

Studio prospettico sull'accuratezza diagnostica del test Simplify per il dosaggio del D-dimero nell'embolia polmonare in pazienti di un dipartimento d'emergenza*

Jeffrey A. Kline, MD; Michael S. Runyon, MD; William B. Webb, BSPH;
Alan E. Jones, MD; Alice M. Mitchell, MD

Scopo: Determinare se il test del D-dimero (Simplify D-dimer; Agen Biomedical; Brisbane, Australia) può escludere, in maniera affidabile, l'embolia polmonare (EP) determinando una probabilità post-test di EP < 1% in pazienti di un dipartimento d'emergenza (DE) con EP sintomatica a basso rischio.

Metodi: Sono stati valutati per EP pazienti emodinamicamente stabili utilizzando un protocollo strutturato centrato sul D-dimero; il test del D-dimero è stato eseguito prima di metodiche diagnostiche di immagine. Prima del test sono stati raccolti dati che includevano parametri clinici per la formulazione di una probabilità pre-test di EP secondo un approccio non strutturato (< 15%, 15-40%, > 40%), secondo la regola di Charlotte ed il punteggio canadese per l'EP. Lo standard diagnostico era poi rappresentato dall'uso selettivo di tecniche di imaging vascolare e dal follow-up a 90 giorni.

Risultati: Sono stati arruolati 2.302 pazienti (età media \pm DS, 45 \pm 16 anni; 31% maschi); 108 pazienti presentavano la diagnosi di EP (4,7%; IC al 95%, 3,6-5,6%). La sensibilità e la specificità complessiva del test del D-dimero sono state dell'80,6% (IC del 95%, 71,8-87,5%) e del 72,5% (IC al 95%, 70,6-74,4%), rispettivamente. Il rapporto di probabilità negativa ed il valore predittivo negativo sono risultati pari a 0,27 (IC del 95%, 0,18-0,39) e 98,7% (IC del 95%, 98,0-99,1%) rispettivamente. La prevalenza post-test di EP tra i pazienti a basso rischio con D-dimero negativo è risultata pari a 0,7% per l'approccio non strutturato (IC del 95%, 0,3-1,4%), 1,2% (IC del 95%, 0,7-2,0%) per il punteggio canadese e 1,1% (IC del 95%, 0,6-1,7%) per la regola di Charlotte.

Conclusioni: Il test del D-dimero ha una moderata sensibilità ed una specificità relativamente alta per i pazienti a basso rischio di EP in un dipartimento di emergenza. La combinazione di una probabilità clinica pre-test di EP < 15% associata a test del D-dimero negativo determinano una probabilità post-test di EP dello 0,7% (IC del 95%, 0,3-1,4%).

(*CHEST Edizione Italiana 2006; 3:46-52*)

Parole chiave: D-dimero; diagnosi; embolia polmonare; sensibilità e specificità; tromboembolismo

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; TVP = trombosi venosa profonda; DE = dipartimento d'emergenza; EP = embolia polmonare; EP+ = positività per embolia polmonare; EP- = negatività per embolia polmonare

La strategia di screening ideale per escludere l'embolia polmonare (EP) in un dipartimento di emergenza (DE) dovrebbe essere rapida, poco costosa, accurata e semplice da attuare. Il test del D-dimero (Simply D-dimer; Agen Biomedical; Brisbane, Australia) è mono-uso, con cartuccia per il test di immunofiltrazione confezionata singolarmente. I kit ed i reagenti possono essere conservati a

temperatura ambiente. L'utilizzo prevede poche gocce di sangue intero seguite da poche gocce di tampone. Il risultato del test è pronto in 10 minuti al letto del paziente. Il costo è inferiore a 20 dollari. Tuttavia, per garantire la sicurezza del paziente e mantenere uno standard di cura apprezzabile, ogni strategia di screening per l'EP deve avere una sensibilità e una specificità sufficientemente alte da pro-

dure in maniera attendibile una probabilità post-test < 1,0%.^{1,2} Pochissimi studi pubblicati hanno preso in considerazione la sensibilità e la specificità del test del D-dimero per la diagnosi dell'EP.³ I ricercatori^{2,3} temono che i test del D-dimero di tipo qualitativo posseggano una sensibilità diagnostica più bassa rispetto a quelli di tipo quantitativo, che stanno diventando sempre più ampiamente utilizzati nei DE per escludere l'EP. In questo studio vogliamo valutare se il test del D-dimero può produrre con certezza una probabilità post-test di EP < 1,0% in pazienti sintomatici a basso rischio in un DE. Gli scopi principali sono i seguenti: (1) valutare le caratteristiche cliniche dei pazienti di un DE sottoposti al test del D-dimero; (2) misurare la sensibilità diagnostica, la specificità ed il rapporto di probabilità negativa del test del D-dimero, ed esaminare la probabilità post-test di EP nei pazienti a basso rischio con un risultato negativo del test del D-dimero; verificare se l'errore legato allo spettro di prevalenza della malattia modifichi gli indici diagnostici.

MATERIALI E METODI

Il protocollo è stato approvato dal Carolinas Medical Center Institutional Review Board. Il Carolinas Medical Center è un ospedale universitario dotato di una sezione di medicina di emergenza che nel 2002 ha accolto 107.000 pazienti. I partecipanti allo studio comprendevano pazienti del DE di tutte le fasce di età selezionati da un gruppo di medici specializzati in medicina d'emergenza e sottoposti ad un protocollo strutturato per l'esclusione dell'EP utilizzando i metodi descritti in precedenza.² Le indicazioni tipiche del protocollo per l'esclusione dell'EP includevano sintomi come la dispnea, il dolore toracico, la sincope o segni come la tachicardia e la riduzione della saturazione in ossigeno dell'emoglobina non spiegabili sulla base di altri processi patologici. I criteri di esclusione erano rappresentati dalla instabilità emodinamica (segni clinici di shock come descritto da Jones e coll.⁴), dall'impossibilità di ottenere un campione di sangue per l'esecuzione del test del D-dimero o dal rifiuto del paziente alla partecipazione al protocollo. Prima dell'esecuzione di test diagnostici, i medici hanno completato una scheda elettronica computerizzata contenente più di 70 campi per i dati. Il contenuto della scheda e la metodologia utilizzata per la raccolta dei dati sono stati già pubblicati.⁵ Il primo compito richiesto allo specialista è quello di formulare una probabilità pre-test basata

su 3 livelli (bassa, < 15%; moderata, 15-40%; alta, > 40%), e successivamente raccogliere i dati per calcolare il punteggio canadese⁷ e la regola di Charlotte.⁸ La regola di Charlotte, quando negativa, predice una probabilità pre-test molto bassa di EP, tanto da permettere di escludere EP utilizzando il test del D-dimero di tipo quantitativo⁹ o di tipo qualitativo in associazione alla misurazione del normale spazio morto alveolare.¹⁰ La regola di Charlotte non è stata ancora sperimentata o validata per escludere l'EP con il solo test qualitativo del D-dimero. I risultati del D-dimero sono stati ottenuti prima di qualunque indagine diagnostica vascolare e tutti i pazienti con test del D-dimero positivo sono stati sottoposti ad indagini diagnostiche per immagine. In una minoranza di pazienti con D-dimero negativo le indagini diagnostiche per immagini sono state eseguite a discrezione dei medici del DE. Il nostro centro di approvazione del protocollo ha stabilito l'esecuzione di indagini diagnostiche vascolari sia in pazienti con regola di Charlotte positiva che in quelli con alta probabilità clinica pre-test non strutturata.^{6,8} Comunque, in questi pazienti ad alto rischio, i medici potevano eseguire liberamente il test del D-dimero in associazione alle indagini diagnostiche del circolo polmonare.

Test del D-dimero

Per l'esecuzione del test del D-dimero è stato utilizzato un campione di sangue arterioso. Il prelievo è stato eseguito generalmente a livello dell'arteria radiale da terapisti respiratori qualificati; è stato prelevato poco più di 1 mL di sangue in una siringa per gas-analisi arteriosa contenente litio-eparina. Il test del D-dimero è stato eseguito presso il DE da terapisti respiratori utilizzando un protocollo scritto in accordo con le raccomandazioni del produttore.¹⁰ Tutti i terapisti hanno effettuato un corso strutturato supervisionato dal coordinatore principale, che prevedeva una valutazione qualitativa semestrale come richiesto dalle agenzie governative.

Standard diagnostico

Le indagini diagnostiche per immagini sono state eseguite rispettando un diagramma di flusso disponibile nel DE.¹⁰ Le principali indagini eseguite erano l'angio-TC del torace e la venografia degli arti inferiori, eseguite ed interpretate come descritto precedentemente.¹¹ I pazienti allergici al mezzo di contrasto iodato o con livelli di creatinemia > 1,5 mg/dL sono stati sottoposti a scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria interpretata da radiologi qualificati, specialisti in medicina nucleare, secondo quanto previsto dai criteri PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis study criteria).¹² L'eco-Doppler degli arti inferiori è stato eseguito a discrezione dei medici d'emergenza. I radiologi che interpretavano le immagini non erano a conoscenza del risultato del test del D-dimero. I pazienti con test del D-dimero negativo non venivano necessariamente sottoposti ad indagini diagnostiche per immagine di tipo vascolare. Per tutti i pazienti il criterio di riferimento era rappresentato dal follow-up di 90 giorni, che prevedeva una combinazione di contatti telefonici e visite mediche secondo quanto descritto precedentemente.^{10,13} La diagnosi di EP richiedeva l'evidenza di una nuova diagnosi di EP o di TVP che richiedeva il trattamento, basata sia su quanto riferito dal paziente che sull'analisi della cartella clinica, oppure di morte causata da EP entro 90 giorni dall'esecuzione del test del D-dimero. I dettagli sulla metodologia di definizione dell'EP o TVP identificate durante il follow-up sono già stati pubblicati.¹³ In breve, questa era basata sul fatto che due medici indipendenti fossero in accordo sulla presenza di EP o TVP durante il periodo di follow-up quando queste erano identificate dalle immagini o durante l'autopsia e sul fatto che il

*Dal Dipartimento di Medicina d'Emergenza, Carolinas Medical Center, Charlotte, NC.

Autorizzato tramite concessione R41 HL074415-01 dal National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute. Manoscritto ricevuto il 7 novembre 2005; revisione accettata il 14 gennaio 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Jeffrey A. Kline, MD, Director, Emergency Medicine Research, Department of Emergency Medicine, Carolinas Medical Center, PO Box 32861, Charlotte, NC 28323-2861; e-mail: jkline@carolinas.org

(CHEST 2006; 129:1417-1423)

trattamento (anticoagulanti, filtro cavale o entrambi) fosse stato iniziato nei pazienti in vita. Pazienti con EP o TVP o con entrambi erano considerati EP positivi (EP+). Pazienti viventi e che non avevano diagnosi di EP o TVP dopo 90 giorni erano considerati EP negativi (EP-).

Analisi statistica

I risultati sono stati presentati in accordo con gli Standard sull'Accuratezza Diagnostica dei Dati.¹⁴ Le analisi principali provengono da tabelle diagnostiche 2 x 2 e tutte le analisi sono state eseguite utilizzando programmi statistici (versione 2.2.4; Stats Direct; Cheshire, UK). Gli indici diagnostici e gli intervalli di confidenza (IC) sono stati calcolati tramite un metodo esatto (Clopper-Pearson). Per valutare l'errore legato allo spettro di prevalenza abbiamo utilizzato un'analisi di regressione di primo ordine mentre abbiamo utilizzato il coefficiente di correlazione (R) di Pearson per esaminare i grafici della sensibilità, specificità ed il rapporto negativo di probabilità come funzione della prevalenza di EP. Un t-test per dati non appaiati è stato applicato alla pendenza delle linee di regressione per valutare la significatività della correlazione, considerando come significativi valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Il test del D-dimero è stato eseguito su 2.302 pazienti arruolati dal 1° Ottobre 2001 al 30 Giugno

Tabella 1—Caratteristiche cliniche della coorte dello studio (n = 2.302)*

Caratteristiche	Dati
Segni vitali	
Età, anni	44,7 ± 15,8
Frequenza respiratoria, atti/min	21,1 ± 5,5
Frequenza cardiaca, battiti/min	91,7 ± 19,6
Pressione arteriosa sistolica, mm Hg	136,0 ± 25,1
Saturazione di ossigeno a temperatura ambiente, %	97,3 ± 3,6
Temperatura corporea, °C	36,7 ± 1,1
Maschi	703 (31)
Sintomi	
Dolore toracico di tipo pleurico	1.290 (56)
Dispnea	1.510 (66)
Dolore toracico retrosternale	976 (42)
Sincope	142 (6)
Tosse	749 (33)
Emottisi	65 (3)
Fattori di rischio ed altre condizioni	
Chirurgia entro le 4 settimane precedenti	105 (5)
Immobilità†	198 (9)
Pregressa TVP o EP	171 (7)
Cancro in fase attiva	179 (8)
Utilizzo di ormoni esogeni	232 (10)
Gravidanza o post-parto entro le 4 settimane	100 (4)
Storia di cardiopatia ischemica	221 (10)
Insufficienza cardiaca congestizia	155 (7)
Asma o BPCO	307 (13)
Fumatore attuale	862 (37)

*I dati sono presentati come medie ± DS o N (%).

†Totale > 48 ore o immobilità delle estremità tramite gesso o fissazione esterna.

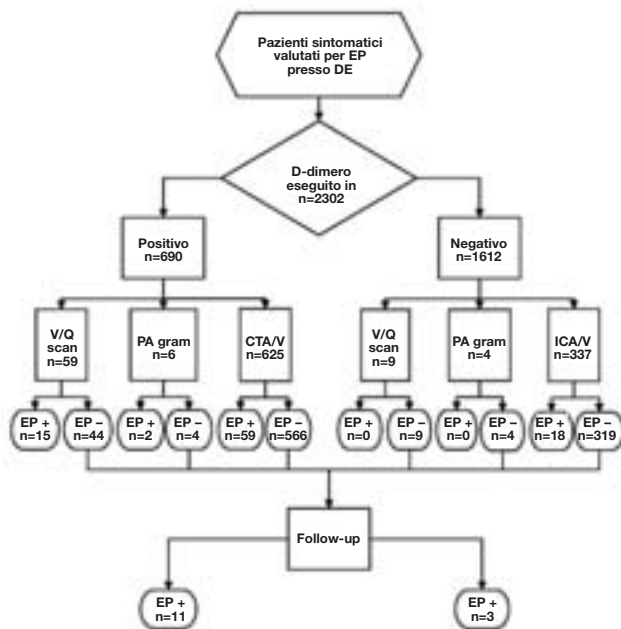


FIGURA 1. Diagramma di flusso delle indagini diagnostiche per immagine eseguite in tutti i pazienti. V/Q = scintigrafia ventilazione/perfusione; PA = pneumoangiografia; TCA-V = TC angiografia-venografia.

2004. Le caratteristiche cliniche del gruppo di studio sono evidenziate in Tabella 1. L'EP è stata diagnosticata in 108 pazienti (4,7%; IC del 95%, 3,6-5,6%). La Figura 1 mostra l'iter diagnostico utilizzato per l'identificazione dell'EP. 1262 pazienti con test del D-dimero negativo non hanno eseguito indagini diagnostiche per immagine mentre i risultati dei 90 giorni di follow-up sono stati utilizzati come criterio standard.

La distribuzione della probabilità pre-test stimata tramite approccio non strutturato, punteggio canadese e criterio di Charlotte, mostrata in Figura 2, dimostra che i pazienti con basso rischio di EP identificati sia con l'approccio non strutturato < 15%, che con il metodo di Charlotte < 2 avevano una frequenza di EP rispettivamente di 2,7% (IC al 95%, 1,9-3,6%) e di 2,9% (IC al 95%, 2,2-3,9%). Quando la regola di Charlotte era negativa, la frequenza di EP era di 3,9% (IC al 95%, 3,1-4,8%).

La Tabella 2 mostra i risultati del test del D-dimero dell'intera coorte sia per i pazienti con basso rischio di EP identificati con metodo non strutturato e punteggio canadese sia quelli con regola di Charlotte negativa. La sensibilità e specificità per il test del D-dimero dell'intera coorte era di 80,6% e 72,5% rispettivamente. Questi dati non cambiavano in maniera significativa quando i pazienti venivano selezionati sulla base dei tre differenti tipi di probabilità pre-test. Se la probabilità pre-test non veniva considerata, 1612 pazienti dell'intera coorte avevano il test del D-dimero negativo, di cui 21 (1,3%, IC al

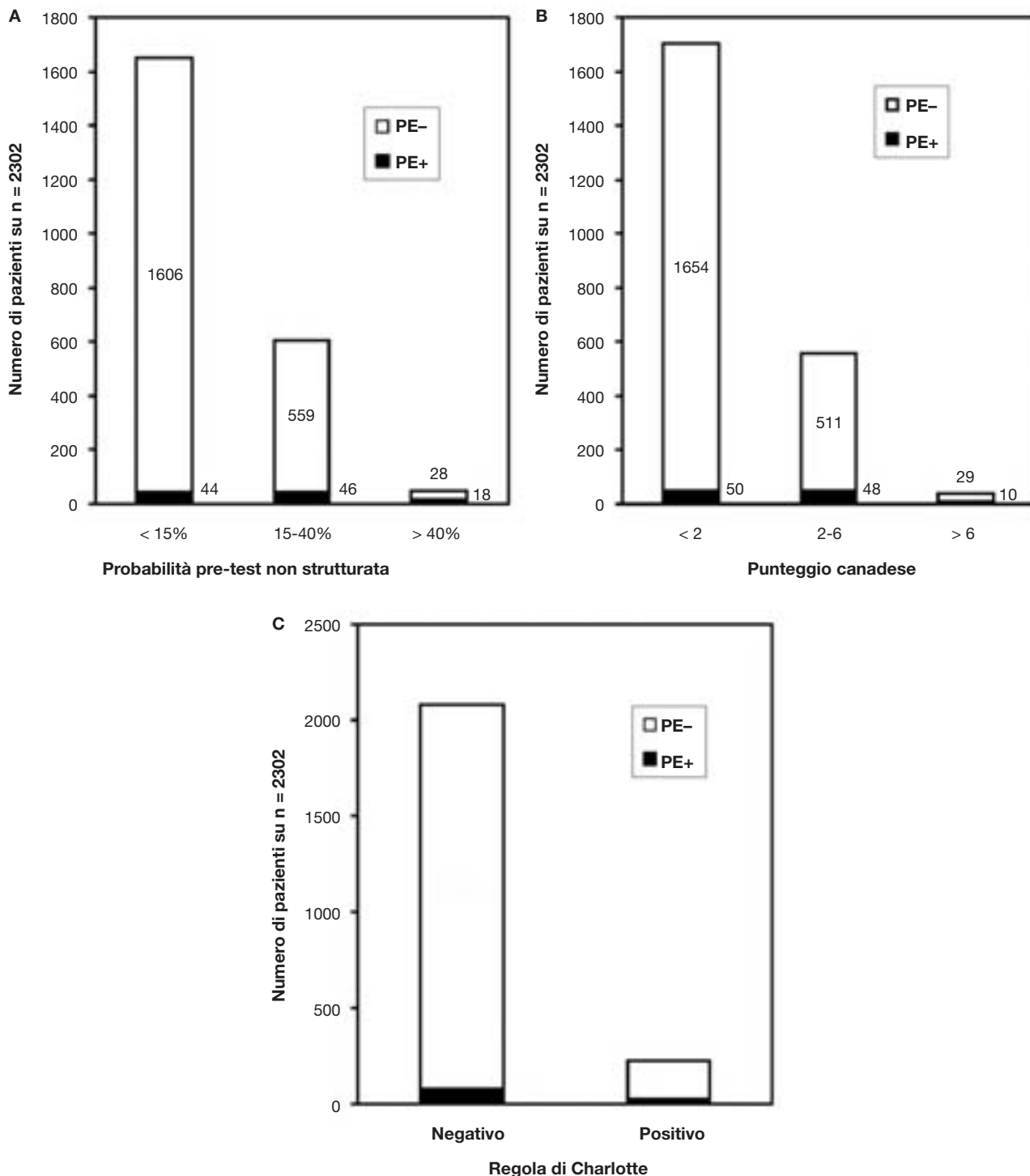


FIGURA 2. Distribuzione della probabilità pre-test secondo un approccio non strutturato (in alto a sinistra, A), punteggio canadese (in alto a destra, B); regola di Charlotte (in basso, C). Gli istogrammi rappresentano il numero totale di pazienti per ogni sottocategoria classificati in pazienti senza EP (area vuota) e pazienti con EP (area piena).

95%, 0,8-2,0) avevano l'EP. Se veniva esaminato l'effetto della prima stratificazione per la bassa probabilità pre-test, solo una combinazione rientrava in una probabilità post-test di EP < 1,0%: una bassa proba-

bilità pre-test (< 15%) stimata secondo il metodo non strutturato, associata ad un test del D-dimero negativo, produceva una probabilità post-test dello 0,7 % (IC del 95%, 0,3-1,4).

Tabella 2—Esecuzione diagnostica del test del D-dimero*

Risultati del test	Risultati dei criteri standard†							
	Coorte totale (n = 2.302)		Stima non strutturata < 15% (n = 1.650)		Punteggio canadese < 2 (n = 1.704)		Regola di Charlotte negativa (n = 2.077)	
	EP+	EP-	EP+	EP-	EP+	EP-	EP+	EP-
Positivo	87	603	35	376	35	428	65	501
Negativo	21	1.591	9	1.230	15	1.226	16	1.495
Sensibilità	80,6 (71,8-87,5)		79,6 (64,7-90,2)		70,0 (55,4-82,1)		80,3 (69,9-88,2)	
Specificità	72,5 (70,6-74,4)		76,6 (74,4-78,6)		74,1 (71,9-76,2)		74,9 (72,9-76,8)	
Rapporto di probabilità negativo	0,27 (0,18-0,39)		0,27 (0,15-0,45)		0,40 (0,26-0,59)		0,26 (0,17-0,40)	
Valore predittivo negativo	98,7 (98,0-99,1)		99,3 (98,6-99,6)		98,8 (98,0-99,3)		98,9 (98,3-99,4)	
Probabilità post-test negativa	1,3 (0,8-2,0)		0,7 (0,3-1,4)		1,2 (0,7-2,0)		1,1 (0,6-1,7)	

*I dati sono mostrati come % (IC al 95%) se non indicato diversamente.

†Mostrata per l'intera coorte e per tre dei sottogruppi a basso rischio, stimata utilizzando tre differenti metodi di probabilità clinica pre-test.

Per esaminare il possibile errore legato allo spettro di prevalenza della malattia abbiamo messo in relazione sensibilità, specificità ed il rapporto di probabilità negativa con la prevalenza di EP che era osservata in ognuno degli otto differenti strati di probabilità pre-test: tre per la stima non strutturata ed il punteggio canadese e 2 per la regola di Charlotte. Nessuno dei grafici di regressione presentava una correlazione significativa. La Figura 3 mostra il grafico che mette in relazione il valore predittivo con la prevalenza ($R^2 = 0,006$, con t test sulla pendenza con valore di $p = 0,85$; potenza del 29% per evidenziare una correlazione significativa). Il coefficiente di correlazione di Pearson osservato per il grafico della sensibilità in funzione della prevalenza mostrava $R^2 = 0,20$, con $p = 0,27$ per il t test sull'inclinazione; il grafico della specificità in funzione della prevalenza mostrava $R^2 = 0,38$, con $p = 0,10$ e potenza del 36% (grafici non mostrati). Queste analisi di regressione suggeriscono l'assenza di errore

significativo legato allo spettro sull'accuratezza diagnostica del test D-dimero, sia per la probabilità pre-test stimata che per la prevalenza di EP. Questi calcoli non confermano il possibile effetto di spettro e la potenza per determinare una relazione significativa che era di piccole dimensioni per ogni regressione.¹⁵

DISCUSSIONE

Questo ampio studio monocentrico ha valutato l'accuratezza diagnostica di un test rapido, di pronto uso, del D-dimero di tipo qualitativo in un DE. In una coorte di 2.302 pazienti, abbiamo riscontrato una sensibilità moderata dell'80,5% ed una specificità relativamente alta del 72,5%, ottenendo un valore predittivo negativo dello 0,27. Questi dati sono notevolmente simili alla sensibilità dell'81,8%, alla specificità del 74,2% ed al valore predittivo negativo di 0,24 del test del D-dimero col metodo Simplify riportato recentemente da Hogg e coll.,³ che hanno valutato 417 pazienti adulti di un DE che si presentavano con dolore toracico di tipo pleurico. I criteri standard per la diagnosi utilizzati da Hogg e coll.³ erano molto simili ai nostri. Appare alquanto certo che l'accuratezza diagnostica del test del D-dimero Simplify per l'EP differisce significativamente da quella del test di tipo quantitativo utilizzato in soggetti di un DE con simili criteri standard per la diagnosi. Analisi sistematiche hanno evidenziato che la sensibilità ed il valore predittivo negativo di un test del D-dimero di tipo quantitativo, assumendo un limite di normalità di 500 ng/mL (sia con il test di tipo immunoturbidimetrico che immunoenzimatico), è di 93-94% e di 0,12-0,15 rispettivamente quando utilizzato per valutare l'EP in pazienti di un DE.^{16,17} Noi abbiamo esaminato le caratteristiche del test del

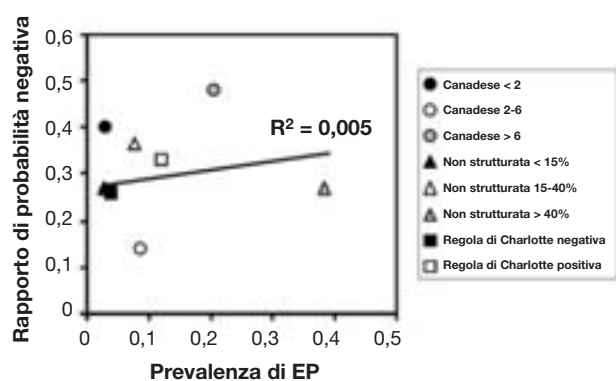


FIGURA 3. Grafico del valore predittivo in funzione della prevalenza di EP per otto delle differenti categorie di probabilità pre-test.

D-dimero Simplify in un gruppo di pazienti consecutivi e non selezionati con il sospetto di EP. Questo dato e l'assenza di correlazione tra l'efficienza del test e la probabilità pre-test stratificata suggerisce che la modesta efficienza del test del D-dimero Simplify non era probabilmente un risultato legato all'errore di spettro.

Noi ed altri autori^{1,2} siamo convinti che una sicura strategia di screening basata sul test del D-dimero per escludere l'EP nel DE dovrebbe permettere di ottenere una probabilità post-test < 1,0%. Se il rapporto di probabilità negativo del test del D-dimero Simplify risulta molto vicino allo 0,27, allora un risultato negativo al D-dimero potrebbe teoricamente produrre una probabilità post-test di EP < 1,0% in ogni popolazione con una probabilità pre-test al di sotto (approssimativamente) del 3,5%. Comunque, questo può non verificarsi nella pratica clinica. Per esempio, in questo studio, nonostante il punteggio canadese < 2 producesse una probabilità pre-test di 2,9%, la misura reale della probabilità post-test di EP era di 1,2% (IC del 95%, 0,8-2,0). Nel nostro campione, l'obiettivo di una probabilità post-test < 1,0% veniva ottenuto solo in presenza di un test del D-dimero Simplify negativo, quando la probabilità pre-test non strutturata era < 15%, che corrispondeva ad una popolazione con solo il 2,7% di prevalenza di EP. In questo modo, la misura effettiva della probabilità post-test di EP era dello 0,7% (IC del 95%, 0,3-1,4%). Noi sottolineiamo che questi risultati sono ottenuti in un DE che appare valutare la presenza di EP ad una soglia molto bassa.

Diversi fattori possono limitare la validità esterna di questo studio. Il limite superiore di confidenza del 95% per la probabilità post-test di EP dello 0,7% successiva ad una stima non strutturata di EP < 15% associata ad un test del D-dimero Simplify negativo era dell'1,4%. Pazienti considerati a basso rischio dai medici provenivano da una coorte di soggetti del DE con prevalenza complessiva di EP del 4,7%. I ricercatori^{18,19} in Europa hanno evidenziato che la prevalenza di EP in pazienti giunti presso un DE è > 20%; noi riteniamo che la condizione per la quale i clinici decidono di eseguire un test del D-dimero per escludere l'EP in un DE sia diminuita negli ultimi 10 anni e continua a ridursi negli Stati Uniti ed in Canada.^{18,20} L'accuratezza e l'affidabilità della probabilità pre-test valutata in maniera non standardizzata è stata messa in discussione.²¹ Abbiamo riscontrato una buona concordanza tra i vari osservatori per il metodo non strutturato di valutazione della probabilità pre-test indipendentemente dal livello di preparazione (Cohen κ = 0,60).⁶ Questi risultati non sono stati ancora riprodotti in altri DE e la variazione tra osservatori nell'interpretazione del test del D-dimero Simplify utilizzato nei DE

non è stata esaminata.²² I nostri continui sforzi per la ricerca nel settore possono mettere i nostri medici in condizione di ricordare le regole decisionali pubblicate e questo può incrementare le loro valutazioni non strutturate. Meno della metà dei pazienti veniva sottoposto a tecniche di imaging diagnostico come parte integrante dello standard diagnostico. Noi utilizziamo ciò che crediamo essere una metodologia di follow-up completa, esplicita e meticolosa.¹³ Resta possibile che un paziente con EP possa essere stato dimesso dopo un risultato negativo del test del D-dimero, non essere stato sottoposto a cure mediche ed essere trovato in buona salute al follow-up di 90 giorni. Questa condizione potrebbe aver prodotto una sottostima dei falsi negativi al test del D-dimero. Comunque, abbiamo anche considerato come affetto da EP al momento della diagnosi un paziente con diagnosi di TVP a 89 giorni dopo l'arruolamento nello studio. Questo effetto può aver portato ad una sovrastima dei falsi negativi al test del D-dimero Simplify.

Quando abbiamo interpretato questi dati insieme a quelli di Hogg e coll.³ e a quelli di analisi sistematiche^{16,23} siamo giunti alla conclusione definitiva che il test del D-dimero Simplify possiede un rapporto di probabilità negativo più alto del metodo quantitativo usando una soglia di 500 mg/mL. Inoltre, abbiamo concluso che il test del D-dimero Simplify deve essere utilizzato in una popolazione a rischio molto basso per produrre una probabilità post-test < 1,0%. Un prossimo lavoro confronterà direttamente l'accuratezza diagnostica e l'applicabilità pratica del test del D-dimero Simplify di pronto uso con quello quantitativo misurabile in laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Fesmire FM, Kline JA, Wolf SJ. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2003; 41:257-269
- 2 Kline JA, Wells PS. Methodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003; 42:266-275
- 3 Hogg K, Dawson D, Mackway-Jones K. The emergency department utility of Simplify D-dimer(TM) to exclude pulmonary embolism in patients with pleuritic chest pain. *Ann Emerg Med* 2005; 46:305-310
- 4 Jones AE, Tayal VS, Sullivan DM, et al. Randomized controlled trial of immediate versus delayed ultrasound to identify the cause of nontraumatic hypotension in emergency department patients. *Crit Care Med* 2004; 32:1703-1708
- 5 Kline JA, Johnson CL, Webb WB, et al. Prospective study of clinician-entered research data in the emergency department using an internet-based system after the HIPAA Privacy Rule. *BMC Med Inform Decis Mak* 2004 2005; 4:17
- 6 Runyon MS, Webb WB, Jones AE, et al. Comparison of the unstructured clinician estimate of low clinical probability for pulmonary embolism to the Canadian score or the Charlotte rule. *Acad Emerg Med* 2005; 12:587-593

- 7 Wells PS, Anderson DR, Rodger 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
- 8 Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, et al. Criteria for the safe use of d-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter United States study. *Ann Emerg Med* 2002; 39:144–152
- 9 Brown MD, Vance SJ, Kline JA. An emergency department guideline for the diagnosis of pulmonary embolism: an outcome study. *Acad Emerg Med* 2004; 12:20–25
- 10 Kline JA, Webb WB, Jones AE, et al. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban U.S. emergency department. *Ann Emerg Med* 2004; 44:490–503
- 11 Richman PB, Wood J, Kasper DM, et al. Contribution of indirect computed tomography venography to computed tomography angiography of the chest for the diagnosis of thromboembolic disease in two United States emergency departments. *J Thromb Haemost* 2003; 1:652–657
- 12 PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263:2753–2759
- 13 Kline JA, Mitchell AM, Runyon MS, et al. Electronic medical record review as a surrogate to telephone follow-up to establish outcome for diagnostic research studies in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2005; 12:1127–1232
- 14 Bussuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003; 49:7–18
- 15 Mulherin SA, Miller WC. Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation. *Ann Intern Med* 2005; 137:598–602
- 16 Brown MD, Lau J, Nelson RD, et al. Turbidimetric D-Dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Clin Chem* 2003; 49:1846–1853
- 17 Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunoabsorbent assay d-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40:133–144
- 18 Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1247–1255
- 19 Righini M, Le Gal G, Perrier A, et al. More on: clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3:188–189
- 20 Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1247–1255
- 21 Sanson BJ, Lijmer JG, MacGillavry MR, et al. Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2000; 83:199–203
- 22 Rosen M, Sands D, Morris J, et al. Does a physician's ability to accurately assess the likelihood of pulmonary embolism increase with training? *Acad Med* 2000; 75:1199–1205
- 23 Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140:589–602