

## **Znaczenie pomiaru stężenia dimeru D w ocenie ryzyka nawrotu samoistnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w zależności od czasu pomiaru, prognozy odciążenia i wieku pacjenta**



prof. dr hab. med.  
**Piotr Pruszczyk,**  
lek. med. **Olga**  
**Dzikowska-Diduch**  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Kardiologii, WUM, Warszawa

Opracowano na podstawie: Douketis J, Toseito A, Marcucci M, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;153(8):523-31.

### **OPIS BADANIA**

Autorzy metaanalizy próbowali określić, czy wartość prognozy stężenia dimeru D w określeniu ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zależy od wieku pacjenta i czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia przeciwzakrzepowego do wykonania oznaczenia. W tym celu z elektronicznych baz danych wybrano 7 prospektywnych badań oceniających związek między stężeniem dimeru D a ryzykiem nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Do metaanalizy włączono 1818 pacjentów z proksymalną zakrzepicą żylną lub z zatorowością płucną; nie włączono pacjentów z dystalną zakrzepicą żylną. U około połowy pacjentów powodem leczenia był epizod idiopatycznej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjenci przyjmowali leki przeciwzakrzepowe: początkowo heparynę, następnie przez co najmniej 3 miesiące lek z grupy antagonistów witaminy K. Z analizy wykluczono pacjentów, u których wznowiono terapię przeciwzakrzepową z powodu nawrotu żyłnej cho-

roby zakrzepowo-zatorowej lub z innych wskazań. We wszystkich ocenianych badaniach stężenie dimeru D oznaczono po zaprzestaniu leczenia przeciwzakrzepowego, a pacjentów obserwowano średnio przez ok. 27 miesięcy i odnotowywano wystąpienie kolejnych epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W metaanalizie oceniano, czy na wartość prognostyczną oznaczeń dimeru D wpływa wiek pacjentów ( $\leq 65$ . r.ż. lub  $> 65$ . r.ż.) i czas oznaczania stężenia dimeru D od zakończenia leczenia przeciwzakrzepowego ( $< 3$  tygodni, od 3 do 5 tygodni,  $> 5$  tygodni).

Wśród 1818 pacjentów objętych analizą u 992 (54,6%) stwierdzono prawidłowe stężenie dimeru D, a u pozostałych 826 (45,4%) było ono podwyższone. Wykazano, że ryzyko nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z prawidłowym stężeniem dimeru D wyniosło 3,7 na 100 pacjentolat (95% CI; 3,2 do 4,3), a wśród pacjentów z podwyższonym stężeniem 8,8 na 100 pacjentolat (CI, 6,2 do 11,3). Wskaźnik ryzyka dla podwyższonych stężeń dimeru D w przewidywaniu nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wyniósł 2,59 (95% CI; 1,90 do 3,52). U 220 pacjentów (13,6%) stężenie dimeru D oznaczono przed upływem 3 tygodni od zakończenia leczenia przeciwzakrzepowego, u 1028 (63,7%) w okresie od 3 do 5 tygodni, a u 365 (22,7%) później. We wszystkich tych grupach wykazano, że stężenie dimeru D ma znaczenie prognostyczne. W grupach pacjentów  $\leq 65$  r.ż. i  $> 65$  r.ż. stężenie tego biomarkera również miało znaczenie prognostyczne.

### Komentarz:

U pacjenta z ostrym epizodem zakrzepicy żyłnej lub zatorowości płucnej leczenie przeciwzakrzepowe ma przede wszystkim na celu pełną rekanalizację skrzeplin i zabezpieczenie pacjenta przed nawrotem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Przyjmuje się, że 3-miesięczny okres leczenia przeciwzakrzepowego pozwala na rozpuszczenie skrzeplin, a głównym celem dalszej terapii jest zapobieganie nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Decyzję o wydłużeniu czasu terapii podejmuje się w zależności od sytuacji klinicznej, ponieważ u niektórych pacjentów ryzyko nawrotu jest niskie, a u innych bardzo wysokie. I tak, pacjenci po pierwszym epizodzie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, u których ustąpił czynnik ryzyka, np. z zakrzepicą żyłą po złamaniu kończyny dolnej, mogą zakończyć terapię po 3 miesiącach. Ryzyko nawrotu jest u nich niewielkie – wynosi ok. 3% rocznie i jest zbliżone do zagrożenia krwawieniami podczas przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego. Z kolei u pacjentów z nawrotową żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową lub ze współistniejącymi nowotworami ryzyko nawrotu jest bardzo wysokie i po zaprzestaniu leczenia przeciwzakrzepowego wynosi  $> 10\%$  rocznie. Pacjenci ci powinni być leczeni bezterminowo, a nawet dożywotnio. Pacjenci z samoistną postacią choroby, u których czynniki ryzyka są nieuchwytne, stanowią grupę o pośrednim ryzyku nawrotu wynoszącym ok. 5%. W ich przypadku zalecane jest przynajmniej 3-miesięczne leczenie. U niektórych pacjentów z tej grupy ryzyko może być jednak wyższe. Ważne jest, aby takich chorych wyodrębnić i rozważyć u nich przedłużenie leczenia.

Oznaczenie stężenia dimeru D ma bardzo duże znaczenie w diagnostyce zatorowości płucnej i zakrzepicy żyłnej. Jego prawidłowy wynik pozwala odstąpić od dalszej diagnostyki i leczenia u pacjentów, u których kliniczne prawdopodobieństwo żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest małe lub umiarkowane. Drugim coraz częstszym zastosowaniem oznaczania tego biomarkera jest określenie ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, co pozwala wyodrębnić pacjentów, u których wskazane jest kontynuowanie leczenia. Wykazano jednoznacznie, że utrzymujące się po leczeniu podwyższone stężenie dimeru D wskazuje na zwiększone ryzyko nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W 2006 r. opublikowano wyniki badania z randomizacją, w którym stwierdzono, że chorzy z podwyższonym stężeniem dimeru D mierzonym po zakończeniu kilkumiesięcznej terapii przeciwzakrzepowej odnoszą korzyść z dalszej terapii.<sup>1</sup> Przez kilka ostatnich lat trwały jednak dyskusje, po jakim czasie od zakończenia 3-miesięcznego leczenia należy oznaczyć stężenie dimeru D: po kilku tygodniach czy miesiącach? Nie ustalono też, czy stwierdzenie nieprawidłowego stężenia prognozuje nawrót tylko u młodych osób czy również u pacjentów po 65. r.ż. Wiadomo przecież, że wśród zdrowych osób w podeszłym wieku częściej niż u osób młodszych obserwowane są podwyższone stężenia dimeru D. W omawianej metaanalizie obejmującej ponad 1800 osób wykazano, że u pacjentów z podwyższonym stężeniem dimeru D ryzyko nawrotu jest ponad 2,5-krotnie wyższe niż u pacjentów z prawidłowymi wartościami (odpowiednio 8,8 na 100 pacjentolat i 3,7 na 100 pacjentolat). Czas oznaczania biomarkera i wiek pacjenta nie wpływał na wartość prognostyczną dimeru D. Omawiana praca dostarcza kolejnych argumentów, że przy podejmowaniu decyzji o wydłużeniu czasu leczenia przeciwzakrzepowego u chorych po epizodzie idiopatycznej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej warto oznaczać stężenie dimeru D, niezależnie od wieku pacjenta oraz momentu wykonania oznaczeń.

#### Piśmiennictwo:

1. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17):1780-9.