

Ensaio INNOVANCE D-Dímero na exclusão do TEV e a utilização do cutoff idade dependente: considerações críticas

Carola Wagner, PhD, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, 35001 Marburg, Germany

Desde 2010, vários estudos sobre D Dímero quando utilizados na intenção da exclusão de tromboembolismo venoso (TEV) foram reavaliados utilizando um cutoff específico de acordo a idade. Tiveram como objetivo intensificar a eficácia do teste de D Dímero na exclusão do TEV.

É fato que os níveis de D Dímero aumentam com a idade; por exemplo, níveis médios de D Dímero em homens aparentemente saudáveis com idade entre 75 e 79 anos apresentam-se cerca de duas vezes mais altos do que de homens com idade entre 60-64 ¹. Este aumento na concentração basal D Dímero é responsável pela diminuição da especificidade na exclusão de TEV em idosos, gestantes e pacientes oncológicos.

Atualmente a forma mais indicada para o ajuste do cutoff do D Dímero quando aplicado na exclusão de TEV (para ensaios que utilizam o cutoff de 500 µg / L) é multiplicar a idade do paciente por 10 para pacientes idade superior a 50 anos, o que resulta em um cutoff de 600 para um paciente de 60 anos e 750 para um paciente de 75 anos, respectivamente.

Foram realizadas análises retrospectivas para TVP e embolia Pulmonar (EP) ²⁻⁷. Como esperado, a estratificação do cutoff do D Dímero proporcionalmente a idade do paciente aumentou a especificidade diagnóstica, com o efeito ainda mais positivo em pacientes com idade mais avançada. No entanto, estes estudos estão focados principalmente em especificidade do que em sensibilidade, sendo que sensibilidade é o critério mais importante na validação e qualquer D Dímero para exclusão de TEV.

As diretrizes CLSI especificam mínimo $\geq 97\%$, com limite inferior para o intervalo de confiança (IC) $> 95\%$. Em paralelo o valor preditivo negativo (VPN) deve ser $\geq 98\%$, novamente com limite inferior para o intervalo de confiança de 95% de ao menos 95% ⁸.

Análise de 13 estudos usando cutoff do ensaio D Dímero proporcional à idade

A análise de Schouten ⁷ abordou o aspecto da sensibilidade com mais detalhes (mas não o VPN). Esta análise incluiu 13 estudos em que diferentes ensaios D Dímeros foram aplicados, todos os quais utilizaram o cutoff convencional de 500 µg / L. Foram incluídos 12.497 pacientes na totalidade. Os resultados estão resumidos na Tabela 1.

Como esperado, o estudo prova que com idade ajustada cutoff, a especificidade aumenta significativamente, e com o aumento da idade, o ganho de especificidade é mais pronunciado. Por outro lado (novamente como esperado), a sensibilidade diminui, mas de forma muito modesta, e para o total do subgrupo > 50 anos, o mínimo de sensibilidade foi atingido, com 97,8% e mínimo IC de 95% de 95,9%.

Recálculo retrospectivo do estudo de validação do ensaio INNOVANCE D-Dímero

Como o ensaio INNOVANCE® D-Dímero não foi incluído em nenhum dos estudos que compreenderam a análise, retrospectivamente reanalisamos nossos dados de validação clínica, aplicando o cutoff proporcional multiplicando a idade por 10 para pacientes com mais de 50 anos. Consulte a Tabela 2 para obter dados da análise retrospectiva.

Aplicando o cutoff proporcional à idade para o ensaio INNOVANCE D-Dímero em nossos dados da validação a partir do estudo clínico pré lançamento (a mesma abordagem aplicada no estudo de Schouten), um ganho significativo de especificidade (cerca de 9%) ao custo de uma perda de sensibilidade moderada (cerca de 1%) foi observado. Para o completo grupo de estudo, os requisitos da CLSI foram cumpridos e quando comparados com o ensaio de Exclusão do D Dímero no Vidas, os resultados são equivalentes.

Estudo do cutoff proporcional à idade para o ensaio do INNOVANCE D-Dímero da Universidade de Münster

Recentemente, resultados de estudos investigando a mesma abordagem do ajuste do cutoff à idade com o ensaio INNOVANCE D Dímero foram publicados em jornais online de cuidados intensivos e departamentos de emergência na Alemanha. O Hospital da Universidade de Münster recalculou retrospectivamente os resultados do D Dímero dos testes solicitados pelo departamento de emergência para pacientes novos admitidos entre Dezembro de 2007 a Novembro de 2010. O estudo incluiu 1033 pacientes dos quais todos apresentaram uma taxa extremamente baixa na incidência de TEV : 8,8 %.

Devido ao número reduzido de pacientes positivos para TEV; 91 neste grupo; o estudo poderá fornecer apenas estimativa bruta de sensibilidade. Não foi observado nenhum resultado falso negativo adicional fora observado além do resultado falso negativo obtido com o cutoff padrão de 500 mg / L. Consulte a Tabela 3 para resultados do estudo de Münster.

A especificidade neste estudo foi excepcionalmente alta, com 74% para o cutoff de 500 mg / L (o que parece ser resultado da seleção de paciente desta análise retrospectiva); consequentemente, houve um ganho relativamente relativamente pequeno de especificidade ao aplicar cutoff estratificada à idade neste estudo.

A partir de uma análise específica à idade, uma outra estratégia alternativa de cutoff foi desenvolvida para pacientes com idade superior a 50 anos ; fornecendo um cutoff, multiplicando a idade em 16. No entanto, esses cutoff mais altos resultaram em cinco resultados falso-negativos adicionais, suprimindo a sensibilidade apenas 93,4%, um valor que a maioria dos clínicos não aceitaria para um teste de exclusão TEV.

Conclusão

Até agora, nenhum estudo prospectivo investigou o desempenho e segurança de um cutoff proporcional à idade para D Dímero em relação à exclusão de TEV.

Ao aplicar a estratégia de multiplicar a idade por 10 no cálculo do cutoff para pacientes com mais de 50 anos no ensaio do INNOVANCE D-Dímero, a sensibilidade e VPN resultantes estão dentro dos ranges limites em cumprindo as diretrizes da CLSI (para todo o grupo de estudo). Sendo a especificidade um dos fatores determinantes na aplicabilidade dos ensaios diagnósticos, o ganho substancial obtido neste caso é relevante e consequentemente a utilização do D Dímero como screening na exclusão do TEV incrementa a relação custo benefício.

Dependendo das características dos pacientes, da prevalência do TEV na população local e levando em consideração os dados exibidos acima, cada hospital deverá avaliar cuidadosamente o fato de aplicar o cutoff proporcional à idade; com a vantagem da substancial elevação da especificidade em um grande parte da população de pacientes; ou continuar usando uma cutoff de 500 mg / L (independente da idade do paciente), que foi validado em estudos prospectivos para o ensaio INNOVANCE D Dímero, até que o conceito de cutoff proporcional à idade seja comprovado em outros estudos prospectivos.

Tabela 1. Sensibilidade e Especificidade em relação ao cutoff com adequação à idade

Idade (Anos)	N	Prevalência Mediana (%)	Sensibilidade (% 95% IC)		Especificidade (% 95% IC)	
			Cutoff 500	Adequação de Idade	Cutoff 500	Adequação de Idade
≤50	5528	12.3	97.6 (95.9 - 98.9)	NA	66.8	NA
51-60	2043	13.4	100	99.4 (97.3 – 99.9)	57.6	62.3
61-70	1815	15.6	99.0 (96.6 - 99.7)	97.3 (93.8 – 98.8)	39.4	49.5
71-80	1842	21.5	98.7 (96.5 – 99.5)	97.3 (94.4 – 98.8)	24.5	44.2
>80	1269	15.2	99.6 (96.9 – 99.9)	97.0 (92.9 – 98.8)	14.7	35.2
Total do grupo >50	6969	./.	99.3 (98.4 – 99.7)	97.8 (95.9 – 98.9)	36.1	48.8

Tabela 2. Reanálise Retrospectiva aplicada ao estudo de validação do ensaio INNOVANCE D DÍMERO

Idade (Anos)	N	Prevalência Mediana (%)	Sensibilidade (% 95% IC)		NPV (%,< 95% IC)		Especificidade (% 95% IC)	
			Cutoff 500	Ajuste de Idade	Cutoff 500	Ajuste de Idade	Cutoff 500	Cutoff 500
INNOVANCE D DÍMERO								
≤50	805	12.7	99.0 (95.4)	NA	99.7 (98.8)	NA	53.3	NA
>50	2006	23.2	98.7 (97.5)	96.8 (95.1)	98.7 (97.7)	97.8 (96.8)	29.9	42.9
all	2811	20.2	98.8 (97.7)	97.2 (95.8)	99.2 (98.5)	98.5 (97.8)	37.2	46.1
Ensaio de Exclusão D DÍMERO Vidas								
≤50	362	15.6	96.4 (89.0)	NA	99.0 (97.1)	NA	64.0	NA
>50	1269	24.0	98.8 (97.4)	97.1 (95.1)	98.7 (97.2)	97.9 (96.6)	27.0	41.5
all	1796	22.3	98.5 (97.1)	97.0 (95.2)	98.8 (97.8)	98.2 (97.2)	34.9	46.3

Tabela 3. Sensibilidade e Especificidade em relação ao cutoff com adequação à idade

Idade (Anos)	N	Prevalência (%)	Sensibilidade (% 95% IC)		Especificidade (% 95% IC)	
			Cutoff 500	Adequação à Idade	Cutoff 500	Adequação à Idade
Total do Grupo	1033	8.8	98.9	98.9 [93.4]*	74.0	77.4 [84.1]*

Aviso Legal:

Este white paper fornece informações adicionais. A Siemens é apenas responsável pelas indicações previstas nas Instruções de Uso. É de responsabilidade do usuário validar quaisquer modificações feitas nas indicações do produto conforme constam nas Instruções de Uso

Referências

1. Rumley A, Emberson JR, Wannamethee G, et al. Effects of older age on fibrin D-Dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. J Thromb Haemost. 2006;4:982-7.
2. Schouten HJ, Koek HL, Oudega R, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. Brit Med J.2012;344:e2985.
3. Douma RA, le Gal G, Söhne M, et al. Potential of an age-adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. Brit Med J. 2010;340:c1475.
4. Douma RA, Tan M, Schutgens REG, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. Haematologica. 2012;97:1507-13.
5. Penalzoa A, Roy PM, Kline J, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2012;10:1291-6.
6. Van Es J, Mos I, Douma R, et al. The combination of four different clinical decision rules and an age-adjusted d-dimer cut-off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded. Thromb Haemost. 2012;107:167-71.
7. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. Brit Med J. 2013;346:f2492. Available from: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2492.pdf%2Bhtml>
8. CSLI. Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease; approved guideline. CSLI document H69-A, ISBN 1-56238-747-2; CSLI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087, USA.
9. Verma N, Willeke P, Bicsan P, et al. Altersadjustierte D-Dimer- Grenzwerte in der Diagnostik thromboembolischer Ereignisse. Med Klinik. 2013 (in press).

* [...] aplicando um cutoff alternativo proporcional à idade superior a 50 anos: idade x 16