



Whitepaper

INNOVANCE D-Dimer-Assay zum Ausschluss von VTE und Anwendung eines altersabhängigen Cutoffs

Eine kritische Abhandlung

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

siemens-healthineers.de

Seit 2010 wurden mehrere D-Dimer-Studien zum Ausschluss einer venösen Thromboembolie (VTE) unter Anwendung eines altersspezifischen Cutoffs erneut ausgewertet. Ziel war es, die Effektivität der D-Dimer-Tests zum Ausschluss von VTE zu verbessern. Die Konzentration von D-Dimer nimmt bekanntermaßen mit dem Alter zu; so ist die mediane D-Dimer-Konzentration bei augenscheinlich gesunden Männern zwischen 75 und 79 etwa doppelt so hoch wie bei Männern zwischen 60 und 64.¹ Diese Zunahme der basalen D-Dimer-Konzentration ist für die Abnahme der Spezifität von D-Dimer-Messungen zum Ausschluss von VTE bei Senioren verantwortlich. Gleichermaßen gilt für Schwangere und Krebspatienten, da auch diese Zustände mit einer Zunahme der basalen D-Dimer-Konzentration einhergehen.

Der aktuell bevorzugte Ansatz zur Anpassung des D-Dimer-Cutoffs für den VTE-Ausschluss (für Assays mit einem Cutoff von 500 µg/l) besteht in der Multiplikation des Patientenalters mit 10 für alle Patienten über 50 Jahren, wodurch der Cutoff für einen 60-jährigen Patienten auf 600 und für einen 75-jährigen Patienten auf 750 steigt. Retrospektive Metaanalysen wurden sowohl für TVT als auch für LE veröffentlicht.²⁻⁷

Erwartungsgemäß führte die altersangepasste Erhöhung des D-Dimer-Cutoffs zu einer verbesserten diagnostischen Spezifität, wobei der positive Effekt bei den ältesten Patienten am stärksten ausgeprägt war. Allerdings lag der Schwerpunkt dieser Studien primär auf der Spezifität und weniger auf der Sensitivität. Die Sensitivität stellt jedoch bei der Validierung eines D-Dimer-Assays zum VTE-Ausschluss das relevanteste Kriterium dar. CLSI-Richtlinien geben eine Mindestsensitivität von 97% vor, wobei die Untergrenze des 95%-Konfidenzbereichs (einseitig) bei mindestens 95% liegen muss. Zugleich muss der negative prädiktive Wert (NPV) bei mindestens 98% liegen, erneut mit einer Untergrenze des 95%-Konfidenzbereichs (einseitig) von mindestens 95%.⁸

Metaanalyse von 13 Studien unter Anwendung eines altersangepassten D-Dimer-Cutoffs

In der jüngsten Metaanalyse von Schouten⁷ wurde der Aspekt der Sensitivität eingehender thematisiert (allerdings nicht der NPV). Diese Metaanalyse umfasste 13 Studien, in denen verschiedene D-Dimer-Tests zur Anwendung kamen, welche allesamt den herkömmlichen Cutoff von 500 µg/l zugrunde legten. Insgesamt wurden 12.497 Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefasst. Erwartungsgemäß belegt die Studie, dass altersangepasste Cutoffs die Spezifität signifikant verbessern und dass der Zugewinn an Spezifität mit zunehmendem Alter stärker ausgeprägt ist. Auf der anderen Seite (ebenfalls erwartungsgemäß) nimmt die Sensitivität ab, allerdings nur sehr mäßig. Für die Untergruppe > 50 Jahre insgesamt ist das Sensitivitätsziel mit einer Sensitivität von 97,8% und einer unteren 95%-Konfidenzintervall (KI)-Grenze von 95,9% erfüllt.

Retrospektive Neuberechnung der Validierungsstudie für den INNOVANCE D-Dimer-Assay

Da der INNOVANCE® D-Dimer-Assay an keiner der in dieser Metaanalyse betrachteten Studien beteiligt war, haben wir unsere klinischen Validierungsdaten unter Anwendung eines Cutoffs von Alter x 10 für Probanden über 50 Jahren retrospektiv wiederholt analysiert. Die Daten dieser retrospektiven Analyse sind Tab. 2 zu entnehmen. Bei Anwendung des altersangepassten Cutoffs auf den INNOVANCE D-Dimer-Assay in unserem Validierungsdatensatz aus den klinischen Studien vor Markteinführung (gleicher Ansatz wie im Paper von Schouten) konnte eine signifikante Zunahme der Spezifität (etwa 9%) auf Kosten eines moderaten Rückgangs der Sensitivität (etwa 1%) beobachtet werden. Für die gesamte Studienkohorte konnten die CLSI-Anforderungen gerade erfüllt werden und die Ergebnisse stellen sich beim Vergleich mit dem Vidas D-Dimer Exclusion Assay gleichwertig dar.

Studie der Universität Münster zum altersangepassten Cutoff für den INNOVANCE D-Dimer-Assay

Vor Kurzem wurden online in einer deutschen Fachzeitschrift für Intensivpflege und Notfallmedizin die Ergebnisse einer Studie veröffentlicht, die den gleichen Ansatz einer Anpassung des Cutoffs nach Alter mit dem INNOVANCE D-Dimer-Assay untersucht hatte. Das Universitätsklinikum Münster hatte für Tests, die von der Notaufnahme zwischen Dezember 2007 und November 2010 für neu aufgenommene Patienten angefordert worden waren, retrospektiv die D-Dimer-Ergebnisse neu berechnet. Die Studie umfasste 1.033 Patienten, von denen nur ein äußerst geringer Anteil von 8,8% eine VTE erlitt. Aufgrund der geringen Zahl von 91 VTE-positiven Patienten in dieser Kohorte kann diese Studie nur eine recht grobe Einschätzung der Sensitivität liefern. Neben dem einen falsch negativen Ergebnis, das mit dem Standard-Cutoff von 500 erhalten wurde, wurden keine zusätzlichen falsch negativen Ergebnisse beobachtet.

Die Ergebnisse der Studie aus Münster sind in Tab. 3 dargestellt. Die Spezifität in dieser Studie war außergewöhnlich hoch, mit 74% für den Cutoff von 500 µg/l (was das Ergebnis der Patientenauswahl für diese retrospektive Analyse zu sein scheint). Folglich wurde bei Anwendung eines altersangepassten Cutoffs in dieser Studie nur eine recht kleine Zunahme der Spezifität beobachtet. Anhand einer altersspezifischen ROC-Analyse wurde für Patienten über 50 Jahren eine weitere alternative Cutoff-Strategie entwickelt – die Berechnung eines Cutoffs durch Multiplikation des Alters mit 16. Diese höheren Cutoffs führten allerdings zu fünf zusätzlichen falsch negativen Ergebnissen und damit einer verminderten Sensitivität von nur noch 93,4%. Ein solcher Wert ist für die meisten Ärzte bei einem VTE-Ausschluss test nicht akzeptabel.

Tab. 1: Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit zum altersangepassten Cutoff⁷

Alter (Jahre)	N	Mediane Prävalenz (%)	Sensitivität (%), 95 %-KI		Spezifität (%), 95 %-KI	
			Cutoff 500	Altersangepasst	Cutoff 500	Altersangepasst
≤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
Gesamte Kohorte >50	6969	./. /	99,3 (98,4–99,7)	97,8 (95,9–98,9)	36,1	48,8

Tab. 2: Retrospektive wiederholte Analyse der Validierungsstudie für den INNOVANCE D-Dimer-Assay

Alter (Jahre)	N	Prävalenz (%)	Sensitivität (%), 95 %-KI		NPV (%), unteres 95 %-KI		Spezifität (%), 95 %-KI	
			Cutoff 500	Altersangepasst	Cutoff 500	Altersangepasst	Cutoff 500	Altersangepasst
INNOVANCE D-Dimer Assay								
≤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
VIDAS D-Dimer Exclusion Assay								
≤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

Tab. 3: Altersangepasster INNOVANCE D-Dimer-Assay in Studie aus Münster⁹

Alter (Jahre)	N	Prävalenz (%)	Sensitivität (%), 95 %-KI		Spezifität (%), 95 %-KI	
			Cutoff 500	Altersangepasst	Cutoff 500	Altersangepasst
Gesamte Kohorte	1033	8,8	98,9 [93,4]*	98,9 [93,4]*	74,0	77,4 [84,1]*

Schlussfolgerung

Bis heute hat keine prospektive Studie die Leistung und Sicherheit eines altersangepassten Cutoffs für D-Dimer in Bezug auf den VTE-Ausschluss untersucht. Bei Anwendung der Strategie der Multiplikation des Alters mit 10 zur Berechnung des Cutoffs für Patienten über 50 Jahren für den INNOVANCE D-Dimer-Assay liegen die resultierende Sensitivität und der NPV gerade noch innerhalb

des Zielbereichs (für die gesamte Studienkohorte), der den CLSI-Richtlinien entspricht. Die im Gegenzug erhaltene erhebliche Steigerung der Spezifität ist interessant, da die Spezifität über den indizierten Umfang einer weiteren diagnostischen Abklärung entscheidet. Mit jedem Prozent gewonnener Spezifität nimmt die Kosteneffektivität des D-Dimer-Screenings zum Ausschluss von VTE zu.

*[...] bei Anwendung eines alternativen altersangepassten Cutoffs für >50 Jahre: Alter x 16

Bei Siemens Healthineers leisten wir Pionierarbeit im Gesundheitswesen. Für jeden Menschen. Überall. Nachhaltig. Als eines der führenden Medizintechnikunternehmen setzen wir uns ein für eine Welt, in der bahnbrechende Entwicklungen im Gesundheitswesen neue Möglichkeiten schaffen – mit den geringstmöglichen Auswirkungen auf unseren Planeten. Seit mehr als 125 Jahren setzen wir Maßstäbe in der Medizintechnik. Indem wir kontinuierlich Neuerungen auf den Markt bringen, unterstützen wir medizinisches Fachpersonal mit Innovationen für eine personalisierte Versorgung, Konzepte zur Steigerung von Qualität und Produktivität und bei der Neugestaltung der Gesundheitsversorgung.

Durch die einzigartige Verbindung unserer Stärken in den Bereichen digitale Zwillinge von Patient*innen¹, Präzisionstherapie und Digitalisierung, Daten und Künstliche Intelligenz (KI) sind wir bestens aufgestellt, um die wichtigsten Trends im Gesundheitswesen aktiv zu gestalten. Auf diesen Stärken werden wir weiter aufbauen, um die bedrohlichsten Krankheiten der Welt zu überwinden, die Qualität klinischer Ergebnisse sowie den Zugang zu Gesundheitsversorgung zu verbessern.

Unser Portfolio, das von der In-vitro- und In-vivo-Diagnostik über die bildgestützte Therapie bis hin zur Krebsversorgung reicht, ist ausschlaggebend für die klinische Entscheidungsfindung und Gestaltung von Behandlungspfaden. Wir wollen für alle Menschen den Zugang zur Gesundheitsversorgung verbessern, den Einfluss unseres Geschäfts und der Gesundheitswirtschaft auf Klima und Ressourcen minimieren, und dabei unsere Healthineers einbeziehen, um auf globaler Ebene wirken zu können.

Motiviert von unserem Unternehmenszweck und von unseren Werten geleitet, formen wir eine inklusive Kultur, in der wir die Vielfalt in all ihren Formen auf jeder Ebene unseres Unternehmens fördern. Wir sind ein Team aus mehr als 71.000 hoch engagierten Healthineers in über 70 Ländern. Mit Leidenschaft verschieben wir die Grenzen des Möglichen im Gesundheitswesen, um das Leben von Menschen auf der ganzen Welt zu verbessern.

INNOVANCE und alle assoziierten Marken sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics Inc. oder ihrer Tochtergesellschaften. Sysmex ist eine Marke der Sysmex Corp. Alle anderen Warenzeichen und Marken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber.

Die in diesem Dokument beschriebenen Produkte/Funktionen sind eventuell nicht in allen Ländern kommerziell erhältlich. Die Produktverfügbarkeit kann von Land zu Land variieren und unterliegt den jeweiligen regulativen Anforderungen.

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an den für Sie zuständigen Siemens Healthineers Mitarbeiter oder besuchen Sie unsere Homepage siemens-healthineers.de

Haftungsausschluss: Dieses Whitepaper stellt zusätzliche Informationen bereit. Siemens Healthineers kann nur für Ansprüche gemäß der Beschreibung in der Gebrauchsanweisung verantwortlich gemacht werden. Es liegt in der Verantwortung des Anwenders, etwaige Änderungen an Produktansprüchen, wie sie in der Gebrauchsanweisung beschrieben stehen, zu validieren.

¹Personalisierung von Diagnose, Therapieauswahl und -überwachung, Nachsorge und Gesundheitsmanagement.

Literatur:

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. Penaloza 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. Verfügbar unter: <http://www.bmjjournals.org/content/346/bmjjournals/346/f2492.pdf>
8. CLSI. Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease; approved guideline. CLSI-Dokument H69-A, ISBN 1-56238-747-2; CLSI, 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 (im Druck).

Siemens Healthineers Headquarter
Siemens Healthineers AG
Siemensstraße 3
91301 Forchheim, Germany
Tel.: +49 9191 18-0
siemens-healthineers.com

Lokaler Kontakt
Siemens Healthineers AG
Frankfurter Straße 110
65760 Eschborn, Deutschland
Tel.: +49 6196 7713-1111
siemens-healthineers.de/laboratory-diagnostics