

Kereskedelmi forgalomban használt D-dimer-tesztek vágóértékének harmonizálása

Török-Nagy Beáta¹ ■ Vajda Zoltán dr.^{1, 2} ■ Vásárhelyi Barna dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

²Diagon Kft., Budapest

Bevezetés: A D-dimer-teszt legfőbb indikációs területe a vénás thromboemboliás betegségek kizárása. A kereskedelemben elérhető különböző D-dimer-tesztek tulajdonságai viszont jelentősen különbözhetnek egymástól, és a velük kapott eredmények is nehezen hasonlíthatók össze.

Célkitűzés: Célunk az volt, hogy összehasonlítsunk három, kereskedelmi forgalomban lévő D-dimer-tesztet, vizsgáljuk az ugyanazon mintán kapott eredmények korrelációját, illetve a vágóértékek optimalizálásával összehangoljuk a tesztek szenzitivitását és specifikitását.

Módszer: A Semmelweis Egyetemen 158, vénás thromboembolia gyanújával vizsgált beteg plazmamintájában határoztuk meg a D-dimer-szintet három különböző reagenssel. Az egyik tesztet (INNOVANCE D-Dimer) referensnek választottuk, és a másik két teszt (STA-Liatest D-Di; Dia-D-DIMER) esetében vizsgáltuk a teszt eredménye alapján pozitív/negatív betegeket, a vágóérték 0,2–1 µg/ml (fibrinogénekvivalens egység – FEU) közötti változtatása mellett. Khi-négyzet-próbával, illetve a diagnosztikai tesztet jellemző paraméterek számolásával megbecsültük az optimális vágóértéket e tesztek esetében. A D-dimer-szintek korrelációját regressziós analízissel vizsgáltuk.

Eredmények: A khi-négyzet-statisztika alapján a STA-Liatest D-Di teszt 0,3 és 1 µg/ml (FEU) között változtatott vágóértékei mellett nincs szignifikáns különbség az INNOVANCE D-Dimer-hez képest. A Dia-D-DIMER esetében, 0,2–0,3 µg/ml (FEU) vágóértékeknél szignifikáns a különbség, 0,4 µg/ml (FEU)-nál határeset, és 0,5–1 µg/ml (FEU) értékeknél nincs egyértelmű különbség a tesztekkel kapott eredmények között. A STA-Liatest D-Di szenzitivitásának értéke 82,7 és 100% között mozgott 0,2–1 µg/ml (FEU) közötti vágóértékek esetében, míg a Dia-D-DIMER-nél 92,3 és 100% közöttiek az értékek. A specifikitásértékek 50–96,3%, illetve 35,2–87% között mozogtak. Az optimális vágóérték becslésekor a STA-Liatest D-Di tesztnél a 0,5–0,6, míg a Dia-D-DIMER tesztnél a 0,7 µg/ml (FEU) vágóértéket állapítottuk meg.

Következtetés: Minden diagnosztikus laboratóriumnak meg kell határoznia, hogy a vizsgált populációban az általa használt D-dimer-tesztnél mekkora az optimális vágóérték.

Orv Hetil. 2019; 160(15): 585–592.

Kulcsszavak: D-dimer, vágóérték, harmonizáció

Harmonization of cut-off values of commercially available D-dimer tests

Introduction: The objective of the D-dimer tests is to exclude venous thromboembolic disorders. The characteristics of various D-dimer tests differ significantly and consequently, their results are difficult to compare.

Aim: Our goal was to compare three D-dimer tests, analyse their correlation and harmonise their sensitivity and specificity through the optimisation of cut-off values.

Method: At Semmelweis University, the D-dimer level was determined with three different reagents in 158 plasma samples, suspected with venous thromboembolism. INNOVANCE D-Dimer was selected as the referent, and in the case of the two other tests (STA-Liatest D-Di; Dia-D-Dimer), the cut-off values were changed between 0.2–1 µg/ml (fibrinogen-equivalent unit – FEU). The optimal cut-off values were estimated by diagnostic parameters and chi-square test. The correlation of the different tests was calculated by regression analysis.

Results: Based on the chi-square statistics, there is no significant difference between STA-Liatest D-Di and INNOVANCE D-Dimer tests using the cut-off values 0.3–1 µg/ml (FEU) (STA-Liatest D-Di). In the case of Dia-D-DIMER, there is a significant difference using 0.2–0.3 µg/ml (FEU) cut-off values, 0.4 µg/ml (FEU) is a border-line value and using 0.5–1 µg/ml (FEU) cut-off values, there is no significant difference. The sensitivity of STA-Liatest

D-Di changed between 82.7–100% using 0.2–1 µg/ml (FEU) cut-off values, while the sensitivity of Dia-D-DIMER was 92.3–100%. Their specificities ranged between 50–96.3% and 35.2–87%. The optimal cut-off values were estimated as 0.5–0.6 µg/ml (FEU) for the STA-Liatest D-Di test and 0.7 µg/ml (FEU) for the Dia-D-DIMER test.

Conclusion: Each diagnostic laboratory should determine the optimal cut-off value of the D-dimer test in use, considering the examined population of the area.

Keywords: D-dimer, cut-off value, harmonization

Török-Nagy B, Vajda Z, Vásárhelyi B. [Harmonization of cut-off values of commercially available D-dimer tests]. *Orv Hetil.* 2019; 160(15): 585–592.

(Beérkezett: 2018. november 29.; elfogadva: 2018. december 23.)

Rövidítések

AUC = (area under the curve) görbe alatti terület; CE = (Conformité Européenne) európai megfelelés; DIC = (disseminated intravascular coagulation) disszeminált intravasculáris koaguláció; DVT = (deep venous thrombosis) mélyvénás thrombosis; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunsorbensvizsgálat; FEU = (fibrinogen-equivalent unit) fibrinogénekvivalens egység; IVD = *in vitro* diagnosztikai; PE = pulmonalis embolia; PPV = (positive predictive value) pozitív prediktív érték; ROC = (receiver operating characteristic) vevő működési karakterisztika; VTE = (venous thromboembolism) vénás thromboembolia

A D-dimer a szekunder fibrinolízis során jelenik meg a vérben, a keresztkötött fibrinháló proteolízisének eredménye. A fibrinból származó D-dimer két D-doménből áll, melyeket kovalens kötés köt össze az Y-lánc C-terminálisánál [1]. A keresztkötött fibrin enzimátikus hasítása során egyéb fibrindegradációs termékek, nagy molekulatömegű X-oligomerek is keletkeznek, melyek ugyancsak tartalmazzák a dimerizált D-doméneket: DY (247 kDa), YY (285 kDa), DXD (461 kDa), YXD (500 kDa), XY (391 kDa) [2].

Napjainkban a klinikai gyakorlatban jelentős szerepe van a D-dimer-szint mérésének a mélyvénás thrombosis (DVT) és a pulmonalis embolia (PE) kizárásában. A vágóérték alatti értékek esetén ugyanis a kis kockázatú betegeknél nagy biztonsággal zárható ki mind a DVT, mind a PE [3–5].

A D-dimer-szint mérésére a kereskedelemben számos teszt érhető el, melyek különböző elveken alapulnak (ELISA, latex immunturbidimetriás teszt stb.), eltérő építésként optimalizáltak. Lehetnek kvalitatív, kvantitatív, szemikvantitatív tesztek. Általános problémát jelent, hogy az egyes D-dimer-tesztek nehezen harmonizálhatók, mert tulajdonságaik jelentősen különbözhetnek egymástól. Ezért a velük kapott eredmények is nehezen hasonlíthatók össze, s mindezek zavarják a klinikai döntéshozatalt.

További problémát vet fel az, hogy a gyártók általában egységesen a 0,5 µg/ml (FEU) vagy a 0,25 µg/ml (DD)

vágóértékeket („cut-off value”) rendelik hozzá a D-dimer-tesztekhez. Ez az az érték, amelyet megszoktak a felhasználók. Ez viszont az adott tesztől, a vizsgált populációtól, illetve egyéb tényezőktől függően is változhat. Jelen munkánk során Magyarországon forgalmazott három D-dimer-teszt esetében végeztük el a tesztek összehasonlítását és a vágóértékek harmonizációját.

Módszer

A Semmelweis Egyetemen 158, vénás thromboembolia (VTE) gyanúja miatt vizsgált betegtől kaptunk plazmamintát, amelyekből a klinikus DVT vagy PE kizárása érdekében D-dimer-szint-meghatározást kért.

A D-dimer-szint meghatározása

A mintákat három különböző immunturbidimetriás D-dimer-teszttel (INNOVANCE D-Dimer [Siemens, Marburg, Németország], STA-Liatest D-Di [Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, Franciaország], Dia-D-DIMER [DIAGON Kft., Budapest, Magyarország]) mértük. A mérések elvégzéséhez az adott tesztekhez ajánlott koagulométereket alkalmaztuk: BCS (Siemens), STA Compact (Diagnostica Stago), COAG XL (Diagon Kft.). A maradék mintát –80 °C-on két aliquotban tároltuk a másik két teszttel való lemérésig. A használt vérminták vizsgálata a maradék minták felhasználására vonatkozó törvény hatálya alá esett (lásd az Egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 210/A §-át).

A méréseket a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében végeztük.

A klinikai döntéshozatalra használt INNOVANCE D-Dimer teszt esetében az értékeléskor a gyártó által megadott 0,5 µg/ml (FEU) vágóértéket alkalmaztuk, míg a másik két tesztnél a vágóértéket 0,2 és 1 µg/ml (FEU) között változtattuk, és így törekedtünk azonos szenzitivitás- és specificitásértékek elérésére. A gyártók által megadott tesztjellemzőket az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat | A vizsgálatban használt D-dimer-tesztek analitikai paraméterei

	Dia-D-DIMER	STA-Liatest D-Di	INNOVANCE D-Dimer
A módszer elve	Immunturbidimetriás teszt	Immunturbidimetriás teszt	Immunturbidimetriás teszt
Mérési tartomány	0,22–8,00 µg/ml (FEU)	0,27–4,00 µg/ml (FEU) [20 µg/ml (FEU) mintahígítással]	0,12–4,46 µg/ml (FEU)
A tesztben alkalmazott ellenanyag	Antihumán D-dimer monoklonális ellenanyag	Antihumán D-dimer monoklonális ellenanyag (8D2 és 2.1.16)	Monoklonális ellenanyag (8D3)
A gyártó által kiadott normálérték	<0,5 µg/ml (FEU)	<0,5 µg/ml (FEU)	<0,5 µg/ml (FEU)

FEU = fibrinogénekvivalens egység

Statisztikai elemzés

Az értékelés során a mintákat a vágóértékek alapján minden teszt esetében pozitív és negatív D-dimerű csoportokba soroltuk. A létrehozott csoportok közötti összehasonlítást a khi-négyzet statisztikai próbával végeztük. Vizsgálatunkban szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A STA-Liatest D-Di és a Dia-D-DIMER teszt esetében a különböző vágóértékeknel számolt diagnosztikai specificitás- és szenzitivitásértékeket ROC-görbével ábrázoltuk. A ROC-görbéket az online VassarStats programmal (<http://vassarstats.net/>) készítettük.

A tesztek értékeléséhez szükséges „valós pozitív”, illetve „valós negatív” értékek megadásához a jelen tanulmányban az INNOVANCE D-Dimer teszt eredményeit vettük alapul. Az optimális küszöbértékek meghatározásához az Accuracy („osztályozási pontosság”) Youden-index-mutatókat számoltuk.

A tesztek numerikus eredményeinek összehasonlítását Bland–Altman-korrelációval végeztük.

Eredmények

A három D-dimer-teszttel történő mérésorozat után a mintákat pozitív, illetve negatív D-dimerű csoportokba soroltuk, az egyes tesztek során használt vágóértékek alapján. A STA-Liatest D-Di és a Dia-D-DIMER teszt-nél változtattuk a vágóértéket, így 0,2–1 µg/ml FEU vágóérték-tartományban is létrehoztunk pozitív és negatív eredményű csoportokat (2. táblázat).

Az INNOVANCE D-Dimer teszttel mérve 104 minta a pozitív, míg 54 a negatív csoportba tartozik. A STA-Liatest D-Di esetében a vágóérték változtatásával 88–131 minta a pozitív és 27–70 a negatív csoportba kerül. A Dia-D-DIMER teszttel végezve a mérést, 103–139 minta a pozitív, míg 19–55 a negatív csoportba tartozik.

A 2. táblázat adataiból khi-négyzet statisztikai elemzést végeztünk, melyet a 3. táblázat mutat be. $\alpha = 0,05$ szignifikanciaszintet választva, a STA-Liatest D-Di teszt 0,3 és 1 µg/ml (FEU) között változtatott vágóértékei mellett nincs szignifikáns különbség az INNOVANCE

D-Dimer teszt-hez képest ($p > 0,05$). A Dia-D-DIMER teszt esetében minél magasabb vágóértéket választunk, annál kisebb a különbség a pozitív-negatív betegek megoszlásában a referenciateszthez viszonyítva. 0,2–0,3 µg/ml (FEU) vágóértékeknel szignifikáns a különbség a két teszt között ($p < 0,05$), 0,4 µg/ml FEU-nál határeset ($p = 0,048$), és 0,5–1 µg/ml FEU értékeknel egyértelműen nincs különbség a tesztek között.

A tesztek numerikus eredményei közötti kapcsolatot Bland–Altman-korrelációval vizsgáltuk [6] (1. és 2. ábra). Az átlagtól való maximumeltérés a STA-Liatest

2. táblázat | Pozitív (P), illetve negatív (N) csoportba sorolt betegek a három teszt esetében, a STA-Liatest D-Di és a Dia-D-DIMER teszt-nél 0,2–1 µg/ml (FEU) között változtatott vágóértékekkel. A cellába irt első számadat az egyének számát mutatja az összes, 158 beteg közül, míg a zárójeles érték ennek százalékos kifejezése

Vágóérték	Pozitív/ Negatív	INNOVANCE D-Dimer	STA-Liatest D-Di	Dia-D- DIMER
0,2	P		131 (82,9)	139 (88,0)
	N		27 (17,1)	19 (12,0)
0,3	P		111 (70,3)	127 (80,4)
	N		47 (29,7)	31 (19,6)
0,4	P		104 (65,8)	120 (76,0)
	N		54 (34,2)	38 (24,0)
0,5	P	104 (65,8)	102 (64,6)	118 (74,7)
	N	54 (34,2)	56 (35,4)	40 (25,3)
0,6	P		102 (64,6)	112 (70,9)
	N		56 (35,4)	46 (29,1)
0,7	P		100 (63,3)	107 (67,7)
	N		58 (36,7)	51 (32,3)
0,8	P		97 (61,4)	105 (66,5)
	N		61 (38,6)	53 (33,5)
0,9	P		92 (58,2)	103 (65,2)
	N		66 (41,8)	55 (34,8)
1	P		88 (55,7)	103 (65,2)
	N		70 (44,3)	55 (34,8)

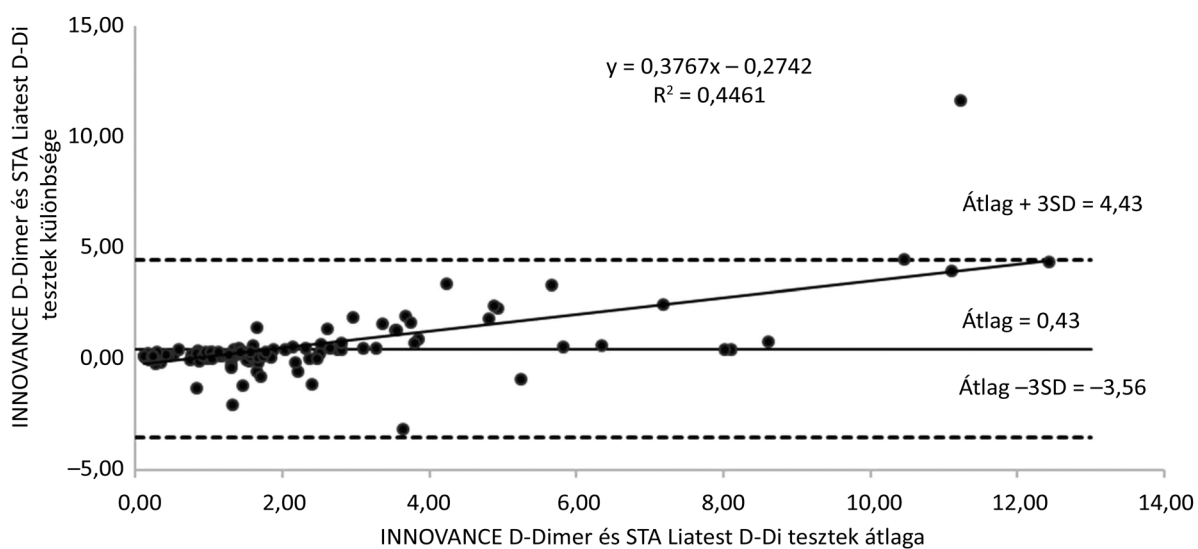
FEU = fibrinogénekvivalens egység

3. táblázat | Khi-négyzet-próba a három teszt pozitív, illetve negatív eredményei alapján, $\alpha = 0,05$ -ös szignifikanciaszint mellett

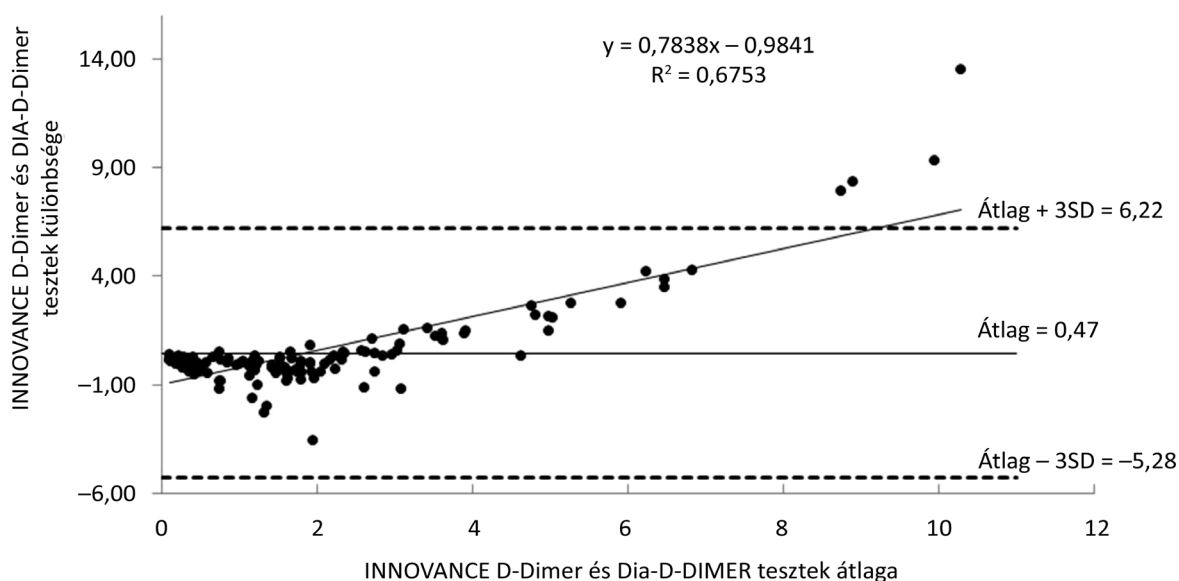
	INNOVANCE D-Dimer				STA-Liatest D-Di					
Vágóérték [$\mu\text{g/ml}$ (FEU)]	0,5	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
Pozitív	104	131	111	104	102	102	100	97	92	88
Negatív	54	27	47	54	56	56	58	61	66	70
p-érték		0,001	0,398	1,000	0,813	0,813	0,638	0,413	0,164	0,065

	INNOVANCE D-Dimer				Dia-D-DIMER					
Vágóérték [$\mu\text{g/ml}$ (FEU)]	0,5	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
Pozitív	104	139	127	120	118	112	107	105	103	103
Negatív	54	19	31	38	40	46	51	53	55	55
p-érték		0,000	0,003	0,048	0,0850	0,333	0,720	0,905	0,906	0,906

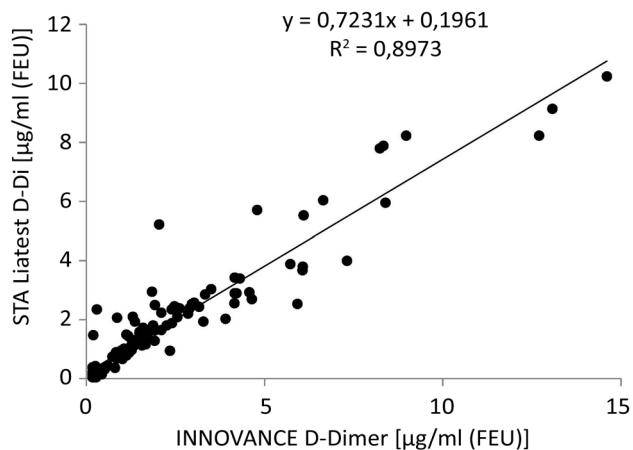
FEU = fibrinogénekvivalens egység



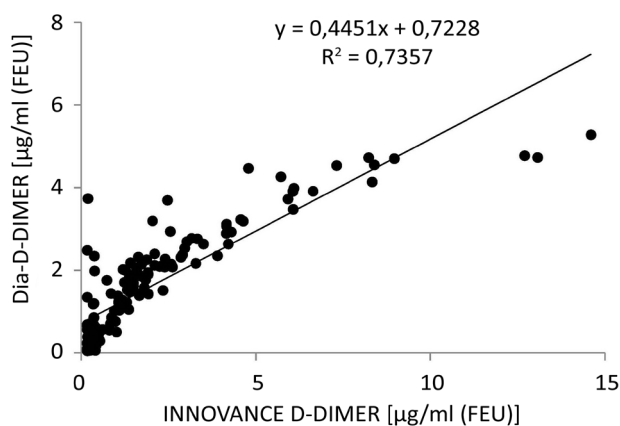
1. ábra | Bland-Altman-korreláció az INNOVANCE D-Dimer és a STA-Liatest D-Di teszt között



2. ábra | Bland-Altman-korreláció az INNOVANCE D-Dimer és a Dia-D-DIMER teszt között



3. ábra | Lineáris regresszió az INNOVANCE D-Dimer és a STA-Liatest D-Di teszttel mért mintákon



4. ábra | Lineáris regresszió az INNOVANCE D-Dimer és a Dia-D-DIMER teszttel mért mintákon

D-Di és az INNOVANCE D-Dimer esetében 11,64, míg az INNOVANCE D-Dimer és a Dia-D-DIMER teszt összevetésekor 13,5 volt. A tesztek regressziós analízisét a 3. és 4. ábra mutatja be; az R^2 -értékek az INNOVANCE D-Dimer és a STA-Liatest D-Di esetében $R^2 = 0,8973$, míg az INNOVANCE D-Dimer és a Dia-D-DIMER teszténél $R^2 = 0,7357$.

Meghatároztuk a tesztek specifikitás- és szenzitivitás-értékeit a különböző vágóértékeknél. Referenciatesztként az INNOVANCE D-Dimer tesztet használtuk (4. táblázat).

A STA-Liatest D-Di szenzitivitásértékei (valós pozitív ráta) 0,2 és 1 $\mu\text{g/ml}$ (FEU) közötti vágóértékek esetében 82,7% és 100% között mozogtak, míg a Dia-D-DIMER tesztre számolva 92,3% és 100% közöttiek az értékek. A tesztek specifikitása (valós negatív ráta) az előbbi leolvasást követve, 50% és 96,3%, illetve 35,2% és 87% között változik.

A különböző vágóértékekhez rendelt specifikitás- és szenzitivitásértékek meghatározásával megszerkesztettük a két teszt ROC-görbéjét a referenciateszthez viszo-

4. táblázat | A STA-Liatest D-Di (a) és a Dia-D-DIMER (b) tesztre megállapított szenzitivitás- és specifikitásértékek (százalékban), változtatott vágóértékek mellett. Referenciatesztként az INNOVANCE D-Dimer tesztet használtuk

a)

A STA-Liatest D-Di teszt vágóértékei ($\mu\text{g/ml}$ [FEU])	Szenzitivitás (%)	Specifikitás (%)
0,2	100	50,0
0,3	100	87,0
0,4	97,1	94,4
0,5	96,2	96,3
0,6	96,2	96,3
0,7	94,2	96,3
0,8	91,3	96,3
0,9	86,5	96,3
1	82,7	96,3

b)

A Dia-D-DIMER teszt vágóértékei ($\mu\text{g/ml}$ [FEU])	Szenzitivitás (%)	Specifikitás (%)
0,2	100	35,2
0,3	99	55,6
0,4	98,1	66,7
0,5	98,1	70,4
0,6	95,2	75,9
0,7	95,2	85,2
0,8	93,3	85,2
0,9	92,3	87
1	92,3	87

FEU = fibrinogénekvivalens egység

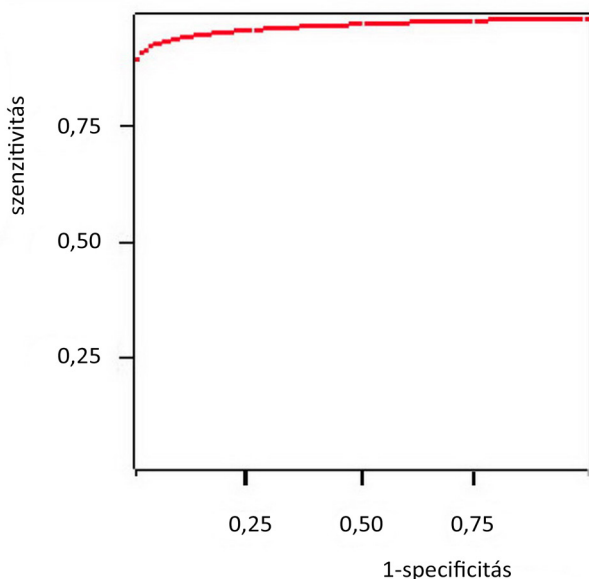
nyítva. A görbe alatti terület (AUC) jellemzi a teszt hatékonyságát, melynek értéke a STA-Liatest D-Di teszténél 0,9804, míg a Dia-D-DIMER teszténél 0,9707 (5. és 6. ábra).

A tesztet jellemző kritériumokat az 5. táblázat foglalja össze. Az értékek információt adnak az optimális vágóértékről. Ehhez a legmagasabb „osztályozási pontosság” (Accuracy) 0,962, illetve 0,918, és Youden-indexet 0,925, illetve 0,804 értéket kell figyelembe venni, melyek a STA-Liatest D-Di teszténél a 0,5–0,6, míg a Dia-D-DIMER teszténél a 0,7 $\mu\text{g/ml}$ (FEU) vágóértékhez tartoznak (5. táblázat).

Megbeszélés

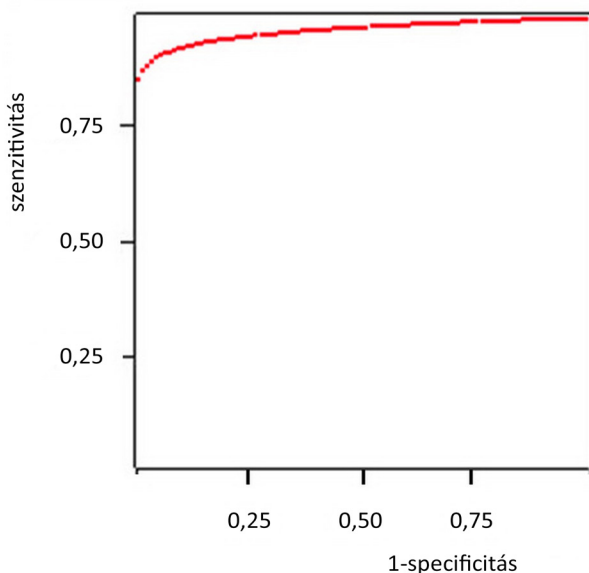
Napjainkban a kórházi laboratóriumokban használt, CE- és IVD-minősített D-dimer-tesztek teljesítménye eltérő: egyazon minta esetében az általuk mért eredmények különbözők lehetnek, mivel eltérnek a felhasznált ellenanyagban, specifikitásukban, szenzitivitásukban, és más-más keresztreakciókat adhatnak. Nehéz ezek ismeretében a

ROC Curve for $y = 0,02 \ln(x) + 1$
Area under curve = 0,9804



5. ábra | A STA-Liatest D-Di teszt ROC-görbéje

ROC Curve for $y = 0,03 \ln(x) + 1$
Area under curve = 0,9707



6. ábra | A Dia-D-DIMER teszt ROC-görbéje

tesztet rangsorolni. Mindezek zavart okozhatnak a klinikusok számára az eredmények értékelésekor. A nem pontos D-dimer-eredmény a klinikai döntéshozatalt, ezen keresztül pedig a betegbiztonságot nagymértékben veszélyeztetheti.

5. táblázat | Accuracy- és Youden-index értékek

a) A STA-Liatest D-Di különböző vágóértékei esetében

A STA-Liatest D-Di teszt vágóértékei [µg/ml (FEU)]	Accuracy	Youden-index
0,2	0,829	0,500
0,3	0,955	0,870
0,4	0,962	0,916
0,5	0,962	0,925
0,6	0,962	0,925
0,7	0,949	0,905
0,8	0,930	0,876
0,9	0,899	0,828
1	0,873	0,790

b) A Dia-D-Dimer különböző vágóértékei esetében

A Dia-D-DIMER teszt vágóértékei (µg/ml [FEU])	Accuracy	Youden-index
0,2	0,779	0,352
0,3	0,842	0,546
0,4	0,873	0,647
0,5	0,886	0,685
0,6	0,886	0,711
0,7	0,918	0,804
0,8	0,905	0,785
0,9	0,905	0,793
1	0,905	0,793

FEU = fibrinogénekvivalens egység

Adam és mtsai szerint a tesztek közötti különbségek egyik fő oka, hogy hiányzik egy általánosan elfogadott nemzetközi D-dimer-standard, melyhez a tesztek igazodhatnának, de további tényezők is befolyással bírnak. Egyrészt a különböző tesztek más-más ellenanyagot építenek be a rendszerükbe, tehát a D-dimer-specifikus ellenanyag nem ugyanazt az epitópot ismeri fel az antigén felületén, hanem különböző epitópopokat; ennek következtében a különböző tesztek ellenanyagai más és más specificitással bírnak, így eltérő mértékben adnak keresztreakciókat is. Szinte minden teszt ellenanyaga keresztreakál bizonyos mértékben a keresztkötött D-dimeren kívül más fibrin- vagy fibrinogéndegradációs termékkel, melyek a plazmában változó mennyiségben vannak jelen, s ez a teszt specificitásában jelentős különbségeket idéz elő. Az is előfordul, hogy egy tesztben több különböző specificitású ellenanyagot is használnak [7].

Mindezek mellett interferenciát okozó anyagok (mint például heterofil antitestek vagy rheumatoid faktor) is okozhatnak különbségeket a tesztek között, mivel az egyes tesztek eltérő mértékben képesek a mintában lévő zavaró, interferáló anyagokat „kiszűrni” [8, 9].

A D-dimer-tesztek harmonizációjával, standardizációjával már több tanulmányban is foglalkoztak [10, 11]. Mullier és mtsai öt különböző D-dimer-tesztet hasonlítottak össze; a teszteredmények közti különbségek csökkentésére a vágóértékeket változtatták meg, figyelembe véve a betegek életkorát [12].

Hager és mtsai igazolták, hogy a D-dimer értéke az életkor előrehaladtával emelkedik [13]. Az ADJUST-PE tanulmányban időskorú betegek esetében vizsgálták a D-dimer VTE-t kizáró vágóértékét. Vizsgálatuk során az 50 év feletti betegeknél a korral arányosan növelték a vágóértéket, az életkort szorozták meg 10-zel. Arra a következtetésre jutottak, hogy az életkorral korrigált D-dimer-vágóérték – szemben a konvencionális 500 µg/l (FEU) értékkel – diagnosztikai értéke nagyobb; nagyobb számú (egyébként alacsony kockázatú) betegnél lehetett biztonsággal kizárni a tüdőembóliát [14, 15]. Számos későbbi tanulmányban is előnyösnek találták a D-dimer-vágóérték korszpecifikus változtatását [16–21].

Jelen munkának célja az volt, hogy három, forgalomban lévő D-dimer-tesztet összehasonlítsunk, közülük egy tesztet referenciának tekintve, és ehhez képest a többi tesztet jellemezze a következő paraméterek megadásával: ROC-görbe, szenzitivitás, specificitás [22]. Vizsgáltuk továbbá, hogy a tesztek küszöbértékét változtatva hogyan módosul a deklarált teszteredmény, s mindezek mellett a tesztek optimális vágóértékét becsültük meg.

Munkánk során önkényesen az INNOVANCE D-Dimer-t tekintettük referenciatesztnek, és másik két tesztet hasonlítottunk hozzá, melyeknél a teszt vágóértékét változtattuk, és vizsgáltuk, hogy ennek során van-e a tesztek által nyújtott információban különbség, illetve az optimális vágóértéket kerestük, melyet több szempont alapján vizsgáltunk.

A laboratóriumok általában egyöntetűen 0,5 µg/ml (FEU) vágóértéket használnak a VTE kizárására. Ez azonban nem helyes, a vágóérték ugyanis függ a vizsgált populációtól is.

Munkánkban 158, a Semmelweis Egyetemen kezelt beteg mintáján végeztük el az összehasonlítást, akiknek a jelentős hányadánál a referenciateszt alapján magas volt a D-dimer-szint. A 4. táblázatban feltüntetett adatok egyértelműen jelzik, hogy a vágóérték változtatásával jelentősen változnak a szenzitivitás- és specificitásértékek is.

Kisebb vágóértéket választva nő az érzékenység, mivel a negatív eredmények száma csökken, ellenben a hamis pozitívaké nőhet. Ezzel ellentétesen, ha a vágóértéket növeljük, nagyobb specificitást érünk el, több hamis negatív és kevesebb hamis pozitív esetet kapunk.

A vágóérték-optimalizálás során az Accuracy-értéket és a Youden-indexet is használtuk. E mutatók eredményei szerint a STA-Liatest D-Di tesztnél a 0,5–0,6 µg/ml (FEU) vágóértékek, míg a Dia-D-DIMER tesztnél a 0,7 µg/ml (FEU) vágóérték az, mely a legjobban harmonizál az INNOVANCE D-Dimer esetében használt 0,5 µg/ml (FEU) vágóértékkel.

Következtetés

Eredményeink alátámasztják: bár általában 'univerzális' a D-dimer-vágóérték (0,5 µg/ml [FEU]), minden laboratóriumnak meg kell határoznia a vizsgált populációra és klinikai használatra (például a VTE kizárására) alakított vágóértéket az általa használt D-dimer-tesztre, az általa vizsgált populációban. Ennek különös jelentősége van akkor, amikor új tesztre térnek át.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: T.-N. B.: Az irodalomkutatás elvégzése, a mérésekben való részvétel, statisztikai elemzés végzése, a kézirat megírása. V. Z.: A kézirat szakmai véleményezése, statisztikai elemzés végzése. V. B.: A kézirat lektorálása, szakmai véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzők egyike, dr. Vajda Zoltán a Dia-gon Kft. alkalmazottja.

Irodalom

- [1] Dempfle C-E. Validation, calibration, and specificity of quantitative D-dimer assays. *Semin Vasc Med.* 2005; 5: 315–320.
- [2] Francis CW, Marder VJ, Barlow GH. Plasmic degradation of crosslinked fibrin. Characterization of new macromolecular soluble complexes and a model of their structure. *J Clin Invest.* 1980; 66: 1033–1043.
- [3] Wells PS, Anderson DR, Rodges M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 416–420.
- [4] Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(Suppl 1): 41–50.
- [5] Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 92–97.
- [6] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476): P307–P310.
- [7] Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113: 2878–2887.
- [8] Robier C, Edler E, Klescher D, et al. False-positive D-dimer result in a latex-enhanced immunoassay caused by interfering human anti-mouse antibodies. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52: e253–e255.
- [9] Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem.* 1999; 45: 942–956.
- [10] Stegnar M, Božič M. Determination of D-dimer by different quantitative assays – a harmonization exercise. *Biochem Medica* 2008; 18: 216–223.
- [11] Dempfle CE. D-dimer: standardization versus harmonization. *Thromb Haemost.* 2006; 95: 399–400.
- [12] Mullier F, Vanpee D, Jamart J, et al. Comparison of five D-dimer reagents and application of an age-adjusted cut-off for the diagnosis of venous thromboembolism in emergency department. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25: 309–315.
- [13] Hager K, Platt D. Fibrin degradation product concentration (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology* 1995; 41: 159–165.

- [14] 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. *BMJ* 2010; 340: c1475.
- [15] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311: 1117–1124.
- [16] Jaconelli T, Erugat M, Crane S. Can an age-adjusted D-dimer level be adopted in managing venous thromboembolism in the emergency department? A retrospective cohort study. *Eur J Emerg Med.* 2018; 25: 288–294.
- [17] Dutton J, Dachsel M, Crane R. Can the use of an age-adjusted D-dimer cut-off value help in our diagnosis of suspected pulmonary embolism? *Clin Med (Lond).* 2018; 18: 293–296.
- [18] Parry BA, Chang AM, Schellong SM, et al. International, multi-center evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res.* 2018; 166: 63–70.
- [19] Ackerly I, Klim S, McFarlane J, et al. Diagnostic utility of an age-specific cut-off for D-dimer for pulmonary embolism assessment when used with various pulmonary embolism risk scores. *Intern Med J.* 2018; 48: 465–468.
- [20] Sheele JM, Tang A, Farhan O, et al. A retrospective evaluation of the age-adjusted D-dimer *versus* the conventional D-dimer for pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018; 29: 344–349.
- [21] Nybo M, Hvas AM. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017; 77: 568–573.
- [22] Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem.* 1993; 39: 561–577.

(Török-Nagy Beáta,
Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089
e-mail: mail.nagy.beata@gmail.com)

PÁLYÁZAT ORVOSI ÁLLÁSRA

Pályázatot hirdető szerv neve, címe:

Nagykőrösi Rehabilitációs Szakkórház és Rendelőintézet
2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1.

Munkahely és munkakör megnevezése:

1 fő Szemész szakorvos

Feladata: Intézményünk járóbeteg szakellátásán a szemészeti szakrendelés orvosi feladatainak ellátása.

Pályázati feltételek:

- Orvosi Diploma
- Szakirányú szakvizsgát igazoló okirat
- Magyar állampolgárság
- MOK tagság igazolása

Beküldendő:

- Szakmai és személyi önéletrajz
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
- Diploma, bizonyítvány fénymásolata
- OONY-ba vételi igazolás
- Nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagba a pályázatot elbíráló bizottság tagjai betekinhetnek.

Juttatások, egyéb információk:

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető **Tankó Ágota főigazgatótól** (53/351-761).

A pályázat benyújtásának határideje: **2019. május 15.**

Az állás betöltése az elbírálás után azonnal.

Pályázat benyújtása: postai úton és/vagy elektronikusan
Nagykőrösi Rehabilitációs Szakkórház és Rendelőintézet
2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. – Tankó Ágota főigazgató
e-mail cím: tanko.agota@externet.hu