

Wolfgang Korte, Walter F. Riesen und
der Redaktionsausschuss der Taskforce
Emerging Risk Factors der Arbeitsgruppe
Lipide und Atherosklerose (AGLA)
der Schweizerischen Gesellschaft
für Kardiologie (Edouard Battegay,
Roger Darioli, Christian Graf,
André Miserez, Walter Riesen,
Brigitte Saner, Georg Schulthess)

Hämostatische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten: D-Dimer

Zusammenfassung

Die Entwicklung einer Atherothrombose hängt unter anderem vom prokoagulatorischen Potential des Patienten ab. Deshalb wurde untersucht, ob Veränderungen im Gerinnungssystem Risikofaktoren für Koronarsyndrome sein könnten. Konsistente, klinisch relevante Daten existieren jedoch bislang nur für Fibrinogen und D-Dimer. Da durch die Aktivierung der Gerinnung Fibrinogen in Fibrin umgewandelt wird, stellen Marker der Fibrin-Bildung wie D-Dimer und des folgenden Fibrin-Abbaus einen «fibrinabhängigen» Risikofaktor dar im Gegensatz zu Fibrinogen. D-Dimer entsteht aus quervernetztem Fibrin nach proteolytischem Abbau durch Plasmin, so dass seine Konzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt hauptsächlich von der Menge des gebildeten Fibrins abhängt. Eine erhöhte D-Dimer-Konzentration bei klinisch gesunden Männern einer Zufallspopulation ist mit einem erhöhten Risiko für das spätere Auftreten eines Myokardinfarkts, einer koronaren Herzkrankheit und vaskulärer Ereignisse verbunden (bei Fehlen einer Akutphasen-Reaktion, beispielsweise einer Infektion und/oder einem thrombotischen oder embolischen Krankheitsbild). Derzeit existieren jedoch noch keine Daten über den Nutzen eines D-Dimer-Screenings in der Allgemeinbevölkerung, im Vergleich zum Screening anderer allgemein anerkannter Risikofaktoren.

Für ein Frührezidiv eines akuten Koronarsyndroms haben sich D-Dimer-Konzentrationen im oberen Quartil als unabhängiger Risikofaktor erwiesen. Darüber hinaus existiert eine Assoziation zwischen erhöhten D-Dimer-Konzentrationen und dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit. Dies trifft auch nach Berücksichtigung eines Nikotinkonsums, weiterer klassischer Risikofaktoren und des sozioökonomischen Status zu – auch bei stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK).

Seit einiger Zeit stehen neben präzisen automatisierten quantitativen D-Dimer-Assays neuere quantitative POCT (Point of Care

Test)-Assays zur Verfügung; gegenwärtig sollte die Bestimmung jedoch mit ELISA- oder ELISA-ähnlichen Verfahren erfolgen, um eine zufriedenstellende Testqualität zu garantieren.

Zusammenfassend ergeben sich aus den verfügbaren Daten zum D-Dimer als Risikofaktor folgende Konklusionen:

- Zwischen erhöhten D-Dimer-Konzentrationen einerseits sowie Entwicklung und Ausmass einer koronaren Herzkrankheit und ihren Komplikationen (besonders akutes Koronarsyndrom) andererseits existiert eine positive Assoziation, vor allem bei Männern.
- Derzeit existiert kein allgemeingültiger (auf alle Assays und verschiedene Erkrankungssituationen anwendbarer) «Cutoff»-Level, um «erhöhte» von «normalen» D-Dimer-Konzentrationen zu unterscheiden; vielmehr muss für jeden Assay ein separater «Cutoff»-Level definiert werden.
- Aufgrund der aktuellen Datenlage erscheint es nicht sinnvoll, die D-Dimere routinemässig zur Risikostratifizierung irgendeiner Form der koronaren Herzkrankheit zu verwenden, da die D-Dimere nicht als Kriterium bei der Entscheidung dienen, ob eine spezifische Therapie gestartet werden soll oder nicht.

Key words: D-Dimer; kardiovaskuläres Risiko; Prävention

Wissenschaftliche Grundlagen

Ein Review der Daten über hämostatische Risikofaktoren bei koronarer Herzkrankheit und/oder akutem Koronarsyndrom ergibt nur

Korrespondenz:
Dr. med. Wolfgang Korte
Institut für klinische Chemie und Hämatologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
E-Mail: wolfgang.korte@ikch.ch

für Fibrinogen und D-Dimer eine solide Datenbasis, die eine Diskussion einer möglichen routinemässigen Anwendung in der Praxis rechtfertigt. Erhöhtes Fibrinogen steigert das Koronarrisiko, indem es als Substrat die Fibrin-Bildung verstärken kann. Tatsächlich lässt sich eine anhaltende Fibrin-Bildung durch Bestimmung des D-Dimers nachweisen, da dessen Konzentration (unter anderem) von der Menge des gebildeten Fibrins abhängt. Andererseits kann die Fibrin-Generierung auch gesteigert sein, wenn keine erhöhten Fibrinogen-Konzentrationen gemessen werden. Bei Patienten mit Atherosklerose stellt deshalb das D-Dimer den aussagekräftigeren Marker für eine Hyperkoagulabilität dar.

D-Dimer entsteht durch proteolytischen Abbau von quervernetztem Fibrin durch Plasmin; daher hängt die D-Dimer-Konzentration hauptsächlich von der Menge des gebildeten Fibrins ab. Erhöhte D-Dimer-Konzentrationen treten bei Vorhandensein von thrombotischem Material, Verbrauchskoagulopathie und anderen Zuständen wie z.B. Entzündungen, Malignomen, Schwangerschaften und Arterienverschlüssen auf [1].

Primär- und Sekundärprävention

Allgemeinbevölkerung

Eine erhöhte D-Dimer-Konzentration bei klinisch gesunden Männern einer Zufallspopulation ist mit einem erhöhten Risiko für das spätere Auftreten von Myokardinfarkten [2], koronarer Herzkrankheit [3] sowie von vaskulären Ereignissen [4] verbunden. Derzeit existieren jedoch keine Daten über den Nutzen eines D-Dimer-Screenings in der Allgemeinbevölkerung, im Vergleich zum Screening anderer allgemein anerkannter Risikofaktoren.

Risikogruppen

D-Dimer-Konzentrationen im oberen Quartil haben sich als unabhängiger Risikofaktor für ein Frührezidiv eines akuten Koronarsyndroms erwiesen [5], wobei dies wahrscheinlich in stärkerem Masse für Männer als für Frauen gilt [6]. Der Vorhersagewert erhöhter D-Dimer-Konzentrationen gilt auch für Personen über 65 Jahre [7]. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, die mit direkten Thrombinhemmern oder Heparin behandelt wurden, war eine erhöhte Ausgangs-D-Dimer-Konzentration mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [8]. In einer Metaanalyse fand sich ausserdem eine Assoziation zwischen erhöhten

D-Dimer-Konzentrationen und dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit [9]. Dies gilt auch nach Berücksichtigung von Nikotinkonsum, weiteren klassischen Risikofaktoren und dem sozioökonomischen Status – selbst bei stabiler koronarer Herzkrankheit [10]. Darüber hinaus korrelieren die D-Dimer-Konzentrationen mit der Schwere der Atherosklerose und mit der Auswurfraction bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nach Myokardinfarkt [11].

Therapie

Erhöhte D-Dimer-Konzentrationen zeigen eine verstärkte Fibrin-Bildung an. Im Gegensatz zur Fibrinogen-Konzentration kann die Fibrin-Bildung (d.h. die Aktivierung der Gerinnungskaskade und damit auch die Höhe der D-Dimer-Konzentration) durch verschiedene Therapien beeinflusst werden: Antikoagulation, Statin-Therapie (bei Patienten mit Hyperlipidämie), Steigerung der Insulinempfindlichkeit usw. Zur Senkung des kardiovaskulären Risikos stellen erhöhte D-Dimer-Konzentrationen derzeit keine Therapieindikation dar.

Test-Standardisierung

D-Dimer-Konzentrationen können mit diversen Testverfahren bestimmt werden; wahrscheinlich ergeben verschiedene monoklonale Antikörper [1] mit unterschiedlicher Reaktivität verschiedene Messwerte [12]. Die Verfügbarkeit eines gemeinsamen Kalibrators würde einen grossen Fortschritt in Richtung Standardisierung darstellen – entsprechende Entwicklungen sind im Gang. Es hat sich jedoch gezeigt, dass nach einem Myokardinfarkt die Ergebnisse eines automatisierten Latexagglutinationstests sehr genau mit denjenigen eines ELISA übereinstimmen [13]. Seit einiger Zeit stehen neben präzisen automatisierten quantitativen D-Dimer-Assays neuere präzise quantitative POCT (Point of Care Test)-Assays zur Verfügung [14]. Dank der Möglichkeit, POCT am Patientenbett durchzuführen, werden die D-Dimere in Zukunft wahrscheinlich häufiger bestimmt.

Andere Richtlinien und Gültigkeitsdauer der Richtlinien

Sobald Ergebnisse aus interventionellen Studien publiziert werden, sollten die Richtlinien erneut evaluiert werden.

Literatur

- 1 Wilde JT, Kitchen S, Kinsey S, Greaves M, Preston FE. Plasma D-Dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states. *Br J Haematol* 1989;71:65–70.
- 2 Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 1994;90:2236–40.
- 3 Folsom AR, Aleksic N, Park E, Salomaa V, Juneja H, Wu KK. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:611–7.
- 4 Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3321–5.
- 5 Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, Sparks CE, Oakes D, Greenberg H, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999;99:2517–22.
- 6 Kalaria VG, Zareba W, Moss AJ, Pancio G, Marder VJ, Morrissey JH, et al. Gender-related differences in thrombogenic factors predicting recurrent cardiac events in patients after acute myocardial infarction. The THROMBO Investigators. *Am J Cardiol* 2000;85:1401–8.
- 7 Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR, et al. Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:493–8.
- 8 Oldgren J, Linder R, Grip L, Siegbahn A, Wallentin L. Coagulation activity and clinical outcome in unstable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1059–64.
- 9 Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001;103:2323–7.
- 10 Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H. Plasma fibrin D-Dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1701–5.
- 11 Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, von Eckardstein A, Assmann G, et al. D-Dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:1493–502.
- 12 Nieuwenhuizen W. A reference material for harmonisation of D-Dimer assays. Fibrinogen Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997;77:1031–3.
- 13 Marder VJ, Zareba W, Horan JT, Moss AJ, Kanouse JJ. Automated latex agglutination and ELISA testing yield equivalent D-dimer results in patients with recent myocardial infarction. THROMBO Research Investigators. *Thromb Haemost* 1999;82:1412–6.
- 14 Dempfle C, Schraml M, Besenthal I, Hansen R, Gehrke J, Korte W, et al. Multicentre evaluation of a new point-of-care test for the quantitative determination of D-Dimer. *Clin Chim Acta* 2001;307:211–8.