

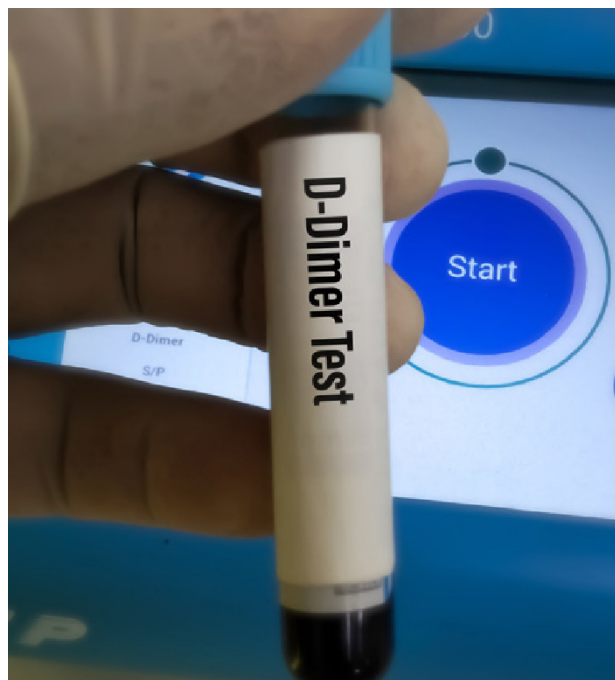
# Leeftijdsafhankelijke afkapwaarde voor de D-dimeertest

Daniël Lionarons, Ellen Jeninga, Mariska Brinkers, Karin Daemen, Pieter Willem Kamphuisen

**Huisartsen kunnen bij een vermoeden van diepe veneuze trombose (DVT) een klinische beslissingsregel toepassen die uitmondt in een risicoscore. Bij een hoge score is een spoedecho geïndiceerd, bij een lage score een D-dimeertest. Een D-dimeerwaarde  $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$  sluit de diagnose 'DVT' voldoende uit, bij een waarde  $> 0,5 \mu\text{g/mL}$  volgt alsnog een echo. De positief voorspellende waarde en de specificiteit van de D-dimeertest dalen echter met de leeftijd. De meeste patiënten  $> 50$  jaar worden na de D-dimeertest alsnog verwezen voor een echo, waarna bij ongeveer 1 op de 10 DVT wordt vastgesteld. Uit dit retrospectieve onderzoek blijkt dat het toepassen van een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde bij de D-dimeertest voor oudere patiënten het aantal verwijzingen voor echografie kan reduceren zonder een diagnose te missen.**

De diagnose 'diepe veneuze trombose van het been' (DVT) is er een die huisartsen liever niet missen, vanwege het risico op longembolieën of een posttrombotisch syndroom. De NHG-Standaard Diepveneuze trombose en longembolie adviseert om bij het vermoeden van een DVT een beslissingsregel toe te passen die begint met het berekenen van een risicoscore.<sup>1</sup> Bij een verhoogd risico (risicoscore  $\geq 4$ ) wordt de diagnose met een spoedecho aangetoond dan wel uitgesloten. Bij een niet-verhoogd risico (risicoscore  $\leq 3$ ) wordt een D-dimeerbepaling aangevraagd; bij een uitslag onder een bepaalde afkapwaarde is een DVT voldoende uitgesloten. D-dimeren zijn een afbraakproduct van fibrine. De D-dimeertest heeft een hoge sensitiviteit (94-96%), maar een lage specificiteit en daardoor een beperkte positief voorspellende waarde.<sup>2</sup> Veel patiënten worden doorgestuurd voor echografie zonder dat er uiteindelijk sprake blijkt te zijn van een DVT.<sup>3</sup> Bovendien zijn de specificiteit en de positief voorspellende waarde van de D-dimeertest bij ouderen nog lager, want de D-dimeerwaarde stijgt met de leeftijd. Tachtigplussers hebben zelden een D-dimeerconcentratie onder de conventionele afkapwaarde van  $0,5 \mu\text{g/mL}$  en bij hen komt de specificiteit niet boven de 17% uit.<sup>4-6</sup> Dat maakt de opbrengst van echografie bij ouderen nog lager dan hij toch al is.

Er zijn verschillende strategieën voorgesteld om de diagnostiek bij een vermoeden van DVT te verbeteren. De eerste is om bij laagrisicopatiënten een afkapwaarde van  $1 \mu\text{g/mL}$  aan te houden en bij patiënten met een intermediair risico een afkapwaarde van  $0,5 \mu\text{g/mL}$ .<sup>7</sup> Een andere strategie is om de afkapwaarde leeftijdsafhankelijk te maken: bij



Het hanteren van leeftijdsafhankelijke afkapwaarden bij de D-dimeertest leidt tot minder verwijzingen voor echografie.

Foto: Shutterstock

patiënten tot 50 jaar blijft die  $0,5 \mu\text{g/mL}$ , maar vanaf 50 jaar wordt de afkapwaarde (leeftijd/100)  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>8</sup> Bij een patiënt van 78 jaar zou de afkapwaarde dan  $0,78 \mu\text{g/mL}$  worden. Deze laatste strategie is gevalideerd in een prospectief onderzoek voor longembolie, maar niet voor DVT.<sup>9</sup>

## WAT IS BEKEND?

- Het is belangrijk om bij een vermoeden van DVT eerst de klinische risicoscore te bepalen en bij een lage score een D-dimeertest te doen om DVT uit te sluiten.
- Bij een D-dimeerwaarde > 0,5 µg/mL is alsnog echografie van het aangedane been geïndiceerd.
- De D-dimeerconcentratie stijgt met de leeftijd; bijna alle ouderen die de test doen hebben een D-dimeerwaarde > 0,5 µg/mL.

## WAT IS NIEUW?

- Met een hogere, leeftijdsafhankelijke afkapwaarde (leeftijd/100 µg/mL bij patiënten > 50 jaar) kan een D-dimeertest DVT uitsluiten bij 25% meer patiënten dan bij de gebruikelijke afkapwaarde van 0,5 µg/mL, zonder een diagnose te missen.
- Als huisartsen een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde zouden toepassen bij de D-dimeertest, zou dat leiden tot minder verwijzingen naar de tweede lijn voor echografie.

In retrospectieve onderzoeken is de leeftijdsafhankelijke strategie veilig en effectief gebleken bij patiënten bij wie DVT werd vermoed, maar of dit ook geldt voor patiënten in de eerste lijn is nog niet duidelijk.<sup>6,10,11</sup> Bovendien wees 1 retrospectief onderzoek uit dat de strategie wel veilig is, maar geen winst oplevert wat betreft specificiteit en positief voorspellende waarde.<sup>12</sup> Een Deense richtlijn adviseert de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde te gebruiken, maar de NHG-Standaard adviseert de afkapwaarde van het laboratorium te volgen.<sup>1,13</sup> Ook andere Nederlandse richtlijnen adviseren (nog) geen leeftijdsafhankelijke afkapwaarde, al zijn enkele Nederlandse centra daarop al wel overgestapt.<sup>14,15</sup>

Wij analyseerden de diagnostische opbrengst van de hogere, leeftijdsafhankelijke afkapwaarde van de D-dimeertest in de eerste lijn. Onze populatie bestond uit patiënten met een lage risicoscore, en dus een lage klinische voorafkans, bij wie de huisarts een D-dimeerbepaling liet uitvoeren door het laboratorium van het Tergooi Medisch Centrum om DVT uit te sluiten. De onderzoeksvragen luiden:

- wat zijn in deze steekproef de specificiteit en de positief voorspellende waarde van de D-dimeertest bij een conventionele afkapwaarde van 0,5 µg/mL?
- wat zijn de specificiteit en positief voorspellende waarde bij een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde?
- wat zijn de consequenties van een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde qua uitgespaarde echografieën en gemiste DVT's?
- in welke leeftijdsgroepen wordt eventuele diagnostische winst behaald?

## METHODE

In de regio Gooi en Vechtstreek geldt een transmurale werkspraak waarbij patiënten bij wie men een DVT vermoedt

een vast zorgpad volgen. Om te beginnen past de huisarts de klinische beslisregel toe uit de NHG-Standaard Diepveneuze trombose en longembolie.<sup>1</sup> Bij een risicoscore  $\geq 4$  volgt direct doorverwijzing voor een spoed-duplexechografie van het aangedane been. Bij een risicoscore  $\leq 3$  doet de huisarts een laboratoriumaanvraag voor een cito D-dimeerbepaling. Deze aanvraag is alleen beschikbaar voor huisartsen en geldt alleen bij een vermoeden van DVT (er is een apart traject voor longembolie). De D-dimeerconcentratie wordt immunoturbidimetrisch bepaald met een Innovance® D-dimer assay op een CS2100/CS5100-stollingsanalyser. De patiënt kan in het ziekenhuis op de uitslag wachten. Een D-dimeerwaarde  $\leq 0,5$  µg/mL in combinatie met de lage klinische voorafkans sluit de diagnose 'DVT' voldoende uit, aanvullend beeldvormend onderzoek is niet nodig. Patiënten met een D-dimeerwaarde > 0,5 µg/mL worden alsnog doorverwezen voor een duplexecho, waarbij de aders van het aangedane been worden beoordeeld vanaf de lies (vena iliaca) tot in de kuitvenen. Bij normale doorbloeding is een DVT uitgesloten. Bij verminderde compressie van het vat door een trombus is een DVT aangetoond en wordt de patiënt automatisch doorverwezen voor spoedbeoordeling door de internist op de polikliniek of SEH. Voor dit retrospectieve onderzoek selecteerden we in de database van het klinisch chemisch laboratorium van Tergooi Medisch Centrum de geanonimiseerde gegevens van alle patiënten voor wie de huisartsen in de regio Gooi en Vechtstreek in 2019 een D-dimeerbepaling hadden aangevraagd vanwege een vermoeden van DVT. D-dimeerbepalingen om andere redenen (zoals longembolie) werden geëxcludeerd. In Microsoft Excel analyseerden we de uitslagen van alle geïnccludeerde D-dimeertests en duplexecho's, en bepaalden we de bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI).

## RESULTATEN

In 2019 deed het klinisch chemisch laboratorium D-dimeerbepalingen voor 287 patiënten met een vermoeden van DVT. De gemiddelde leeftijd was 64,3 jaar (standaarddeviatie 16,3) en 62,4% was vrouw. Uiteindelijk kregen 21 van deze 287 patiënten (7,3%) na echografie de diagnose 'DVT'. We bepaalden de diagnostische opbrengst van de D-dimeertests bij verschillende afkapwaarden [tabel].

Bij de gebruikelijke afkapwaarde van 0,5 µg/mL sloot de D-dimeertest de diagnose 'DVT' uit bij 116 patiënten (40,4%) en kwamen 171 patiënten (59,6%) in aanmerking voor echografie. De positief voorspellende waarde van de test was 12,3% (95%-BI 7,4 tot 17,2), de specificiteit 43,6% (95%-BI 37,6 tot 49,6). Immers, van de 171 patiënten met een uitslag boven de afkapwaarde kregen er slechts 21 de diagnose 'DVT' en van de 266 patiënten zonder DVT bleven er 116 onder de afkapwaarde. We hebben daarbij aangenomen dat geen van deze 116 patiënten DVT had. Zes van hen kregen ondanks de beslisregel toch een echo en op geen van deze echo's werd een DVT aangetoond.

Bij een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde sloot de D-dimeertest de diagnose 'DVT' uit bij 145 patiënten (50,5%; 95%-BI

44,7 tot 56,3). Dit verhoogde de positief voorspellende waarde naar 14,8% (95%-BI 8,9 tot 20,6) en de specificiteit naar 54,5% (95%-BI 48,5 tot 60,5). Bij een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde kon de diagnose 'DVT' worden uitgesloten bij 145 in plaats van 116 patiënten, een verschil van 29 patiënten (25,0%; 95%-BI 17,1 tot 32,9). Er zijn derhalve 29 echografieën uitgevoerd bij patiënten met een D-dimeerwaarde boven de 0,5 µg/mL maar beneden de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde, en dat is 17% (95%-BI 11,3 tot 22,6) van alle echografieën. Op geen van deze echo's werd een DVT aangetoond; bij 1 patiënt werd tromboflebitis vastgesteld.

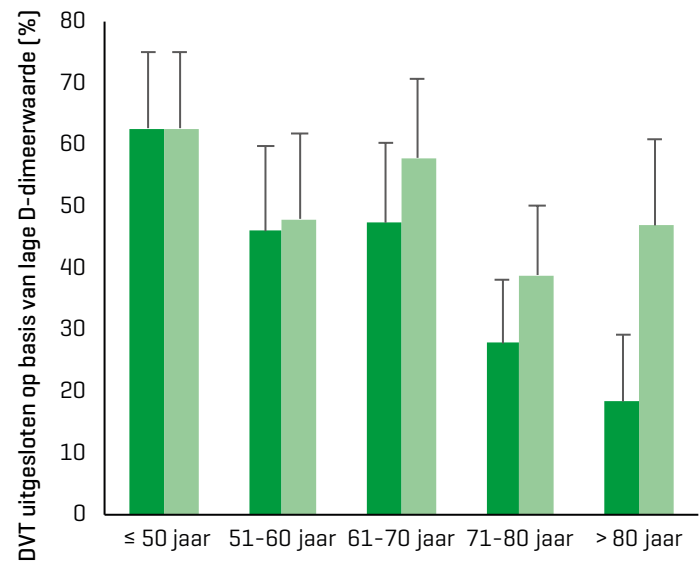
Tot slot vergeleken we het rendement van de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde voor verschillende leeftijden [figuur]. De leeftijdsafhankelijke afkapwaarde wordt per definitie niet toegepast bij patiënten ≤ 50 jaar. Voor deze leeftijdsgroep wordt de afkapwaarde 0,5 µg/mL gebruikt. De 2 diagnostische strategieën hadden dus eenzelfde opbrengst: de D-dimeertest sloot de diagnose 'DVT' uit bij 62,7%. De diagnostische opbrengst van de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde was het grootst bij ouderen. Bij patiënten > 80 jaar sloot de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde een DVT uit bij 46,9% (95%-BI 33,0 tot 60,9), versus 18,4% (95%-BI 7,5 tot 29,2) bij de vaste afkapwaarde ≤ 0,5 µg/mL. Van de 81,6% tachtigplussers met een D-dimeerwaarde > 0,5 µg/mL bleek slechts 10% een DVT te hebben op de echografie.

## BESCHOUWING

Als er een vermoeden is van DVT heeft de D-dimeertest met een afkapwaarde van 0,5 µg/mL een lage specificiteit en een beperkte positief voorspellende waarde, vooral bij patiënten > 50 jaar.<sup>4-6</sup> Ons retrospectieve onderzoek bevestigt dat beeld: de positief voorspellende waarde was slechts 12% en de specificiteit was 44%. Een hogere, leeftijdsafhankelijke afkapwaarde bleek de positief voorspellende waarde te verhogen naar 15% en de specificiteit naar 55%. Het belangrijkste voordeel daarvan is dat in dit cohort de diagnose 'DVT' bij 25% meer patiënten had kunnen worden uitgesloten en dat 17% van de echografieën had kunnen worden vermeden. Dit strookt met de bevindingen in andere, hoofdzakelijk buitenlandse cohorten waarin de diagnose 'DVT' met de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde bij 20% meer patiënten kon worden uitgesloten, en met een Nederlands onderzoek dat uitkwam op 14%.<sup>6,16</sup> Het is belangrijk dat de winst in specificiteit bij een leeftijdsaf-

## Figuur

Percentage D-dimeertests dat de diagnose 'DVT' uitsluit, per leeftijdsgroep.



De foutenbalk geeft de bovengrens aan van het 95%-betrouwbaarheidsinterval.

hankelijke afkapwaarde niet ten koste gaat van de *failure rate*. Met andere woorden: overstappen op een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde mag er niet toe leiden dat extra patiënten na een negatieve D-dimeertest toch een DVT blijken te hebben. In ons cohort zou dat niet zijn gebeurd, en ook in 2 andere retrospectieve onderzoeken lag de sensitiviteit van de D-dimeertest met leeftijdsafhankelijke afkapwaarde boven de 97% en miste de test vrijwel geen DVT's.<sup>6,10</sup> De diagnostische opbrengst van een D-dimeertest met leeftijdsafhankelijke afkapwaarde stijgt met de leeftijd: bij patiënten > 80 jaar verhoogde de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde het percentage bij wie DVT veilig kon worden uitgesloten van 18 naar 47%. Daarmee kan een aanzienlijk aantal verwijzingen naar de tweede lijn worden voorkomen en onnodige echografieën worden vermeden. Dat reduceert niet alleen de kosten, maar is ook patiëntvriendelijker.

## Tabel

Diagnostische opbrengst van de D-dimeertest voor DVT bij verschillende afkapwaarden

Afkapwaarde	N	D-dimeertest negatief	D-dimeertest positief	DVT op echo
0,5 µg/mL	287	116 [40,4%; 34,7 tot 46,1]	171 [59,6%; 53,9 tot 65,3]	21 [7,3%; 4,3 tot 10,0]
Leeftijd/100 µg/mL	287	145 [50,5%; 44,7 tot 56,3]	142 [49,5%; 43,7 tot 55,3]	21 [7,3%; 4,3 tot 10,0]
Verskil		29 [25,0%; 17,1 tot 32,9]	29 [17,0%; 11,3 tot 22,6]	0

Cijfers zijn n [%; 95%-BI].

## Sterke punten en beperkingen

Een beperking van ons onderzoek is de onzekerheid in hoeverre onze onderzoekspopulatie representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. Wij keken naar D-dimeerbepalingen die huisartsen hadden aangevraagd vanwege een vermoeden van DVT, maar in de praktijk verwijzen huisartsen ook weleens direct naar de SEH zonder de klinische beslisregel te gebruiken of een D-dimeerbepaling aan te vragen.

Ten tweede beschikten we in onze dataset niet over de uitkomsten van de klinische beslisregel. Het zou kunnen dat een deel van de patiënten voor wie de D-dimeerbepaling werd aangevraagd wel degelijk een risicoscore  $\geq 4$  had en dus een directe indicatie voor echografie. Onze aanpak had wel het voordeel dat onze populatie representatief is voor de populatie voor wie huisartsen besluiten een D-dimeerbepaling aan te vragen.

Een derde beperking van ons onderzoek is het gebrek aan gestructureerde follow-up. Het is niet uit te sluiten dat patiënten met een D-dimeerwaarde  $> 0,5 \mu\text{g/mL}$  maar die onder de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde zitten vaker terugkomen voor een herhaalecho, waarop in tweede instantie wel een DVT wordt waargenomen. In ons inclusiejaar 2019 werden 3 patiënten uit onze populatie tweemaal verwezen voor een D-dimeerbepaling gevolgd door echografie. Bij alle 3 was de echo in eerste én in tweede instantie negatief voor een DVT. Ons onderzoek was retrospectief, net als de andere gepubliceerde onderzoeken.<sup>6,10,16</sup> Er is ons geen prospectief onderzoek bekend naar leeftijdsafhankelijke afkapwaarden bij D-dimeerbepalingen in verband met een vermoeden van DVT. Idealiter zouden onze resultaten prospectief moeten worden bevestigd, maar zonder die bevestiging lijkt de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde veilig toepasbaar in de klinische praktijk. De resultaten van de 3 retrospectieve onderzoeken zijn consistent en representatief voor de Nederlandse huisartsenpraktijk.

## CONCLUSIE

Het toepassen van een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde bij de D-dimeertest voor patiënten  $> 50$  jaar kan het aantal verwijzingen voor echografie naar de tweede lijn reduceren zonder de veiligheid te schaden. ■

## LITERATUUR

1. NHG-werkgroep Diepveneuze trombose en longembolie. NHG-Standaard Diepveneuze trombose en longembolie. Versie 3.1. Utrecht: NHG, 2017. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diepveneuze-trombose-en-longembolie>.
2. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
3. Schols AM, Meijns E, Dinant GJ, Stoffers HE, Krekels MM, Cals JW. General practitioner use of D-dimer in suspected venous thromboembolism: historical cohort study in one geographical region in the Netherlands. *BMJ Open* 2019;9: e026846.
4. Schutgens RE, Haas FJ, Biesma DH. Reduced efficacy of clinical probability score and D-dimer assay in elderly subjects suspected of having deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005;129:653-7.

5. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J* 2007;37:607-13.
6. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, 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. *BMJ* 2013;346:f2492.
7. Takach Lapner S, Julian JA, Linkins L-A, Bates S, Kearon C. Comparison of clinical probability-adjusted D-dimer and age-adjusted D-dimer interpretation to exclude venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117:1937-43.
8. Douma RA, Le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, 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.
9. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-24.
10. Douma RA, Tan M, Schutgens RE, Bates SM, Perrier A, Legnani C, 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.
11. Hamblin AD, Cairns K, Keeling DM. The use of age-dependent D-dimer cut-off values to exclude deep vein thrombosis. Reply to '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:e43-4.
12. Takach Lapner S, Julian JA, Linkins L-A, Bates S, Kearon C. Questioning the use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic studies. *J Thromb Haemost* 2016;14:1953-9.
13. Nybo M, Hvas AM. A national Danish guideline for age-adjusted fibrin D-dimer cut-off values in the diagnosis of venous thrombosis [National guideline til aldersjusteret cut-off for fibrin D-dimerværdi ved diagnostik af venetrombose]. *Ugeskr Laeger* 2018;180:V10170751.
14. Büller HR, Crijns HJ, Huisman MV, Kamphuisen PW, Leebeek FW, Levi MM, et al. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2008.
15. Het Acute Boekje. Diepe veneuze trombose (2017). [www.hetacuteboekje.nl](http://www.hetacuteboekje.nl), geraadpleegd op 27 december 2021.
16. Schouten HJ, Koek HL, Oudega R, Geersing G-J, Janssen KJ, Van Delden JJ, Moons KG. 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. *BMJ* 2012;344:e2985.

Lionarons DA, Jeninga EH, Brinkers JM, Daemen CR, Kamphuisen PW. Leeflijdsafhankelijke afkapwaarde voor de D-dimeertest. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1392-3. Amsterdam UMC en Tergooi Medisch Centrum Hilversum: dr. D.A. Lionarons, aios interne geneeskunde, daniel.lionarons@gmail.com; prof. dr. P.W. Kamphuisen, internist-vasculair geneeskundige. Tergooi Medisch Centrum Hilversum: E.H. Jeninga, klinisch chemicus; C.R.G.M. Daemen-Gubbels, internist-vasculair geneeskundige. Huisartsenpraktijk Loosdrecht: J.M. Brinkers, kaderhuisarts diabetes. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

---

## ABSTRACT

Lionarons DA, Jeninga EH, Brinkers JM, Daemen CR, Kamphuisen PW. Age-dependent cut-off value for the D-dimer test. *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445-022-1392-3.

**Background** General practitioners can use the D-dimer test to exclude a diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) in patients at low clinical risk. However, the test is of little value in older patients because D-dimer levels increase with age. This results in the majority of older patients being referred for echography, with a resulting low diagnostic yield.

**Method** Retrospective analysis of anonymized data for all patients who had D-dimer test for suspected DVT in the Dutch Gooi and Vechtstreek region in 2019.

**Results** A higher, age-dependent D-dimer cut-off value excluded a diagnosis of DVT in 25% more patients than the currently used cut-off of 0.5 µg/ml. No DVT diagnoses were missed.

**Conclusion** Use of an age-dependent D-dimer cut-off value can reduce the number of referrals for further investigations, without the danger of missing a diagnosis of DVT.