

폐색전증 진단을 위한 D-dimer 검사의 유용성: 단일기관연구

박노진¹ · 서영익¹ · 윤순규¹ · 최태윤¹ · 신정원¹ · 어수택² · 김양기²

순천향대학교병원 진단검사의학과¹, 내과²

Utility of D-dimer Assay for Diagnosing Pulmonary Embolism: Single Institute Study

Rojin Park, M.D.¹, Young Ik Seo, M.D.¹, Soon Gyu Yoon, M.T.¹, Tae Youn Choi, M.D.¹, Jeong Won Shin, M.D.¹, Soo-Taek Uh, M.D.²,
and Yang-Ki Kim, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Background : Pulmonary embolism (PE) presents with diverse non-specific signs and symptoms and its diagnosis mainly depends on diagnostic imaging tests which are laborious and not cost-effective, and only a small proportion of patients with suspected PE actually have the disease. The aim of this study was to analyze the utility of D-dimer test for diagnosing PE by categorizing patients into 'PE likely' and 'PE unlikely' groups using Wells score for clinical probability.

Methods : One hundred forty consecutive patients with clinically suspected PE, in whom D-dimer and imaging tests were performed were enrolled. Dignosis of PE was made when the imaging tests were positive. Wells scores were retrospectively assigned and the dignostic utility of D-dimer test was analyzed.

Results : Of the 140 patients studied, D-dimer test was positive in 97 and diagnostic imaging tests revealed PE, deep vein thrombosis (DVT), and PE+DVT in 24, 3, and 7 patients, respectively. For the diagnosis of PE, D-dimer test with cutoff value of ≥ 230 ng/mL showed sensitivity, specificity, and negative predictive value of 96.8%, 39.6%, and 97.7%, respectively. These values were 96.3%, 37.9%, and 91.7% in 'PE likely' group (n=56), and 100%, 38.8%, and 100% in 'PE unlikely' group (n=84). Among 43 patients with D-dimer values of <230 ng/mL, only one patient was diagnosed with PE, who belonged to the 'PE likely' group.

Conclusions : D-dimer test cannot be used as a stand-alone test to diagnose PE, but it can be helpful for exclusion of PE especially in 'PE unlikely' group according to Wells score. (*Korean J Lab Med* 2008;28:419-24)

Key Words : Pulmonary embolism, D-dimer, Clinical probability, Negative predictive value

서 론

정맥혈전색전증(venous thromboembolism, VTE)은 임상

적으로 하지의 부종과 통증을 동반하는 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis, DVT)과 갑작스런 호흡곤란을 주증상으로 하는 폐색전증(pulmonary embolism, PE)으로 나타나지만, 다양한 비특이적 양상으로도 많이 나타나기 때문에 진단에 어려움을 주고 있다[1, 2]. 특히 적절한 치료를 하지 않으면 폐색전증은 사망률이 30%에 이르기 때문에 빠른 진단과 치료가 필요하다[3]. VTE의 진단은 주로 도플러 초음파와 전산화 단층촬영과 같은 영상검사들에 의존하고 있다[4, 5]. 영상검사들은 비교적 시간이 걸리고 고가의 비용을 필요로 하는 반면, VTE로

Received : June 23, 2008 Manuscript No : KJLM2144

Revision received : September 22, 2008

Accepted : October 7, 2008

Corresponding author : Rojin Park, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang
University Hospital, 22 Daesagwan-gil, Yongsan-gu, Seoul
140-743, Korea
Tel : +82-2-709-9427, Fax : +82-2-790-5820
E-mail : rpark@hosp.sch.ac.kr

의심된 환자들 중 실제 진단되는 비율은 낮다[6, 7].

D-dimer는 교차결합되어 있던 섬유소가 플라스민에 의해 잘린 후 생성되는 생성물로서 급성 VTE에서 특징적으로 증가하지만[8, 9] 수술, 출혈, 외상, 암, 패혈증, 노령, 임신 등과 관련해서도 증가할 수 있기 때문에 VTE에 대한 특이도는 떨어진다. 그렇지만 D-dimer는 민감도와 함께 음성예측도가 높기 때문에 VTE를 배제하는 검사로 주로 사용되고 있다[10]. D-dimer 검사는 임상적 가능성(clinical probability)에 따라서 음성예측도에 차이가 나기 때문에 폐색전증 진단을 위한 프론트라인(front-line) 검사로 사용하기 위해서는 임상적 가능성에 대한 평가가 적절히 이루어져야 한다[11-14]. 이러한 임상적 가능성에 대한 평가는 주로 Geneva 점수와 Wells 점수체계를 사용하고 있다[15, 16]. 이 연구에서는 단일기관에서 일정기간 동안 폐색전증이 의심되어 진단과정을 거친 환자들을 대상으로 하여 임상적 가능성을 Wells 점수(Wells score)에 적용시켜서 D-dimer 검사의 유용성을 분석해보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 3월부터 2007년 10월까지 갑자기 발생하거나 심해진 호흡곤란, 흉통, 빈맥 등으로 폐색전증이 의심되어 D-dimer 검사와 함께 영상검사를 한 140명의 외래 및 입원 환자들을 대상으로 하였다.

2. D-dimer 검사

3.2% (0.109 M) 구연산나트륨 항응고제가 포함되어 있는 튜브(Becton Dickinson, Rutherford, NJ, USA)에 혈액을 채취하여 2,000 g에서 15분간 원심하고 혈소판결핍혈장을 얻어서 -20°C에 보관하였다가 검사 시 37°C에서 녹인 후 D-dimer 검사를 시행하였다. 모든 검사는 검체 채취 후 24시간 이내에 시행되었다. 검사는 D-dimer 시약(HemosIL D-Dimer, Instrumental Laboratory, Lexington, MA, USA)을 사용하여 자동 혈액응고분석기(ACL-9000, Instrumental Laboratory)에서 시행하였다. 이 장비의 D-dimer 측정은 D-dimer에 대한 단클론성 항인항체 8D3로 입힌 라텍스 입자를 이용한 정량적 면역비탁법(quantitative immunoturbidimetry)으로서 405 nm의 파장을 이용하였다. 이 시약은 농도의 단위를 DDU (d-dimer unit)로 제공하고 있으며, 1 DDU는 보통 흔히 사용되는 FEU

(fibrinogen equivalent units)의 약 1/2의 값을 가진다.

3. 폐색전증 진단

임상적인 소견을 통해서 설명되지 않는 호흡곤란 또는 흉통이 있는 경우에 의심을 하였고, 최근 4주 동안 2일 이상 부동의 소견이나 수술을 시행한 경우, 객혈, 악성 종양이 동반된 경우 등의 위험인자의 유무를 기준으로 경험적으로 판단하여 진단하였다. 폐색전증이 의심된 모든 경우에 대해 D-dimer 검사와 영상검사를 시행하였다. 흉부 및 하지의 전산화단층촬영, 폐관류 및 폐환기검사를 시행하였고 진단이 불분명한 경우 폐동맥조영술을 시행하였고 DVT가 의심되는 경우 하지 도플러 초음파검사를 시행하였다. 양성인 경우에 폐색전증으로 진단하였다. 이렇게 해서 폐색전증으로 진단되거나 배제된 모든 환자들에 대해 후향적으로 환자의 의무기록을 참조하여 Wells 점수(Table 1)를 부여 하였고 D-dimer 검사 및 영상검사 결과와 비교, 분석하였다[17]. 점수가 4.0을 초과한 경우, 'PE likely' 군으로 분류하고, 4.0 이하인 경우를 'PE unlikely' 군으로 분류하였다. D-dimer 검사 결과는 230 ng/mL 미만인 경우 음성으로 판단하였다. 폐색전증이 의심되는 경우 외래와 입원환자를 모두 포함하였다. 외래환자인 경우 입원하고 2일 이내에 영상검사를 통해서 진단되었다.

4. 통계분석

D-dimer 검사의 진단적 유용성을 판단하기 위해서 민감도, 특이도, 음성예측도 등을 구하고 분석하였다.

결 과

임상적으로 폐색전증이 의심된 환자 140명에서 D-dimer 검사를 실시하였다. 남자 76명(나이, 23-96), 여자 64명(나이, 18-96), 외래 93명, 입원 47명이었으며, 대상군의 주된 특성과 여러 가지 임상적 위험요인들은 Table 2에서 보여지는 것과 같다. 전체 환자군을 'PE likely' 군(Wells 점수 >4.0)과 'PE unlikely' 군(Wells 점수 ≤4.0)으로 나눈 결과 각각 56명, 84명이었고, 전자에서는 민감도가 96.3%, 특이도가 37.9%, 음성예측도가 91.7%이었다. 후자에서는 민감도가 100%, 특이도가 38.8%, 음성예측도가 100%이었다(Table 3). 전체 140명 중에서 D-dimer 검사 양성은 97명이었고, 영상검사를 통해서 PE 24명, DVT 3명, PE+DVT 7명으로 진단되었다(Table 4). D-dimer 검사의

Table 1. Wells score for pulmonary embolism*

Variables	Points
Clinical signs and symptoms of DVT (minimum of leg swelling and pain with palpation of the deep veins)	3.0
PE more likely than an alternative diagnosis	3.0
Heart rate >100/min	1.5
Immobilization or surgery in the previous 4 weeks	1.5
Previous DVT/PE	1.5
Hemoptysis	1.0
Malignancy (receiving treatment, treated in the last 6 months or palliative)	1.0

Source: Wells et al. [17].

*>4, probability of PE is 'likely'; ≤4, probability for PE is 'unlikely'.

Abbreviations: DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism.

Table 3. Diagnostic utility of D-dimer test in PE-likely and -unlikely groups by Wells criteria

Clinical probability of PE (N=140)	Sensitivity	Specificity	Negative predictive value	Incidence [†] of PE, N (%)
Likely (56)	26/27 (96.3%)	11/29* (37.9%)	11/12 (91.7%)	27 (48.2%)
Unlikely (84)	4/4 (100%)	31/80 (38.8%)	31/31 (100%)	4 (4.8%)

*DVT only 3 included; [†]PE incidence, total: 31/140=22%.

Abbreviations: See Table 1.

경계값을 230 ng/mL으로 정하였을 때의 민감도는 96.8%, 특이도는 39.6%, 음성예측도는 97.7%이었다(Table 4). 폐색전증이 의심된 전체 140명의 환자 중에서, D-dimer 수치가 230 ng/mL 이하인 43명 중 1명만이 폐색전증으로 진단받았다. 이 환자는 'PE likely' 군에 속하였다. 외래환자 93명 중에서 D-dimer 양성인 54명(58.1%) 중 VTE는 20명(37.0%), 입원환자 47명 중에서는 D-dimer 양성인 43명(91.5%) 중 VTE는 14명(32.6%)이었다.

고 찰

현재 D-dimer 검사는 대부분 정량적 측정을 하고 있으며, 기존의 ELISA법, 전혈응집법, 면역비탁법, 미세입자효소면역법 등의 방법 외에도 최근에는 류마티오이드 인자에 의한 위양성을 줄여준 고감도의 D-dimer 검사법과 민감도가 더욱 높아진 화학발광법(chemiluminescence)을 이용한 검사시약도 나오고 있다[18]. 이러한 D-dimer 검사는 VTE에서 특징적으로 증가함으로써 이 질환의 진단에 있어서 중요한 역할을 하고 있다. 이 연구에서는 일반적으로 폐색전증 진단을 위해 임상적 가

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients

Characteristics	Patients (N=140)
Age, mean (range), yr	61.7 (18-96)
Male	76 (54.3%)
Outpatients	93 (66.4%)
Previous VTE	23 (16.4%)
Chronic heart and/or respiratory disease	53 (37.9%)
Cancer	29 (20.7%)
Immobilization or recent surgery	27 (19.3%)
New or aggravating dyspnea	115 (82.1%)
Chest pain	95 (67.9%)
Heart rate >100/min	38 (27.1%)
Hemoptysis	4 (2.9%)
Clinical signs of DVT	8 (5.7%)

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; DVT, deep vein thrombosis.

Table 4. Diagnosis and D-dimer* levels

Diagnosis	N	D-dimer (≥230 ng/mL)	D-dimer (<230 ng/mL)
DVT only	3	3	0
DVT and PE	7	7	0
PE only	24	23	1
No VTE (with imaging)	106	64	42
Total	140	97	43

*Sensitivity of D-dimer for the diagnosis of PE: 30/31 (96.8%).

*Specificity of D-dimer for the diagnosis of PE: 42/106 (39.6%).

*Negative predictive value: 42/43 (97.7%).

Abbreviations: See Table 1, 2.

능성(clinical probability)을 점수화해서 평가하는 Wells 점수 체계를 적용해서 D-dimer 검사의 효용성을 보았다.

임상적으로 폐색전증이 의심된 환자는 여자보다 남자환자들에서 더 많았으며 나이 분포는 비슷하였다. 대상환자들에서 가장 흔한 임상증상은 새로이 발생하거나, 악화된 호흡곤란(82.1%)과 흉통(67.9%)이었다(Table 2). 일반적으로 늑막성(pleuritic) 흉통이 폐색전증 환자의 77%에서 나타나지만[19], 본 연구의 많은 대상들에서 문진 시 흉통의 정확한 특징을 기술하지 못하였다. D-dimer 검사의 경계값 230 ng/mL은 제조사에서 권장하는 경계값의 범위 230-285 ng/mL의 하한값으로 정하였다. Curtin 등[20]은 비슷한 경계값을 사용하여 응급실 내원 환자 512명을 대상으로 VTE 진단에 대해 민감도 100%, 특이도 38%를 나타내는 보고를 하였다. 본 연구에서는 폐색전증 진단에 대해 민감도 96.8%, 특이도 39.6%, 음성예측도 97.7%를 보였다(Table 4). 폐색전증 진단을 위해 Wells 등[17]이 제안한 임상적 가능성을 'likely' 군과 'unlikely' 군으로 나누어 분석한 결과 D-dimer 검사는 폐색전증 진단에 있어서 높은 음성예측도를 보여주며 'unlikely' 군에서 37%의 환자를 배제할 수 있었다. 'PE unlike-

ly' 군에서 D-dimer 음성인 환자들 31명은 모두 영상검사 결과가 음성이었다. van Belle 등[21]은 2006년 폐색전증이 의심되는 3,306명의 대상군에 대한 전향적 연구에서 'PE unlikely' 군에 속하면서 D-dimer 음성인 환자들 1,028명 중에서 3개월간의 추적, 검사결과 영상검사를 통해서 폐색전증으로 진단받은 환자를 약 0.5% (5명)로 보고하였다. 따라서 초기 진단과정에서 'PE unlikely' 군이면서 D-dimer 음성인 환자들은 추가적인 진단 과정 없이 추적, 관찰하는 것이 더 효율적이라고 생각된다.

폐색전증을 의심하였으나 전산화단층촬영과 도플러 초음파검사를 통해서 하지의 DVT만 진단받은 3명 중 1명은 68세 남자 환자로서 과거에 양쪽 골반의 무혈성괴사로 고관절대치술을 받은 상태로 급성신부전과 폐렴으로 치료받다가 갑자기 호흡곤란이 악화되어 폐색전증 의심하에 정밀검사를 하였으나 양쪽 하지에서 DVT만 발견되었다. 또 다른 1명은 44세 남자환자로서 급성신부전, 헤노호-셴라인(Henoch-Schonlein)자반증, 패혈증으로 치료 중 갑작스런 호흡곤란으로 폐색전증을 의심하였으나 왼쪽 하지에서 DVT만 발견되었다. 나머지 1명은 유방암 진단 후 폐전이가 있었던 75세 여자 환자로서 폐색전증을 의심하였으나 왼쪽 하지의 DVT만 발견되었다. D-dimer 값이 230 ng/mL 이하인 43명 중에서 폐색전증으로 진단받은 1명은 고혈압, 천식, 승모판역류가 있던 79세 여자 환자로서 호흡곤란으로 입원한 지 2일째에 폐관류 및 폐환기 검사를 통해서 진단되었고, 이어서 흉부 전산화단층촬영을 통해서 폐색전증으로 확인되었다. 하지의 도플러 초음파에서 DVT는 발견되지 않았다. 환자는 Wells 점수 6.0으로 임상적으로 폐색전증을 강하게 의심하였고, D-dimer 결과는 210 ng/mL 이었다. 따라서 D-dimer 검사 결과는 위음성으로 판단되었다. De Monye 등[22]에 의하면 D-dimer 결과는 혈전의 위치와 관련이 있어서, 세분절(subsegmental) 색전의 경우 분절(segmental) 색전보다 D-dimer 수치가 낮아서 때로는 D-dimer 음성으로 나올 수 있다고 보고되지만, 환자는 좌폐하엽의 앞기저분절(anterobasal segmental) 동맥의 혈전으로 밝혀졌다. 또한 자동혈액응고 분석기(ACL 9000, Instrumental Laboratory)에서 HemosIL D-Dimer (Instrumental Laboratory) 시약은 Hb 50 mg/dL, 빌리루빈 5 mg/dL, 중성지방 1,000 mg/dL의 농도까지는 영향을 받지 않기 때문에 간섭에 의한 결과로도 보기가 어렵다. 외래환자에 비해 입원환자에서 높은 D-dimer 양성률(91%)을 보이면서 VTE가 상대적으로 낮은(32.6%) 것은 입원환자들 중 폐색전증이 의심된 환자들은 D-dimer 양성을 초래할 만한 암, 패혈증, 폐렴, 결핵성늑막염 등의 기저질환들을 많이 가지고 있었기 때문이라고 생각된다.

이 연구에서 생각해볼 수 있는 몇 가지 제한점은 다음과 같다.

첫째, 폐색전증 진단을 위해 사용하는 Wells 점수를 후향적으로 적용시켰기 때문에 전향적으로 적용시킨 연구와는 그 결과에 차이가 있으리라고 생각한다. 둘째, 연구에 포함된 대상군의 수가 140명 밖에 되지 않고, 입원환자와 외래환자 사이에 D-dimer 음성률이 많은 차이를 보이고 있어서 통계적 수치에 차이가 있으리라고 생각된다. 셋째, 모든 환자들에서 최소한 3개월간 추적, 관찰이 제대로 되지 않았다는 점이다. 따라서 Wells 점수가 'PE likely' 이면서 D-dimer 검사결과도 양성인데 영상검사서 폐색전이 발견되지 않은 18명의 환자들에서 추적, 관찰을 통한 결과가 제대로 파악되지 않았을 것이다. Wells 등[23]이 보고한 바에 따르면 'PE likely' 군과 'PE unlikely' 군에서의 폐색전증 발생률은 각각 39-41%와 5-8%이었다. 본 연구에서의 폐색전증 발생률은 전자의 군에서 48.2%, 후자의 군에서 4.8%로 나타났다. Wells 등[23]의 연구와 차이가 나는 것은 인종적인 차이 외에도 상기의 몇 가지 제한점에 의한 영향도 있으리라고 생각된다.

결론적으로 D-dimer 검사는 폐색전증 진단을 위한 단독 검사로는 사용할 수 없지만 임상적 가능성(clinical probability)을 평가하는 Wells 점수 4.0 이하의 'PE unlikely' 군에서 폐색전증을 배제하는데 도움이 된다.

요 약

배경 : 비특이적 증상을 많이 보이며 나타나는 폐색전증(pulmonary embolism, PE)의 진단은 주로 도플러 초음파와 전산화 단층촬영과 같은 영상검사들에 의존하고 있는데, 이들 영상검사들은 비교적 힘들고 고가의 비용을 필요로 하는 반면, 폐색전증으로 의심된 환자들 중 실제 진단되는 비율은 낮다. 이 연구에서는 폐색전증이 의심되어 진단과정을 거친 환자들을 대상으로 하여 임상적 가능성을 Wells 점수(Wells score)에 적용시켜서 D-dimer 검사의 유용성을 분석해보았다.

방법 : 폐색전증이 의심되어 D-dimer 검사와 함께 영상검사를 한 140명의 외래 및 입원 환자들을 대상으로 하였다. 영상검사를 통해서 폐색전증으로 진단되거나 배제된 모든 환자들에 대해 후향적으로 환자의 의무기록을 참조하여 Wells 점수를 부여하였고, D-dimer 검사의 진단적 유용성을 분석하였다.

결과 : 대상환자군 140명 중에서 D-dimer 검사 양성은 97명이었고, 영상검사를 통해서 PE 24명, 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis, DVT) 3명, PE+DVT 7명으로 진단되었다. D-dimer 검사의 경계값을 230 ng/mL로 정하였을 때의 민감도는 96.8%, 특이도는 39.6%, 음성예측도는 97.7%이었다. 'PE likely' 군 56명, 'PE unlikely' 군 84명이었고, 전자에서는 민

감도가 96.3%, 특이도가 37.9%, 음성예측도가 91.7%이었다. 후자에서는 민감도가 100%, 특이도가 38.8%, 음성예측도가 100%이었다. 폐색전증이 의심된 전체 140명의 환자 중에서 D-dimer 수치가 230 ng/mL 이하인 43명 중에서 1명만이 폐색전증으로 진단받았다. 이 환자는 'PE likely' 군에 속하였다.

결론 : D-dimer 검사는 폐색전증 진단을 위한 단독검사로는 사용할 수 없지만 Wells 점수 4.0 이하의 'PE unlikely' 군에서 폐색전증을 배제하는 검사로서 도움이 된다.

참고문헌

1. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA 2006;295:199-207.
2. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. Chest 2001;120:791-5.
3. Calder KK, Herbert M, Henderson SO. The mortality of untreated pulmonary embolism in emergency department patients. Ann Emerg Med 2005;45:302-10.
4. Zierler BK. Ultrasonography and the diagnosis of venous thromboembolism. Circulation 2004;109:19-14.
5. Nijkeuter M and Huisman MV. Diagnostic methods in pulmonary embolism. Eur J Intern Med 2005;16:247-56.
6. Kelly J and Hunt BJ. A clinical probability assessment and D-dimer measurement should be the initial step in the investigation of suspected venous thromboembolism. Chest 2003;124:1116-9.
7. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slossman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet 1999;353:190-5.
8. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. Thromb Haemost 1994;71:1-6.
9. Kelly J and Hunt BJ. Role of D-dimers in diagnosis of venous thromboembolism. Lancet 2002;359:456-8.
10. Dempfle CE. D-dimer testing and venous thromboembolism: four view points. J Thromb Haemost 2005;3:377-9.
11. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Lewandowski B. SimpliRED D-dimer can reduce the diagnostic tests in suspected deep vein thrombosis. Lancet 1998;351:1405-6.
12. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, et al. Thrombosis in the emergency department: use of a clinical model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. Arch Intern Med 1999;159:477-82.
13. Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, et al. Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). J Thromb Haemost. 2003;1:645-51.
14. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon K, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003;349:1227-35.
15. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann Intern Med 2001;135:98-107.
16. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006;144:165-71.
17. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2007;5(S):S41-50.
18. Moerloose P, Vanrusselt M, Reber G, Arnout J. Performances of the HemosIL D-dimer HS assay for the exclusion of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2005;3:2361-3.
19. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest 1991;100: 598-603.
20. Curtin N, Highe G, Harris M, Braunstein A, Demattia F, Coss L. Extensive evaluation of the instrumentation laboratory IL test D-Dimer immunoturbidimetric assay on the ACL 9000 determines the D-dimer cutoff value for reliable exclusion of venous thromboembolism. Lab Hematol 2004;10:88-94.
21. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006;295: 172-9.
22. De Monye W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Buller HR, van den Berg-Huysmans AA, et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:

345-8.

23. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent 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;83:416-20.