

## Synonym

Kein

## Handelsname

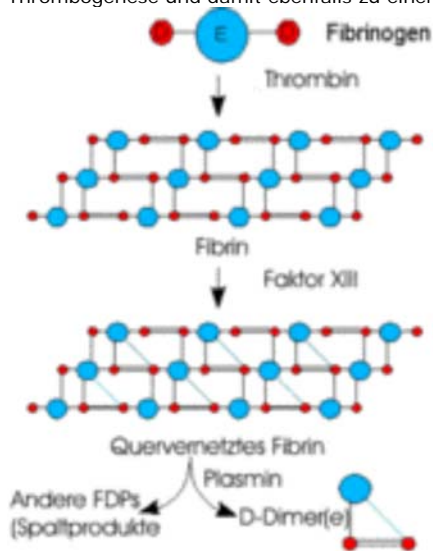
Innovance D-Dimer

## Indikation

Während der Fibrinolyse wird ein Thrombus physiologischerweise durch Plasmin aufgelöst. Fibrinogen besteht aus den Peptidmustern D und E. Diese werden aus dem nicht quervernetzten Fibrin und dem Fibrinogen durch Plasmin abgespalten. Aus quervernetztem Fibrin hingegen spaltet Plasmin, unter der Wirkung von Faktor XIII, Dimere strangversetzter Bruchstücke des Fibrins ab, sogenannte D- Dimere, welche die D und E Sequenz enthalten. Diese haben ein Molekulargewicht von ca. 230 kD. D-Dimere werden anschließend mit einer physiologischen Halbwertszeit von ca. 8 Std. weiter abgebaut. Alle Bruchstücke des Fibrins und des Fibrinogens werden Fibrin(ogen)-degradationsprodukte genannt.

Das vermehrte Auftauchen von D-Dimeren weist auf den Abbau von quervernetztem Fibrin hin. Physiologischerweise läuft immer eine Grundgerinnung bei gleichzeitiger Fibrinolyse ab. Deshalb ist, auch ohne Thrombosen, eine Grundkonzentration an D-Dimeren nachweisbar. Antikörper können das D-Dimermuster spezifisch erkennen, eine Standardisierung der D-Dimere ist hingegen schwierig, weswegen bisher die verschiedenen Hersteller verschiedene Referenz- und Entscheidungsbereiche angeben (Literatur 1).

D-Dimere zeigen den Abbau von quervernetztem Fibrin aus einem Thrombus ohne Differenzierungsmöglichkeit bezüglich Lokalisation des Thrombus (Lungenembolie oder Beinvenenthrombose oder Wundverschluss etc.) an. Auch Tumore können zu einer gesteigerten Thrombogenese und damit ebenfalls zu einer erhöhten Fibrin- und D-Dimerbildung führen.



In erster Linie werden D-Dimere zum Ausschluss thromboembolischer Ereignisse (Tiefe Beinvenenthrombose – Deep Vein Thrombosis – DVT / Lungenembolie - LE) eingesetzt (1). - Ausschlussdiagnose. (Literatur 9). DVT und LE werden unter dem Begriff VTE (Venöse Thromboembolien) zusammengefasst

Diagnose der Disseminierten intravasalen Coagulation (DIC) - Ausschlussdiagnose.

Weitere Indikationen sind:

- Diagnose der Aortendissektion(Literatur 2)
- Differentialdiagnose zum Herzinfarkt Rezidivrisiko bei Thrombophilie (Literatur 3).
- Diagnose von Thrombosen von intravasalen Kathetern bei Thrombophilie. (Literatur 4) - Ausschlussdiagnose.
- Verlauf von metastasierenden Tumoren (Literatur 8).
- Erfolgskontrolle einer fibrinolytischen Therapie.
- Effektive Antikoagulation bei Vorhofflimmern (Literatur 7).
- Rezidivwahrscheinlichkeit von Thrombosen nach Absetzen der Antikoagulation bei Thrombophilie (Literatur 14).
- Diagnose einer DIC (Literatur 13).

Erhöhte D-Dimer-Spiegel sind nahezu bei allen Krankheitszuständen mit gesteigerter Gerinnungsaktivierung zu finden; z. B: Thromboembolie, DIC (disseminierte intravaskuläre Koagulopathie), Aortendissektion oder Aortenaneurysma, Myokard-Infarkt, maligne Tumore, gynäkologische Komplikationen, Trauma oder chirurgische Eingriffe, Sepsis, Abstoßungskrisen nach der Transplantation, 3.Trimester der Schwangerschaft.

Um die Prätestwahrscheinlichkeit der Bestimmung von D-Dimeren zum Ausschluß einer tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie zu erhöhen empfiehlt sich die Auswertung des klinischen Wells-Scores (12,13) oder Isth-Score (15) für die DIC:

Wells-Score für TVT	
Klinische Variablen:	Punkte
Aktive Tumorerkrankung (Behandlung aktuelle oder innerhalb der letzten 6 Monate oder palliativ).	1
Vor kurzem aufgetretene Paralyse, Parese oder Gips-Immobilisierung der unteren Extremitäten.	1

Aktuelle Bettlägerigkeit für => 3 Tage oder größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 12 Wochen unter Vollnarkose oder Regionalanästhesie.	1
Örtlich begrenzte Schmerzen entlang des tiefen Venensystems.	1
Schwellung des gesamten Beins.	1
Wadenschwellung mit mindestens 3 cm mehr Umfang als am asymptomatischen Bein (gemessen 10 cm unterhalb der Tuberositas tibiae).	1
Einseitiges Oedem, beschränkt auf das betroffene Bein.	1
Oberflächliche Kollateralvenen (keine Varizen).	1
Vorgeschichte von Thrombose.	1
Alternative Diagnose ebenso wahrscheinlich wie TVT.	-2
Wenn der Wells-Score < 1 Punkte: niedrige Wahrscheinlichkeit für TVT; 1-2 mittlere Wahrscheinlichkeit; >3 hohe Wahrscheinlichkeit für TVT.	

#### Wells-Score für Lungenembolie

Klinische Variablen	Punkte
Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose.	3
Alternative Diagnose unwahrscheinlicher als Lungenembolie.	3
Herzfrequenz > 100/min.	1,5
Immobilisation oder Operation in den vorangegangenen 4 Wochen.	1,5
Frühere tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie.	1,5
Hämoptysen.	1
Maligne Erkrankungen (vorhanden oder in den letzten 6 Monaten therapiert).	1
0-2 Punkte: Niedrige Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie; 3-6 Mittlere Wahrscheinlichkeit; >6 Hohe Wahrscheinlichkeit.	

#### DIC-Score der ISTH für die Diagnose einer DIC

Analyt	Werte	Punkte
PT/INR	PT normal/ INR < 1,25	0
	PT verlängert 3-6 Sekunden/INR 1,225-1,7	1
	Pt verlängert > 6 Sekunden/INR >1,7	2
Thrombozytenzahl	> 100/nl	0
	50-100/nl	1
	>50/nl	2
D-Dimer	normal	0
	leicht erhöht	2
	stark erhöht	3
Fibrinogen	> 1g/l	0
	<1g/l	1

Score < 5 keine offene DIC; > 5 DIC wahrscheinlich.

Der in der ZEKCh verwendete Innovance D-Dimer-Assay korreliert in hohem Masse mit dem VIDAS-Assay. Die mit diesem Assay gewonnenen Erfahrungen können, mit Einschränkungen, auf den Innovance Assay übertragen werden.

#### Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie. Das Probenentnahmeröhrchen (Monovette) muss vollständig bis zum Eichstrich gefüllt sein. Angaben zur Therapie mit gerinnungshemmenden Substanzen (z.B. Cumarin- Derivate, Heparin low Dose, Heparin high Dose, Lyse) sind erforderlich.

Chronische Erhöhungen der D-Dimere sind bei folgenden Zuständen häufig: (Literatur 9): Gefäßaneurysmen, besonders Aortenaneurysma, Portokavaler Shunt, Shunts zur Hämodialyse, Hämangiome, Schwangerschaft, Sepsis, Pneumonie, Leberzirrhose, HIT-II und generell bei Gewebsschädigungen (OP, Trauma, Verbrennung)

Keine Störung der Methode durch Kreuzreaktivität bis:

- Heparin: 8 IU/ml
- Rheumafaktoren 1330 IU/ml
- Gesamteiweiß 76 g/l
- Fibrinogen 9,1 g/l
- Fibrinogenspaltprodukte: Kreuzreaktivität im Bereich 0.5 bis 20 mg/l: Erhöhung der Ergebnisse um <17,8%

Der Einfluss von Bilirubin, Hämoglobin und Lipämie wird gerätespezifisch kompensiert.

Quelle: Packungsbeilage.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass HAMAs (Humane-Anti-Maus-Antikörper) den Test beeinflussen können.

#### Einheit

mg/l FEU. = 1000 ng/ml FEU.

1 mg/l Fibrinogenäquivalente (FEU) bezeichnen die Konzentration an Fibrinabbauprodukten, die durch den Abbau von 1 mg/l Fibrinogen entstehen.

#### Probenmaterial

**Citrat-Plasma**, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



**Für Kinder:**



oder

0,5 ml oder 1 ml

**Bitte beachten Sie:**

Aus den 0,5 ml Gefäßen können maximal 2 Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt werden; aus den 1 ml Gefäßen maximal 4 Gerinnungsuntersuchungen. Es können keine Doppelbestimmungen oder Wiederholungen durchgeführt werden. Die Gefäße müssen bis zum Eichstrich gefüllt sein.

**Referenzbereiche**

Bei einer Prävalenz für VTE von 21% wurden folgende Leistungsdaten des Innovance D-Dime Test am BCS-System erhoben:

Entscheidungsgrenze (mg/l FEU), untere 95% Konfidenzgrenze (Herstellerangabe)	Diagnostische Sensitivität, untere 95% Konfidenzgrenze (Herstellerangabe)	Diagnostische Spezifität, untere 95% Konfidenzgrenze (Herstellerangabe)	Negativer Vorhersagewert, untere 95% Konfidenzgrenze (Herstellerangabe)	Positiver Vorhersagewert. (Berechnet aus Sensitivität, Spezifität und Prävalenz)	N (Herstellerangabe)
0,50	99,4-98,0 %	38,2-35,8 %	99,5-98,6 %	29,95%	1425

D.h.: Bei einer Prävalenz von 21% findet sich in 98,6-99,5% der Fälle keine VTE wenn die D-Dimer Konzentration unter 0,5 mg/l FEU (500 ng/ml FEU) liegt. Umgekehrt findet sich bei Konzentrationen über 0,5 mg/l FEU (500 ng/ml FEU) in knapp 30% der Fälle eine VTE.

Somit erlaubt die Bestimmung der D-Dimere die **Ausschlußdiagnose** der VTE/LE.

In der Diagnostik einer **tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie** sollten D-Dimer in den folgenden Fällen **nicht als Hilfsmittel** eingesetzt werden:

- Gerinnungshemmende Therapie seit 24 Stunden.
- Fibrinolytische Therapie weniger als 7 Tagen zurückliegend.
- Trauma oder chirurgischer Eingriff innerhalb der vergangenen 4 Wochen.
- Disseminierte Malignome.
- Bekanntes Aortenaneurysma
- Sepsis, schwerer Infekt, Lungenentzündung, schwerer Hautinfekt.
- Leberzirrhose.
- Schwangerschaft bzw. nur mit eigenem Referenzbereich (siehe unten).

Quelle:

Dempfle C-E. Deutsches Ärzteblatt; Bestimmung des D-Dimers-Antigens in der klinischen Routine. Jg. 102; Heft 7; 18. Februar 2005: 428-43

Die Schwangerschaft erhöht die D-Dimer-Konzentrationen progressiv, mit den höchsten Konzentrationen im letzten Trimester. Während im ersten Trimester der Cut-off für Nicht-Schwangere noch akzeptiert werden kann, ist im zweiten und dritten Trimenon ein höherer Cut-off zu wählen. Entsprechend der unten angeführten Tabelle und Lit. 16 könnte dann ein Cutoff von 1,5 mg/l FEU angewendet werden (Siemens, Innovance).

weeks of gestation	5-12			13-20			21-28			29-34			35+36	
	mean	top quartile	bottom quartile	mean	top quartile	bottom quartile	mean	top quartile	bottom quartile	mean	top quartile	bottom quartile	mean	top quartile
number of women	290			248			267			197			69	
Roche Tinaquant	227	262	111	362	464	207	579	670	368	729	882	437	973	1051
Siemens Innovance	465	525	245	694	859	438	1000	1200	684	1343	1592	888	1764	2068
IL Hemosil	540	637	285	823	1046	772	1156	1371	812	1524	1756	1044	1916	2085

Aus: Pingel N, Mescheder M, Günther F, Hansmann K, Czwalinna A, Platzer C, Koch M, Bergmann F.: Labassociation wagnerstibbe, amedes-group, Göttingen\* and Hannover, Germany D-Dimer in Normal Pregnancy – Comparison of three commercially available Assays and Determination of Reference Values.

Neben der Anwendung des Wells-Scores können altersangepasste Entscheidungsgrenzen die Spezifität der D-Dimer-Bestimmung erhöhen. So empfehlen [Henrike J Schouten et al](#) in "Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis", BMJ2013; 346:f2492 doi: 10.1136/bmj.f2492(Published 3 May 2013) ab dem 50-Lebensjahr die Entscheidungsgrenze mit Lebensalter\*10 (mg/ml) zu ermitteln, als für einen 50-jährigen Patienten wie gehabt 0,5 mg/l FEU und für einen 80-jährigen Patienten 0,8 mg/l FEU.

**Methode/Meßverfahren/Gerät**

Immunturbidimetrischer Test am Siemens-BCS.

(Seit dem 08.04.2008 neue Methode: Innovance D-Dimer von Siemens-Dade-Behring anstelle von D-Dimer-Plus der gleichen Firma. Siehe Mitteilung Nr.71)

**Analysenfrequenz**

Täglich, innerhalb 4h

**Literatur/Quelle der Referenzbereiche**

1. R.E.G. Schutgens, F.J.L.M. Haas, W.B.M Gerritsen, F. van der Horst, H.K. Nieuwenhuis, D.H. Biesma. The usefulness of five D-dimer assays in the exclusion of deep venous thrombosis.
2. Thomas Weber, Sonja Högl, Johann Auer, Robert Berent, Elisabeth Lassnig, Erich. D-dimer in

- Acute Aortic Dissection. CHEST, 123 2003, 1375-1378.
3. Gualtierio Palareti, MD; Cristina Legnani, MS; Benilde Cosmi, MD; Lelia Valdré, MD; Barbara Lunghi, MS; Francesco Bernardi, MS; Sergio Coccheri, MD. 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; 108:313-318.
  4. Flip H. Jansen Hanneke M. van der Straaten, Mark Roest, Fred Haas, Philip G. de Groot, Rob Fijnheer. Elevated levels of D-dimer and fragment 1+2 upon central venous catheter insertion and factor V Leiden predict subclavian vein thrombosis. *Haematologica* 2005; 90:499-504
  5. DIN 58910
  6. QDS, The Quality of Diagnostic Samples, [www.diagnosticsample.com](http://www.diagnosticsample.com), Zugang über [www.dgkl.de](http://www.dgkl.de) (Daten zur Haltbarkeit der Probenmaterialien)
  7. Mahe, Isabelle; Drouet, Ludovic; Simoneau, Guy; Minh-Muzeaux, Sophie; Caulin, Charles; Bergmann, Jean-Francois. D-dimer can predict survival in patients with chronic atrial fibrillation. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 15(5):413-417, July 2004.
  8. C. G. Mitter and C.C. Zielinski. Plasma levels of D-Dimer: a crosslinked fibrin-degradation product in female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* (1991) 117:259-262
  9. Carl-Erik Dempfle. Bestimmung des D-Dimer-Antigens in der klinischen Routine. *Deutsches Ärzteblatt* Jg.102, Heft 7, 18. Februar 2005
  10. Reber G, Bounameaux H, Perrier A et al. Performance of a new, automated latex assay for the exclusion of venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12:217-20.
  11. Toulon P, Ritling C, Lecourvoisier C et al. Performance of a new fully automated quantitative Assay for D-Dimer, D-Dimer PLUS, in diagnosis of Pulmonary Embolism.
  12. Wells, PS. *J. Thromb Haemost* 2007; 5 (suppl 1): 41-50.
  13. Dempfle C-E. *Deutsches Ärzteblatt*; Bestimmung des D-Dimers-Antigens in der klinischen Routine. *Jg. 102; Heft 7; 18. Februar 2005: 428-432*
  14. Madeleine Verhovsek. Systematic Review: D-Dimer to Predict Recurrent Disease after Stopping Anticoagulant Therapy for Unprovoked Venous Thromboembolism; *Annals of Internal Medicine*; 7 October 2008; Volume 149 • Number 7:482-489.
  15. Fletcher B. Taylor Jr.; TOWARDS A DEFINITION, CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA, AND A SCORING SYSTEM FOR DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION; *Thromb Haemost.* 2001 Nov; 86(5):1327-30.
  16. Chan W-S, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, Johnston M, Rodger M, Ginsberg JS. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1004–11.