótów pod tabelą 1

Rycina 3. Mediany stężenia D-dimerów w zależności od rozpoznania u 619 pacjentów z różnymi chorobami płuc

Figure 3. Median concentration of plasma D-dimer dependent on diagnosis in 619 patients with different lung diseases

pluc 56% (17/30). Natomiast u chorych z przebytą VTE aż w 74% (52/70) stężenie D-dimerów było w normie.

U jednego z pacjentów z ostrą VTE stężenie D-dimerów wynosiło 249 ng/ml. Był to chory z PE, u którego trudno było określić moment wystąpienia pierwszych objawów. Czułość D-dimerów dla ostrej VTE w obserwowanej grupie można było więc oszacować na 99%.

Oceniając wskaźnik D-dimery/fibrynogen, stwierdzono, że był on istotnie wyższy w podgrupie ostrej VTE w porównaniu z podgrupą raka płuca — odpowiednio 808 ± 688 i 289 ± 260 ; $p < 0,001$. Sugerowaną przez Kuchera i wsp. wartość odcięcia 1000 przekroczyło 29% (28/96) pacjentów z ostrą VTE. Natomiast u wszystkich chorych na nowotwór złośliwy płuca wskaźnik ten był poniżej granicy 1000.

Omówienie

W badanej grupie chorych hospitalizowanych z powodu chorób płuc stwierdzono stosunkowo wysoki odsetek prawidłowych wartości D-dimerów. W dwóch prospektywnych pracach oceniających strategię diagnostyczną PE z określeniem KP i pomiarem stężeń D-dimerów u pacjentów hospitalizowanych wykazano bezpieczeństwo takiego postępowania [17, 18]. W ciągu następnych 3 miesięcy u żadnego z pacjentów z wykluczonym w ten sposób PE i nieleczonych przeciwzakrzepowo nie wystąpił epizod VTE (częstość odpowiednio 0%, 95% CI [confidence interval] 0–4,9% i 0%, 95% CI 0–6,7%). Jednak prawidłowe stężenie D-dimerów stwierdzono tylko u odpowiednio 10% i 3% z badanych pacjentów, u których nie potwierdzono PE. W porównaniu z chorymi obserwowanymi przez autorów niniejszej pracy, pacjenci w cytowanych badaniach byli jednak nieco starsi (54,9 v. 61 lat i 71 lat), przy czym w pierwszym z nich 19% pacjentów przeżyło w niedalekiej przeszłości zabieg chirurgiczny. W badaniu o akronimie CHRISTOPER, w którym oceniano strategię diagnostyczną PE z wykorzystaniem D-dimerów w różnych populacjach chorych stwierdzono podobnie często (35%) prawidłowe stężenie D-dimerów. Średnia wieku pacjentów w tym badaniu wynosiła, podobnie jak w analizowanej grupie, 53 lata. Jednak tylko 18% z nich było hospitalizowanych [17].

Jednym z powodów wysokiego odsetka prawidłowych wyników oznaczenia stężenia D-dimerów wśród opisywanych chorych był najprawdopodobniej ich relatywnie młody wiek. Tak też można tłumaczyć brak istotnej korelacji stężenia D-dimerów z wiekiem w analizowanej populacji. Chorzy powyżej 70. roku życia stanowili niespełna 20% ba-

danej grupy. Z danych opublikowanych przez Harpera i wsp. wynika, że swoistość D-dimerów (VIDAS) w rozpoznawaniu VTE obniżała się z około 70,5% u osób poniżej 40. roku życia do 4,5% u chorych starszych niż 70 lat [18]. U większości z nich stężenie D-dimerów było więc podwyższone z powodów innych niż VTE. W pracy Miron i wsp. z ośrodka genewskiego, w której średnia wieku hospitalizowanych pacjentów wynosiła 74 lata, tylko 7% miało prawidłowe (< 500 ng/ml) stężenie D-dimerów, oznaczane również testem VIDAS [4].

W badanym materiale własnym nieprawidłowo wysokie stężenia D-dimerów były najprawdopodobniej związane raczej z obecnością nasilonego stanu zapalnego niż z zaawansowanym wiekiem. Obserwację tę może potwierdzać brak prawidłowych wyników u chorych z ARDS i stosunkowo niski odsetek prawidłowych wyników u pacjentów z zapaleniem płuc. Podwyższone stężenie D-dimerów u 3/4 chorych na raka płuca było natomiast spowodowane najprawdopodobniej aktywnością samego procesu nowotworowego. Znane są doniesienia o wykorzystaniu D-dimerów, jako markera aktywności raka płuca. Nie można wykluczyć, że bardzo wysokie wartości D-dimerów mogły być związane z rozwijającym się zespołem rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) u części z tych chorych. Jednak u żadnego pacjenta nie rozpoznano jawnego klinicznie DIC. Wydaje się także, że wśród chorych z rakiem płuca stężenie D-dimerów może zależeć również od typu histologicznego nowotworu. Prawidłowe stężenie stwierdzono tylko u 3% chorych na SCLC i aż u 30% chorych na NSCLC.

Komentarza wymaga częstość prawidłowych stężeń D-dimerów również w poszczególnych podgrupach. U chorych na POChP w badaniu CHRISTOPER 2-krotnie rzadziej niż w naszej obserwacji stwierdzono prawidłowe stężenie D-dimerów (26% v. 49%) [17]. Trudno zinterpretować taką różnicę. Być może pacjenci z badania CHRISTOPER stanowili nieco inną populację chorych na POChP, u których podejrzewano PE. W badaniu holenderskim stwierdzono również 2-krotnie rzadziej niż w materiale własnym prawidłowe stężenie D-dimerów u chorych na nowotwory złośliwe (12% v. 25%) [17]. Natomiast Ten Wolde i wsp. wykazali, że prawidłowe stężenie D-dimerów dotyczyło 64 (29%) z 217 opisywanych przez nich chorych na nowotwory [19], a więc uzyskali wyniki podobne, jak w opisywanej grupie.

Komentarza wymaga również bardzo wysoka, bo sięgająca ponad 75%, częstość prawidłowych wyników D-dimerów u pacjentów z przebytą VTE. W badaniu CHRISTOPER tylko u 27% chorych

z wywiadem VTE stwierdzono stężenie D-dimerów poniżej normy. Ale już w pracy Palaretiego i wsp. (PROLONG), w której sprawdzano przydatność D-dimerów w ocenie ryzyka nawrotu VTE, prawidłowe wyniki stwierdzono u 64% pacjentów w miesiąc po odstawieniu leczenia przeciwzakrzepowego [20]. W doniesieniu tym wykazano, że ryzyko nawrotu VTE było istotnie niższe, gdy stężenie D-dimerów było prawidłowe. Tak więc, wysoki odsetek prawidłowych wyników stężenia D-dimerów u chorych z przebytą VTE w niniejszym materiale, pozwala na rozważenie szerokiej implementacji nowego wskazania dla oznaczania stężenia D-dimerów, jakim jest szacowanie ryzyka nawrotu VTE przy podejmowaniu decyzji o zakończeniu wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej [1, 21].

W analizowanej przez autorów grupie pacjentów z chorobami płuc leczonych w szpitalu zwraca uwagę wyraźnie większa częstość prawidłowych stężeń D-dimerów w porównaniu z publikowanymi danymi o innych grupach chorych hospitalizowanych. Może to oznaczać, że wyselekcjonowana populacja pacjentów z chorobami płuc ma częściej prawidłowe stężenia D-dimerów niż ogólna populacja hospitalizowanych chorych, szczególnie z podejrzeniem VTE. Jest to o tyle interesujące, że mimo niskiej swoistości i bardzo wysokiej NNT D-dimerów u pacjentów szpitalnych w cytowanych publikacjach, nadal negatywna wartość predykcyjna i czułość tego testu pozostawały bardzo wysokie.

Częstsze prawidłowe wyniki oznaczania D-dimerów w grupie badanej nie były spowodowane mniejszą czułością testu, gdyż oznaczenia wykonywano testem VIDAS D-dimer, który najczęściej wykorzystywano również w innych pracach. Poza tym odsetek wyników fałszywie ujemnych w ostrej VTE był znikomy. Ponieważ w okresie obserwacji nie stosowano w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów na oddziałach niezabiegowych, kolejny powód niższych stężeń D-dimerów, jakim jest stosowanie heparyn, nie może być brany pod uwagę.

Ciekawą propozycją podwyższania swoistości metody w diagnostyce VTE wydawać się może ocena wskaźnika D-dimery/fibrynogen. U chorych badanych przez autorów wskaźnik ten był istotnie wyższy u pacjentów z ostrą VTE w porównaniu z chorymi na nowotwory złośliwe. Potwierdza to spostrzeżenia innych autorów, w których wykazano stosunkowo niskie stężenia fibrynogenu w stosunku do D-dimerów w VTE. Zjawisko to jest spowodowane najprawdopodobniej znaczną aktywacją układu krzepnięcia i zużyciem fibrynogenu przy wzmożonej aktywności fibrynolitycznej manifestującej się wysokimi stężeniami D-dimerów.

Natomiast wysokie stężenie fibrynogenu w nowotworach najpewniej jest związane z aktywnością samego procesu nowotworowego i dodatkowo również z pozanaczyniową generacją fibryny, czemu towarzyszy wzmożona aktywność fibrynolityczna [16]. Sugerowaną przez Kuchera i wsp. wartość indeksu D-dimery/fibrynogen przyjętą jako 1000 przekroczyło w jego materiale 25,7% chorych z ostrą VTE [13], a w niniejszym materiale — 29%. Oznacza to jednak, że u ponad 2/3 pacjentów z potwierdzonym obiektywnie VTE wartość tego wskaźnika była poniżej tej granicy. Potencjalna przydatność kliniczna tego spostrzeżenia jest więc wątpliwa.

Najprawdopodobniej w szczególnej populacji hospitalizowanych pacjentów, jaką są chorzy ze schorzeniami układu oddechowego, przydatność D-dimerów w diagnostyce PE może być wyraźnie wyższa, a NNT istotnie niższe niż u hospitalizowanych chorych szpitali wielospecjalistycznych. Możliwość wykorzystania tego testu dla wykluczenia PE u pacjentów z chorobami płuc byłaby szczególnie atrakcyjna dla chorych z przeciwwskazaniami do podania środków kontrastowych, na przykład z niewydolnością nerek, ale również pozwalałaby ograniczyć koszty badań obrazowych. Takie wnioski wymagają jednak potwierdzenia w prospektywnych badaniach klinicznych, podobnie jak możliwość wykorzystania wskaźnika D-dimery/fibrynogen w diagnostyce różnicowej ostrego PE szczególnie u chorych na nowotwory złośliwe płuca.

Wnioski

1. Prawidłowe stężenie D-dimerów stwierdza się u ponad 40% pacjentów z chorobami płuc hospitalizowanych w wyspecjalizowanym ośrodku pulmonologicznym, co wskazuje na potencjalnie lepszą niż sugerowano dotychczas, przydatność testu w wykluczeniu PE w tej populacji.
2. Wskaźnik D-dimery/fibrynogen jest istotnie wyższy u chorych z ostrą VTE niż u pacjentów z nowotworami złośliwymi płuca, jednak znaczenie kliniczne tego parametru wymaga dalszych badań.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2276–2315.
2. Gibson N.S., Sohne M., Gerdes V.E., Nijkeuter M., Buller H.R. The importance of clinical probability assessment in interpret-

- ing a normal d-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 2008; 134: 789–793.
3. Kruip M.J., Sohne M., Nijkeuter M. i wsp. A simple diagnostic strategy in hospitalized patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J. Intern. Med.* 2006; 260: 459–466.
 4. Miron M.J., Perrier A., Bounameaux H. i wsp. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1365–1370.
 5. Masotti L., Ray P., Righini M. i wsp. Pulmonary embolism in the elderly: a review on clinical, instrumental and laboratory presentation. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4: 629–636.
 6. Mottier D., Couturaud F., Oger E., Leroyer C. Clinical usefulness of D-dimer tests in excluding pulmonary embolism is highly dependent upon age. *Thromb. Haemost.* 1998; 80: 527.
 7. Righini M., Goehring C., Bounameaux H., Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 2000; 109: 357–361.
 8. Righini M., Le Gal G., De L.S. i wsp. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2006; 95: 715–759.
 9. Chabloz P., Reber G., Boehlen F., Hohlfeld P., de MP. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 150–152.
 10. Perrier A., Desmarais S., Miron M.J. i wsp. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–195.
 11. Righini M., Perrier A., De Moerloose P., Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 1059–1071.
 12. King V., Vaze A.A., Moskowitz C.S., Smith L.J., Ginsberg M.S. D-dimer assay to exclude pulmonary embolism in high-risk oncologic population: correlation with CT pulmonary angiography in an urgent care setting. *Radiology* 2008; 247: 854–861.
 13. Kucher N., Kohler H.P., Dornhofer T., Wallmann D., Lammle B. Accuracy of D-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic study. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 708–713.
 14. Germer C., Steinkellner W., Holzmann K. i wsp. Elevated plasma levels of crosslinked fibrinogen gamma-chain dimer indicate cancer-related fibrin deposition and fibrinolysis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 494–501.
 15. Palumbo J.S., Kombrinck K.W., Drew A.F. i wsp. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. *Blood* 2000; 96: 3302–3309.
 16. Pavay S.J., Hawson G.A., Marsh N.A. Impact of the fibrinolytic enzyme system on prognosis and survival associated with non-small cell lung carcinoma. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2001; 12: 51–58.
 17. Sohne M., Kruip M.J., Nijkeuter M. i wsp. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1042–1046.
 18. Harper P.L., Theakston E., Ahmed J., Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern. Med. J.* 2007; 37: 607–613.
 19. Ten Wolde M., Kraaijenhagen R.A., Prins M.H., Buller H.R. The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1880–1884.
 20. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. i wsp. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1780–1789.
 21. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G.E., Comero A.J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (wyd. 8). *Chest* 2008; 133 (supl. 6): 454S–545S.