



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Vanskelige vurderinger: hvor treffsikre er vi på CT for lungeemboli?

Eivind Wergeland Jacobsen
Masteroppgave i medisin MED-3950, juni 2022

Forord

Hver dag gjøres det vurderinger i norske akuttmottak hvor risiko for alvorlig sykdom veies opp mot risiko ved utredning. Lungeemboli er en potensielt alvorlig tilstand som er vanskelig å utelukke klinisk, men hvor utredning heller ikke er risikofritt da dette medfører både fare for unødvendig stråling, alvorlige reaksjoner på kontrastmidlet og falske positive tester med påfølgende unødvendig behandling.

Jeg syntes temaet hørtes spennende ut, og da jeg kom over dette prosjektet som var tilbudt til medisinstudenter i Bodø, var jeg snar med å ta kontakt med veileder og komme i gang med arbeidet.

Jeg vil takke mine veiledere Eirik Hugaas Ofstad, Stig og Ståle Nymo for flere konstruktive møter og god veiledning underveis.

Til slutt vil jeg takke min samboer Dina for gode innspill og diskusjoner.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Lungeemboli.....	1
1.1.1	Epidemiologi	1
1.1.2	Patofysiologi.....	1
1.1.3	Risikofaktorer	1
1.1.4	Klinikk og symptomer.....	2
1.1.5	Diagnostikk	2
1.1.6	Formål	4
2	Materiale og metode.....	4
2.1	Populasjon og studiedesign	4
2.2	Vurdering av LE.....	5
2.3	Pasientdata.....	5
2.4	Statistikk.....	6
2.5	Etikk	6
3	Resultater.....	6
4	Diskusjon.....	7
5	Konklusjon	10
6	Referanser.....	11
7	Tabeller.....	13
8	Figurer	17

Tabelliste

Tabell 1	Geneva - og Wells score for lungeemboli	13
Tabell 2	Blodprøver med analytisk variasjonskoeffisient	14
Tabell 3	Karakteristika av studiepopulasjon.	15

Figurliste

Figur 1	Flytskjema av studiepopulasjon. Nordlandssykehuset 2019-2020.	17
Figur 2	Aldersfordeling for pasienter fra akuttmottaket	18
Figur 3	Fordeling av d-dimer verdier i mg/L for pasienter fra akuttmottaket.....	19
Figur 4	Fordeling beregnet Wells score for pasienter fra akuttmottaket.....	20
Figur 5	Fordeling beregnet Geneva score for pasienter fra akuttmottaket.	21

Forkortelser

CM	Centimeter
CRP	C-reaktivt protein
CT	Computertomografi
CTPA	Computertomografi pulmonal angiografi
DVT	Dyp venetrombose
ESC	European Society of Cardiology
FEU	Fibrinogen ekvivalente enheter
HUNT	Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag
KG	Kilogram
KMI	Kroppsmasseindeks
LD	Laktatdehydrogenase
LE	Lungeemboli
NLSH	Nordlandssykehuset
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretisk peptid
REK	Regional etisk komité
VKa	Analytisk variasjonskoeffisient
VTE	Venøs tromboembolisme

Sammendrag

Innledning

Lungeemboli er en diagnose som kan være vanskelig å stille klinisk. Det er også et kjent overforbruk av computertomografi pulmonal angiografi (CTPA) for utredning grunnet økt tilgjengelighet. Dette kan føre til ulemper både for pasient, kliniker og sykehus. I denne studien ønsket vi å kartlegge hvor god klinikerens vurdering av lungeemboli er.

Metode

I denne studien gjennomgikk vi alle CTPA-undersøkelser ved Nordlandssykehuset fra og med 01.01.2019 til og med 31.12.2020. Vi innhentet informasjon i journal om laboratorieprøver, kliniske symptomer og medisinske opplysninger hos totalt 357 pasienter, hvorav 160 var henvist fra akuttmottaket. T-test og univariabel logistisk regresjon ble brukt for å undersøke sammenheng mellom risikofaktorer, kliniske symptomer og lungeemboli.

Resultat

Prevalensen av lungeemboli i totalpopulasjonen var 20.4 %, mens den for akuttmottaket var 24 %. Sensitivitet for d-dimer test ved bruk av fastsatt cut-off verdi på 0.5 mg/L og aldersjustert d-dimer verdi var henholdsvis 100 % og 97 %. Det var kun dokumentert bruk av skåringsverktøy i utredning hos 20 pasienter.

Konklusjon

Denne studien viser relativt høy prevalens av lungeemboli i populasjonen som samsvarer med god klinisk vurdering. Skåringsverktøy og algoritmer for utredning var i liten grad brukt, og kan være et område for forbedring for å øke pre-test sannsynlighet for lungeemboli.

Aldersjustert d-dimer kan være et godt alternativ til fastsatt cut-off verdi ved bruk i utredning av lungeemboli.

1 Innledning

1.1 Lungeemboli

1.1.1 Epidemiologi

Venøs tromboembolisme (VTE) er en vanlig innleggelsesårsak i indremedisinske avdelinger, samt en viktig årsak til sykkelighet og død i forbindelse med opphold i sykehus. Klinisk presenterer dette seg som dyp venetrombose (DVT) eller lungeemboli (LE), og er globalt sett den tredje vanligste akutte kardiovaskulære hendelsen etter hjerteinfarkt og hjerneslag (1). Insidensen av LE var i helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) 0.5/1000 personår (2). Man så også at insidensen økte kraftig ved økende alder, og det var også noe høyere prevalens blant kvinner enn menn. I Tromsøundersøkelsen har man sett en økning i aldersjustert insidensrate av LE fra 45/100000 personår i 1996/1997 til 113/100000 personår i 2010/2011 (3).

1.1.2 Patofysiologi

DVT oppstår i dype vener i underekstremiteten og utgjør omentrent 2/3 av tilfellene av VTE, mens LE som oppstår i lungearteriene står for rundt 1/3 (4). LE dannes når en løsnet trombe fra en systemisk vene passerer gjennom høyre hjertehalvdel og ut i pulmonalarteriene hvor den kan sette seg fast. Akutt LE påvirker gassutveksling og sirkulasjon ulik grad, og høyre ventrikkelsvikt forårsaket av rask trykkøkning i lungekretsløpet regnes som hovedårsaken til død ved alvorlige tilfeller av LE (5). Økt trykk og motstand i lungekretsløpet kan føre til dilatasjon og forlenget kontraksjon av høyre ventrikkel (5). En usynkronisert kontraksjon av ventriklene vil da kunne føre til redusert fylling av venstre ventrikkel i diastolen og dermed redusert minuttvolum (6). Dette kan forårsake systemisk hypotensjon og hemodynamisk ustabilitet (6).

1.1.3 Risikofaktorer

Rundt halvparten av tilfellene av VTE oppstår spontant uten kjent årsak (4). I de resterende tilfellene foreligger det ofte en eller flere kjente risikofaktorer. Eksempler på risikofaktorer er traumer, kirurgiske inngrep, kreft, infeksjoner, immobilisering, hormonelle forhold (p-piller, graviditet, overgangsalder), alder, genetikk og trombofilier (5). I følge retningslinjer fra European Society of Cardiology (ESC) er spesielt fraktur i en underekstremitet,

sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, atrieflimmer/-flutter (i løpet av siste tre måneder), innsetting av hofte- eller kneprotese, stort traume, hjerteinfarkt (i løpet av siste tre måneder), tidligere DVT eller ryggmargsskade spesielt sterke risikofaktorer med en odds ratio på over ti (5). HUNT-studien viste at kvinner hadde en høyere insidensrate enn menn for LE, men at denne forskjellen forsvant når analysene ble aldersjustert (2). I fertil alder var insidensratene av LE det dobbelte hos kvinner sammenlignet med menn, men etter 60 år så man at insidensen var høyere blant menn (7).

1.1.4 Klinikk og symptomer

De vanligste symptomene på LE er dyspné, brystmerter, nærsynkope/synkope, tachykardi og hemoptyse (5). Disse symptomene er uspesifikke og er også til stede ved flere andre tilstander, og LE er dermed vanskelig å diagnostisere eller utelukke klinisk. I andre tilfeller kan LE være asymptomatisk, og da oppdages tilfeldig ved utredning av andre tilstander (5). Brystmerter kan også forekomme, og er vanligvis forårsaket av pleural irritasjon på grunn av en distal, pleuranær emboli som fører til lungeinfarkter (8). Hemodynamisk ustabilitet er en sjelden, men viktig presentasjon da det indikerer alvorlig eller sentral lungeemboli (5). Synkope som symptom er assosiert med høyre ventrikkel dysfunksjon og hemodynamisk ustabilitet (9).

1.1.5 Diagnostikk

1.1.5.1 Computercomografi (CT)

For å stille diagnosen brukes undersøkelsen CT pulmonal angiografi (CTPA), og dette er ansett som gullstandard for diagnostisering av LE (10). The Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis II fant en sensitivitet på 83 % og en spesifisitet på 96 % for diagnostisering av LE ved CTPA (11). I denne studien ble det også satt fokus på at pretest sannsynlighet for LE påvirker den predikative verdien av CTPA i stor grad, slik at hvem som skal utredes med CTPA må vurderes nøye. I tillegg til høy spesifisitet og sensitivitet, kan CTPA påvise alternative diagnoser hvis LE er ekskludert. En svakhet med CTPA er stråledose, som for eksempel er betydelig høyere enn en helkroppsrøntgenundersøkelse. Bruk av kontrastvæske kan føre til alvorlige allergiske reaksjoner, og kan være kontraindisert ved alvorlig nyresvikt. Den kliniske relevansen av påvisning av subsegmentale LE er dessuten ukjent (5). Det er usikkert om gevinsten av behandling veier opp for potensiell skade ved subsegmental LE da disse generelt har bedre prognose enn sentrale LE (12). Til tross for

retningslinjer og algoritmer som skal bidra til å begrense bruken av CTPA blant pasienter med lav pre-test sannsynlighet for LE, ser man fortsatt et betydelig overforbruk av denne undersøkelsen (12). Det finnes lite tall på dette for Norge, og internasjonalt er det også stor variasjon i litteraturen med positivitetsrate for CTPA fra 6 – 34 % (13).

1.1.5.2 D-dimer

Konsentrasjonen av d-dimer i plasma vil være økt ved akutt tromboembolisme på grunn av den simultane aktiveringen av koagulasjon og fibrinolyse (5). D-dimer har en høy negativ predikativ verdi, og normale nivå av d-dimer i plasma vil sterkt tale imot akutt LE eller DVT. Den positive predikative verdien av forhøyet d-dimer er derimot lav, og testen er dermed ikke nyttig for å bekrefte LE. For eksempel kan cancer, infeksjoner, inflammatoriske sykdommer, graviditet og hospitalisering være faktorer som kan bidra til forhøyet d-dimer uten pågående VTE (14-16). ESC's retningslinjer fra 2019 for diagnostisering og håndtering av akutt LE foreslår bruk av aldersjustert d-dimer som alternativ til dagens cut-off verdi på 0,5 mg/L (5). I en norsk retrospektiv studie fra 2016 der man så på ulike cut-off verdier for d-dimer hos pasienter med påvist LE på CTPA, fant man en negativ predikativ verdi på 99 % ved en cut-off verdi på 0.5 mg/L, samt 98 % og 97 % for henholdsvis aldersjustert d-dimer og en foreslått cut-off verdi på 0.9 mg/L (17). Antallet CT-undersøkelser ble redusert med 27 % ved anvendelse av foreslått cut-off verdi på 0.9 mg/L sammenlignet med cut-off verdi på 0.5 mg/L (17).

1.1.5.3 Andre laboratorieprøver

Generelt er ikke laboratorieprøver diagnostisk for LE, men kan anvendes i vurderingen av sannsynligheten for LE, samt prognostisk hvis LE diagnostiseres. LE er assosiert med leukocytose og forhøyet laktatdehydrogenase (LD) (18, 19). C-reaktivt protein (CRP), troponin og N-terminal pro-brain natriuretisk peptid (NT-proBNP) brukes prognostisk og er assosiert med høyre ventrikkel dysfunksjon (20). Forandringer i blodgass kan også bidra i diagnostikken, og typiske forandringer er hypoksemi og respiratorisk alkalose (21).

1.1.5.4 Skåringsverktøy

De mest brukte skåringsverktøyene for å beregne pre-test sannsynlighet for LE er revidert Geneva score og Wells score, som er demonstrert i tabell 1 (5). Revidert Geneva score omtales Geneva score videre i teksten. Man har sett at uavhengig av hvilket av disse skåringsverktøyene som anvendes, så kan man forvente omkring 10 % med bekreftet LE hos

individer i kategorien lav sannsynlighet, rundt 30 % i kategorien moderat sannsynlighet, og cirka 65 % i kategorien høy sannsynlighet (22). Hvis man klassifiserer i to kategorier har man sett at andelen med bekreftet LE er rundt 12 % i gruppen der LE er lite sannsynlig, og rundt 30 % i kategorien der LE er sannsynlig (22). I en metaanalyse fra 2016 fant man at Wells score var noe mer presis i å predikere LE sammenlignet med Geneva score hos pasienter med mistenkt LE (23). ESCs retningslinjer anbefaler en algoritme for hemodynamisk stabile pasienter der man ved klinisk mistanke om LE først beregner Wells – eller Geneva score. Ved lav eller moderat risiko for LE anbefales d-dimer som neste ledd i utredning, og hvis positiv d-dimer anbefales CTPA-undersøkelse. Ved høy risiko for LE beregnet ved hjelp av skåringsverktøy anbefales CTPA-undersøkelse direkte (5).

1.1.6 Formål

Hver dag gjøres det vurderinger i norske akuttmottak hvor risiko for alvorlig sykdom veies opp mot risiko ved utredning. LE er en potensielt alvorlig tilstand som er vanskelig å utelukke klinisk, men hvor utredning heller ikke er risikofritt da dette medfører både fare for unødvendig stråling, alvorlige reaksjoner på kontrastmidlet og falske positive tester med påfølgende unødvendig behandling (5). Det er utviklet en rekke skåringsverktøy for å hjelpe klinikere å selektene hvilke pasienter som bør utredes. Vi vet fra internasjonale studier at det gjøres for mange CT-undersøkelser selv hos de med svært lav risiko for sykdom (24). Det finnes ingen data fra norske forhold på dette. Vi vet heller ikke hvor god klinikers vurdering av risiko for LE er, selv om denne vurderingen er en del av en rekke skåringsverktøy.

2 Materiale og metode

2.1 Populasjon og studiedesign

I denne studien gjennomgikk vi alle CTPA-undersøkelser ved Nordlandssykehuset (NLSH) fra og med 01.01.2019 til og med 31.12.2020. Totalt antall gjennomførte CTPA ved NLSH i 2019-2020 var 357. Av disse ble totalt 19 undersøkelser ekskludert grunnet; mislykket undersøkelse (n=7), kjent LE fra tidligere (n=6), henvist til CT direkte fra primærhelsetjenesten (n=2) eller at pasienten ikke ble funnet i journalsystemet (n=4). Etter ekskludering stod man igjen med totalt 338 undersøkelser, hvorav 160 undersøkelser var rekvirert fra akuttmottaket (Figur 1). Studiedesignet er en retrospektiv kohortstudie.

2.2 Vurdering av LE

Lungeemboli ble diagnostisert ved CTPA. Siemens Edge Plus, Siemens Drive, Siemens Definition AS Plus og Siemens Sensation var CT-maskinene som ble anvendt.

Kontrastvæsken ble gitt intravenøst. CT-bildene ble vurdert av to uavhengige leger, hvorav én var spesialist i radiologi.

2.3 Pasientdata

Pasientdata, kliniske – og medisinske opplysninger ble innhentet fra journal. Oversikt over laboratorieprøver finnes i tabell 2. Ved måling av d-dimer anses verdier < 0.5 mg/L fibrinogen ekvivalente enheter (FEU) som normalt resultat. Ved bruk av aldersjustert d-dimer er verdier < 0.5 mg/L (FEU) normalt for pasienter under 50 år. For pasienter over 50 år er d-dimer normal ved verdier mindre enn alder multiplisert med 0.1. Informasjon om laboratorieprøver tatt maksimalt 48 timer i forkant av CTPA ble innhentet og gjennomgått. Laboratorieprøve tatt tidligere enn 48 timer før CTPA ble inkludert dersom kliniker hadde dokumentert at disse var benyttet i klinisk vurdering før radiologisk undersøkelse. Dette gjaldt også for kliniske opplysninger som blodtrykk, respirasjonsfrekvens, puls, temperatur, saturasjon og bruk av oksygen.

Medisinske opplysninger som ble innhentet ble kategorisert og definert i samsvar med Wells - og Geneva score (25, 26). Aktiv kreft var definert som kreftbehandling i løpet av de siste seks månedene eller palliativ fase. Informasjon om tidligere DVT eller LE ble innhentet fra innkomstjournal. Immobilisering eller kirurgi ble definert som immobilisering i minimum tre dager eller kirurgi i løpet av de siste fire uker. Operasjon eller fraktur ble definert som kirurgi eller fraktur i løpet av de siste fire uker.

Det ble kartlagt hvor mange tilfeller det var anvendt risikoskår (Wells - og Geneva score) i beslutningstakingen. I tillegg ble disse skåringsverktøyene kalkulert ut fra innhentet informasjon. Kroppshøyde i centimeter (cm) og vekt i kilogram (kg) ble målt på sykehuset eller oppgitt av pasient. Kroppsmasseindeks (KMI) ble kalkulert ved formelen vekt dividert på høyde i andre potens (kg/m^2).

2.4 Statistikk

Gjennomgått data ble plottet inn i Excel-fil, og analyser for deskriptiv statistikk gjennomført i STATA/MP 17.0 for Mac OS. Det ble utført univariabel logistisk regresjonsanalyse og beregnet odds ratio (OR) med 95 % konfidensintervall. For kontinuerlige variabler ble det gjort t-test og for kategoriske variabler kji-kvadrattest. Mann Whitney U test ble benyttet på utvalg som ikke var normalfordel. For p-verdi ble det anvendt en signifikansverdi på < 0.05 .

2.5 Etikk

Prosjektet ble fremlagt for Regional etisk komité (REK) med spørsmål om fremleggelsesplikt. Det var ikke krav om fremleggelsesplikt fra REK. Dette ble videreformidlet til personvernombudet, som godkjente unntak av samtykkeplikt.

3 Resultater

I den totale populasjonen fra NLSH med alder 12-100 år (gjennomsnitt = 66.2 år, SD = 17.7) gjennomførte CTPA var prevalensen av LE 20.4% (69/338). For CTPA rekvirert fra akuttmottaket var prevalensen 24% (38/160). Alderen i denne populasjonen var 20-100 år (gjennomsnitt = 65.7 år, SD = 17.5). Tabell 3 viser karakteristika for denne populasjonen.

Gjennomsnittsalderen var høyere for de som fikk påvist LE sammenlignet med de som ikke har LE (gjennomsnitt = 63.9 år og 71.3 år, $p = 0.02$). Figur 2 viser aldersfordelingen blant de med påvist LE og de uten påvist LE.

Det var høyere odds for LE for menn sammenlignet med kvinner med en odds ratio på 3.44 (95%KI=1.50-7.87). Denne kjønnsforskjellen var også til stede ved aldersjustering (OR:3.43;95%KI=1.48-7.95, resultater ikke vist i tabell).

Av de inkluderte symptomer for LE fant vi signifikant forskjell mellom de som rapporterte akutt dyspne, sammenlignet med de som benektet dette ($p = 0.02$). Forutgående tegn til DVT samt tidligere VTE var også assosiert med LE (OR: 2.80; 95%KI=1.17-7.36 og OR:2.49; 95%KI=1.04–5.94).

Odds for LE økte også ved økende d-dimer (Figur 3). Ved økning av d-dimer med en enhet, doblet odds for LE (OR:2.03;95%KI=1.54-2.67). Med en grenseverdi på 0.5 mg/L for

positiv d-dimer var sensitiviteten 100 % og spesifisiteten 11.3 %. Ved aldersjustert d-dimer som grenseverdi var sensitiviteten 97 % og spesifisiteten 20 %. I materialet var det ved bruk av cut-off verdi 0.5 mg/L 12 negative d-dimer, hvorav ingen hadde LE. Ved bruk av aldersjustert d-dimer var det 22 negative d-dimer, hvorav én hadde LE. Hvis man anvender en cut-off verdi på 0.9 mg/L får man 35 negative d-dimer, hvorav én hadde LE. Sensitiviteten er da 97 % og spesifisitet på 33 %. 22 gjennomførte CTPA-undersøkelser hadde ikke målt d-dimer på forhånd, hvorav fire manglet informasjon til å kunne beregne Wells score. Av de 18 der det var mulig å beregne Wells score, hadde 15 en score som tilsvarer lav eller moderat risiko.

Troponin I var signifikant høyere hos de som hadde LE sammenlignet med de som ikke hadde LE ($p=0.001$). De som ikke hadde LE hadde en gjennomsnittlig troponin I verdi på 75.08 ng/L (median = 9), mens de med LE hadde en gjennomsnittsverdi på 537.09 ng/L (median = 50).

Etter informasjon innhentet fra journal kunne Wells – og Geneva score beregnes hos 155 pasienter (Figur 4 og 5). I populasjonen var det beregnet Wells score av kliniker på 17 pasienter forut for CTPA. En økning på et poeng i Wells score tilsvarte 33 % økt risiko for LE. Geneva score var beregnet på tre pasienter forut for CTPA. En økning med et poeng i Geneva score tilsvarte 16 % økt risiko for LE. Det var ikke beregnet sPESI hos noen pasienter.

4 Diskusjon

I denne studien var det en prevalens av LE mellom 20.4 % og 24 %. Dette er generelt noe høyere enn det som er rapport i tidligere studier om overforbruk av CTPA. I USA har man generelt akseptert en prevalens av LE på over 10 % på CTPA som presist nok, mens British Royal College of Radiologists anser en positivitetsrate på over 15.4 % som akseptabelt ved CTPA-undersøkelser (13). Det er imidlertid ikke noe felles internasjonal enighet, og man ser variasjon i litteraturen med en positivitetsrate fra 6 – 34 % (13).

Det var signifikant forskjell på alder mellom gruppene som fikk påvist LE og de som ikke fikk påvist LE. Dette er i samsvar med tidligere studier, som viser at økt alder er en risikofaktor for LE (2, 5, 27).

I dette materialet var det en betydelig kjønnsforskjell, der menn hadde økt risiko for LE sammenlignet med kvinner. Denne forskjellen var også til stede etter aldersjustering. Tidligere studier har vist økt risiko for LE hos kvinner sammenlignet med menn, dette gjaldt først og fremst kvinner i fertil alder, og ved alder over 60 år var menn mer utsatt enn kvinner (2). Da gjennomsnittsalderen på denne populasjonen er høy samsvarer det med tidligere studier som angir økt risiko for LE blant menn sammenlignet med kvinner, men en slik betydelig risikoøkning er til vårt kjennskap ikke rapportert tidligere.

Generelt kunne man ikke benytte kliniske symptomer eller funn ved undersøkelse av vitalia diagnostisk for LE. Av kliniske symptomer undersøkt i denne studien var det bare akutt innsettende dyspné og kliniske tegn på DVT som var signifikante risikofaktorer. Disse funnene var i samsvar med det vi forventet på forhånd da LE som kjent kan føre til en rekke uspesifikke symptomer, som dessuten er til stede ved flere av differensialdiagnosene.

Ved å anvende aldersjustert cut off verdi på d-dimer i stedet for den tradisjonelle cut-off verdien på 0.5 mg/L går sensitiviteten ned fra 100 % til 97 %, og man overser da et tilfelle av LE. Hvis man anvender en cut-off verdi på 0.9 mg/L som foreslås i en tidligere nevnt norsk studie fra 2016 vil sensitiviteten forbli 97 %, og et tilfelle av LE blir oversett (17). Antall CTPA-undersøkelser vil reduseres med 25.7 %. Tilfellet av LE som ble oversett var en trombe i segmentalarterie, samt mindre subsegmental arterie lengre distalt i venstre overlapp. D-dimer var i dette tilfellet 0.5 mg/L og pasienten var 76 år gammel. Denne kasuistikken samsvarer med tidligere påvist sammenheng mellom d-dimer og lokalisasjon av emboli (17). I følge ESCs retningslinjer fra 2019 er CTPA diagnostisk for LE ved påvisning av segmental eller mer proksimal emboli, mens isolerte subsegmentale emboli har usikker klinisk relevans (5). Med bakgrunn i dette kan man vurdere å øke cut-off verdien på d-dimer, da det ville redusert forbruket av CTPA-undersøkelser, samtidig som det er få LE som overses. I tillegg ser det ut til at de LE som overses er av mindre alvorlig karakter. ESCs retningslinjer anbefaler aldersjustert d-dimer som alternativ til fastsatt 0.5 mg/L cut-off verdi (5). YEARS-algoritmen, som kombinerer tre kriterier fra Wells score med d-dimer verdier, er benyttet i en del kliniske studier og viser lovende resultater med tanke på å redusere bruk av unødvendige CTPA-undersøkelser (28, 29).

Ved mistenkt LE rekvireres troponin i utgangspunktet for å tilføre prognostisk verdi. Dette materialet viste signifikant økte troponinverdier hos pasienter med påvist LE, og dette viser at

LE er en viktig differensialdiagnose til hjerteinfarkt ved tilfeller av brystmerter og troponinstigning.

Av totalt 155 CTPA-undersøkelser var det bare dokumentert bruk av skåringsverktøy i diagnostikken i forkant av undersøkelsen i 20 tilfeller (17 tilfeller var Wells score beregnet og i tre tilfeller var Geneva score beregnet). En forklaring på dette lave antallet kan være at i det CTPA-undersøkelse er besluttet, er man mindre nøye med å dokumentere bruk av skåringsverktøy i journal. Det hadde vært interessant å sammenligne disse tallene med tilfeller der det besluttes å ikke gjennomføre CTPA, kanskje er det da bedre dokumentert bruk av skåringsverktøy i journalen. Sannsynligvis kan dette funnet også tyde på for lite bruk av skåringsverktøy i praksis. Bruk av skåringsverktøy utgjør i dette materialet 13 %, som er noe høyere sammenlignet med en annen studie som fant dokumentert bruk av skåringsverktøy i 5 % av tilfellene (30).

Det var 22 pasienter uten d-dimer verdi i populasjonen, i 18 av tilfellene kunne Wells – eller Geneva score beregnes. 15 av disse hadde lav eller moderat risiko for LE ut fra kalkulert score, og burde etter utredningsalgoritmen foreslått av ESC tatt d-dimer før en eventuell CTPA-undersøkelse (5). En mulig forklaring på at algoritmen ikke følges i disse tilfellene kan være at pasientene har ankommet akuttmottaket uten mistanke om LE, og d-dimer dermed ikke er rekvirert på blodprøver i første omgang. Kliniker har kanskje da vurdert det som tidsbesparende å henvise til CTPA i stedet for å vente på d-dimer svar. Et annet alternativ kan være at disse pasientene ikke har noe klar klinisk diagnose, og CTPA er rekvirert i utredningsøyemed. Et siste alternativ kan være at kliniker har vurdert det slik at d-dimer vil være ugyldig i disse tilfellene, og dermed ikke tilføre noe diagnostisk verdi. Generelt slik som norske akuttmottak er organisert styrer prehospital diagnostikk om d-dimer skal rekvireres, da blodprøver som regel er bestilt før pasienten ankommer sykehuset.

Styrken ved denne studien er at CTPA, som er ansett som gullstandard ved diagnostisering av LE, er anvendt på alle i studiepopulasjonen. Det var også få mislykkede undersøkelser som førte til ekskludering fra studien. Populasjonen er videre heterogen, med stor spredning i alder, og likt fordelt mellom kjønn. Dette kan øke generaliserbarheten. Det er innhentet mye informasjon om hvert individ gjennom datainnsamlingen, og det er derfor mulig å inkludere mange parameter.

Svakheter ved studien kan være at populasjonen er selektert på gjennomføring av CTPA, og ikke på mistanke om LE. Dette fører til seleksjonsbias der seleksjonen er avhengig av endepunktet. I kommende studier hadde det vært interessant å inkludere alle med mistenkt LE i studiepopulasjonen. I denne retrospektive studien kan det forekomme informasjonsbias da informasjon om pasientene er innhentet fra pasientjournal. Pasientjournal kan være mangelfull og være basert på både undersøkelser, tidligere journal og angitt informasjon fra pasienten.

5 Konklusjon

Denne studien viser at ved NLSH er man generelt gode på å diagnostisere LE, grunnet relativt høy prevalens av LE i studiepopulasjon. Det kan være rom for forbedring med tanke på å følge anbefalt algoritme for utredning av LE, samt anvende skåringsverktøy for å kartlegge pre-test sannsynlighet for LE. Studien tyder på at aldersjustert d-dimer kan være et godt alternativ til fastsatt 0.5 mg/L cut off verdi ved bruk av d-dimer test. Fremtidige studier med prospektivt studiedesign vil gi ytterligere kunnskap om klinikers evne til å diagnostisere LE.

6 Referanser

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363-71.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692-9.
3. Arshad N, Isaksen T, Hansen JB, Braekkan SK. Time trends in incidence rates of venous thromboembolism in a large cohort recruited from the general population. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(4):299-305.
4. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
6. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart.* 2011;97(6):473-8.
7. Jarman AF, Mumma BE, Singh KS, Nowadly CD, Maughan BC. Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021;2(1):e12378.
8. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997;112(4):974-9.
9. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4186-95.
10. Estrada-Y-Martin RM, Oldham SA. CTPA as the gold standard for the diagnosis of pulmonary embolism. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery.* 2011;6(4):557-63.
11. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.
12. Dobler CC. Overdiagnosis of pulmonary embolism: definition, causes and implications. *Breathe.* 2019;15(1):46-53.
13. Aggarwal T, Eskandari A, Priya S, Mullan A, Garg I, Siembida J, et al. Pulmonary embolism rule out: positivity and factors affecting the yield of CT angiography. *Postgraduate Medical Journal.* 2020;96(1140):594-9.
14. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95(4):715-9.
15. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 1999;13(6):1365-70.
16. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115(1):150-2.
17. Kubak MP, Lauritzen PM, Borthne A, Ruud EA, Ashraf H. Elevated d-dimer cut-off values for computed tomography pulmonary angiography-d-dimer correlates with location of embolism. *Ann Transl Med.* 2016;4(11):212.

18. Afzal A, Noor HA, Gill SA, Brawner C, Stein PD. Leukocytosis in acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999;115(5):1329-32.
19. Diagnostic Sensitivity of Laboratory Findings in Acute Pulmonary Embolism. *Annals of Internal Medicine*. 1971;74(2):161-6.
20. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-Reactive Protein in Acute Pulmonary Embolism. *Journal of Investigative Medicine*. 2011;59(1):8-14.
21. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute Pulmonary Embolism: Part I. *Circulation*. 2003;108(22):2726-9.
22. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):957-70.
23. Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3):482-92.
24. Costantino MM, Randall G, Gosselin M, Brandt M, Spinning K, Vegas CD. CT angiography in the evaluation of acute pulmonary embolus. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(2):471-4.
25. 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(2):98-107.
26. 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(3):165-71.
27. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013;18(2):129-38.
28. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2017;390(10091):289-97.
29. Kabrhel C, Van Hylckama Vlieg A, Muzikanski A, Singer A, Fermann GJ, Francis S, et al. Multicenter Evaluation of the YEARS Criteria in Emergency Department Patients Evaluated for Pulmonary Embolism. *Acad Emerg Med*. 2018;25(9):987-94.
30. Perera M, Aggarwal L, Scott IA, Cocks N. Underuse of risk assessment and overuse of computed tomography pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary thromboembolism. *Intern Med J*. 2017;47(10):1154-60.
31. Nordlandssykehuset. Laboratoriehåndbok 2016 [updated 10.12.2021. Available from: https://lab.nordlandssykehuset.no/?lang=no_NO.

7 Tabeller

Tabell 1 Geneva - og Wells score for lungeemboli (25, 26).

Geneva score for lungeemboli (LE)		
Prediktive variabler:		Poeng:
Alder > 65		+1
Tidligere dyp venetrombose eller LE		+3
Kirurgi (under generell anestesi) eller underekstremitetsfraktur den siste måneden.		+2
Aktiv malignitet eller kurert malignitet < 1 år		+2
Unilateral underekstremitetssmerte		+3
Hemoptyse		+2
Hjertefrekvens 75-94		+3
Hjertefrekvens ≥ 95		+5
Smarter ved palpasjon av underekstremitet eller unilateralt ødem		+4
Sannsynlighet for LE:	Score:	Insidens av LE:
Lav risiko	0-3	< 10%
Moderat risiko	4-10	20-30%
Høy risiko	≥ 11	> 60%
Wells score for lungeemboli (LE)		
Prediktive variabler:		Poeng:
Kliniske tegn og symptomer på dyp venetrombose		+3
LE er mest sannsynlige diagnose eller en av de mest sannsynlige diagnosene		+3
Hjertefrekvens > 100		+1.5
Immobilisering de siste 3 dagene eller kirurgi de siste 4 ukene		+1.5
Tidligere objektivt diagnostisert LE eller dyp venetrombose		+1.5
Hemoptyse		+1
Malignitet med behandling siste 6 måneder eller palliativ		+1
Sannsynlighet for LE:	Score:	Insidens av LE:
Lav risiko	0-1	1.3%
Moderat risiko	2-6	16.2%
Høy risiko	>6	37.5%

Tabell 2 Blodprøver med analytisk variasjonskoeffisient (VKa) og metode hentet fra laboratoriehåndboka Nordlandssykehuset (31).

Prøver	Metode	Analytisk variasjonskoeffisient
Leukocytter (LPK), 10⁹/L	Lysspredning, fluorescens og peroksidaseaktivitet	< 4% VKa
D-dimer, mg/L	Clot-basert	25% VKa ved < 0.5 mg/L 6% VKa ved > 0.5 mg/L
C-reaktivt protein (CRP), mg/L	Spektrofotometri	7% VKa
Laktatdehydrogenase (LD), U/L	Spektrofotometri/Enzymatisk metode	3% VKa
Troponin I, ng/L	Høysensitiv direkte kjemiluminescens teknologi	3.1% ved 41 ng/L Vka 4.7% ved 71 ng/L Vka 8.7% ved 738 ng/L Vka
N-terminal prohormon av «brain natriuretic peptide» (NT-PROBNP), ng/L	Kjemiluminescens	11% VKa
pH (arteriell, venøs eller kapillær)	Potensiometri	< 1% Vka
pO₂ (arteriell)	Ampereometri	< 5% Vka
pCO₂ (arteriell, venøs eller kapillær)	Potensiometri	< 1% Vka

Tabell 3 Karakteristika av studiepopulasjon etter lungeemboli (LE) funnet ved CT-lungeemboliprotokoll (CTPA). Nordlandssykehuset 2019-2020.

	CTPA (n=160)			
	Ikke-LE (n=121)	LE (n=38)	P ^a	OR (95%KI) ^b
Generell informasjon				
Alder, år (SD)	64.0 (18.7)	71.3 (11.8)	.02	1.03 (1.00-1.06)
Kjønn			.00	
Kvinner	63 (87.5)	9 (12.5)		1.0 (ref)
Menn	59 (67.1)	29 (32.9)		3.44 (1.50-7.87)
KMI, kg/m² (SD)	27.9 (8.1)	28.8 (5.6)	.70	1.02 (0.93-1.11)
Diastolisk blodtrykk, mm/hg (SD)	83.5 (13.6)	86.4 (17.3)	.29	1.02 (0.99-1.04)
Systolisk blodtrykk, mm/hg (SD)	139.0 (22.8)	143.3 (29.2)	.35	1.01 (0.99-1.02)
Respirasjonsfrekvens, per minutt (SD)	21.8 (6.3)	21.9 (4.5)	.95	1.00 (0.94-1.06)
Pulsfrekvens slag per minutt (SD)	95.6 (22.3)	93.2 (17.2)	.54	0.99 (0.98-1.01)
Oksygensaturasjon, prosent (SD)	94.2 (5.1)	93.7 (3.0)	.61	0.98 (0.90-1.06)
Tilførsel av oksygen			.18	
Ja	12(63.2)	7(36.8)		2.05 (0.74-5.65)
Nei	109(77.9)	31(22.1)		1.0 (ref)
Temperatur, °C (SD)	36.7 (0.9)	36.8 (0.8)	.82	1.05 (0.69-1.61)
Kliniske opplysninger				
Smerte			.72	
Ja	53 (75.7)	17 (24.3)		1.15 (0.54-2.42)
Nei	68 (78.2)	19 (21.8)		1.0 (ref)
Respiratoriske smerter			.23	
Ja	25 (69.4)	11 (30.6)		1.67 (0.73-3.85)
Nei	95 (79.2)	25 (20.8)		1.0 (ref)
Hviledyspné			.69	
Ja	46 (75.4)	15 (24.6)		1.16 (0.55-2.48)
Nei	75 (78.1)	21 (21.9)		1.0 (ref)
Aktivitetesdyspné			.69	
Ja	82 (76.2)	26 (23.8)		1.19 (0.52-2.71)
Nei	38 (79.2)	10 (20.8)		
Akutt dyspné			.02	
Ja	48 (68.6)	22 (31.4)		2.47 (1.13-5.37)
Nei	70 (84.3)	13 (15.7)		
Fatigue			.29	
Ja	71 (80.7)	17 (19.3)		0.67 (0.31-1.42)
Nei	50 (73.5)	18 (26.5)		1.0 (ref)
Hemoptyse			.76	
Ja	5 (71.4)	2 (28.6)		1.35 (0.25-7.29)
Nei	115 (77.2)	34 (22.8)		
Tegn på dyp venetrombose (DVT)			.02	
Ja	14 (58.3)	10 (41.7)		2.80 (1.17-7.36)
Nei	107 (80.5)	26 (19.5)		1.0 (ref)
Hoste			.39	
Ja	29 (82.9)	6 (17.1)		0.66 (0.25-1.74)
Nei	92 (76.0)	29 (24.0)		
Medisinske opplysninger				
Aktiv kreft			.17	

Ja	23 (67.7)	11 (32.3)		1.78 (0.77-4.13)
Nei	97 (78.9)	26 (21.1)		
Tidligere DVT eller LE			.03	
Ja	17 (60.7)	11 (39.3)		2.49 (1.04-5.94)
Nei	104 (79.4)	27 (20.6)		1.0 (ref)
Immobilisering etter kirurgi			.10	
Ja	21 (65.6)	11 (34.4)		2.01 (0.86-4.7)
Nei	100 (79.4)	26 (20.6)		1.0 (ref)
Operasjon eller fraktur			.04	
Ja	9 (56.3)	7 (43.7)		2.90 (0.99-8.44)
Nei	112 (78.9)	30 (21.1)		1.0 (ref)
Hjerte-/lungesykdom			.08	
Ja	69 (82.1)	15 (17.9)		0.51 (0.24-1.08)
Nei	52 (70.3)	22 (29.7)		1.0 (ref)
Bruk av antikoagulasjon			.66	
Ja	16 (80.0)	4 (20.0)		0.77 (0.24-2.46)
Nei	105 (75.5)	34 (24.5)		1.0 (ref)
Laboratorieprøver				
Leukocytter, 10⁹/L (SD)	9.58 (4.0)	10.68 (4.1)	.14	1.06 (0.98-1.16)
D-dimer, mg/L (SD)	1.97 (1.6)	3.95 (1.5)	.00	2.03 (1.54-2.67)
Aldersjustert d-dimer			.02	
Pos	85 (73.3)	31 (26.7)		7.66(0.98 – 59.36)
Neg	21 (95.5)	1 (4.5)		1.0 (ref)
CRP, mg/L (SD)	39.4 (56.2)	52.2 (52.3)	.22	1.00 (0.99-1.01)
LD, U/L (SD)	242.6 (162.4)	319.9 (177.3)	.16	1.00 (0.99-1.01)
Troponin I, ng/L (SD)^c	75.08 (272.5)	537.09 (1686.2)	.00	1.59 (1.25-2.04)
Pro-BNP, ng/L (SD)	2193 (4423)	4353 (11292)	.13	1.00 (0.99-1.00)
pH, (SD)	7.44 (0.6)	7.42 (0.1)	.29	0.94 (0.00-9.37)
pCO₂, (SD)	5.09 (1.2)	4.97 (1.3)	.61	0.91 (0.64-1.29)
PO₂, (SD)	9.48 (2.7)	8.82 (1.7)	.22	0.89 (0.74-1.07)
Skåringsverktøy				
Wells score for LE (kontinuerlig)	4.67 (1.5)	5.42 (1.6)	.01	1.33 (1.05-1.67)
Geneva score for LE	5.95 (3.5)	7.97 (3.7)	.00	1.16 (1.05-1.29)

Verdier er antall deltagere (%), hvis ikke annet er angitt.

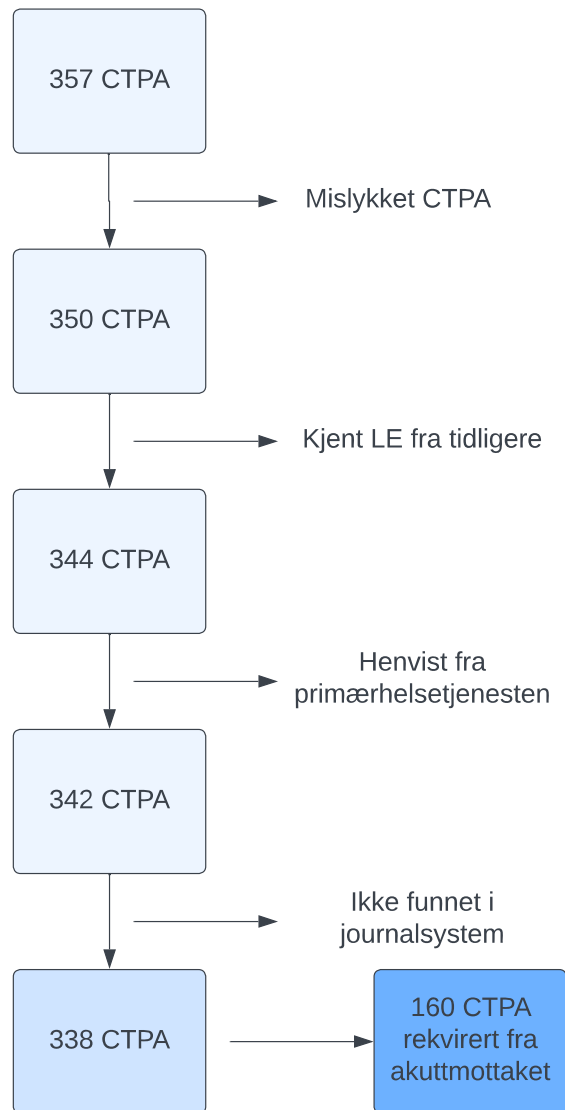
KMI = kroppsmasseindeks; SD = standardavvik.

^a Kji-kvadrattest for kategoriske og t-test for kontinuerlige variabler.

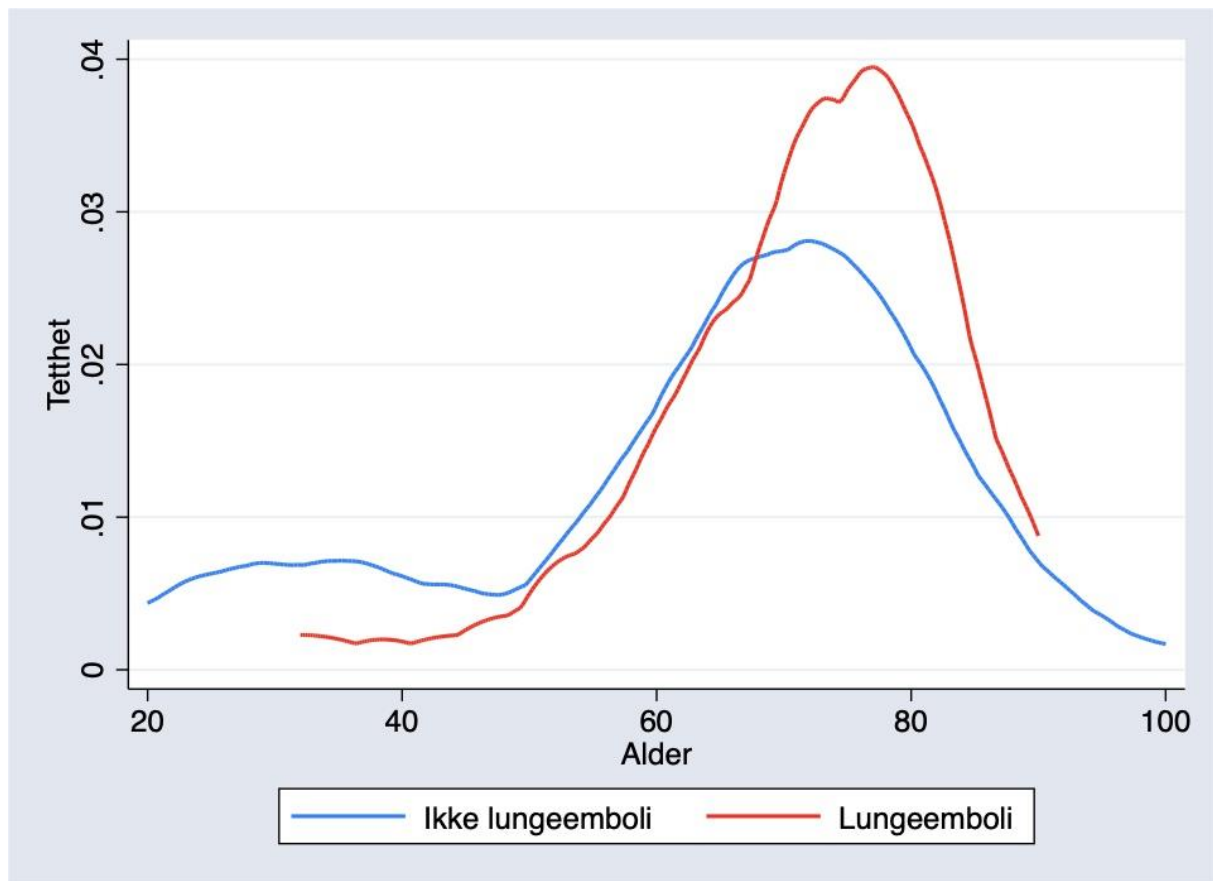
^b Univariabel logistisk regressjonsanalyse. OR = Odd ratio KI= 95% konfidensintervall.

^c Logistisk regresjon er log-transformert for Troponin I. Mann-Whitney U test for å sammenligne grupper.

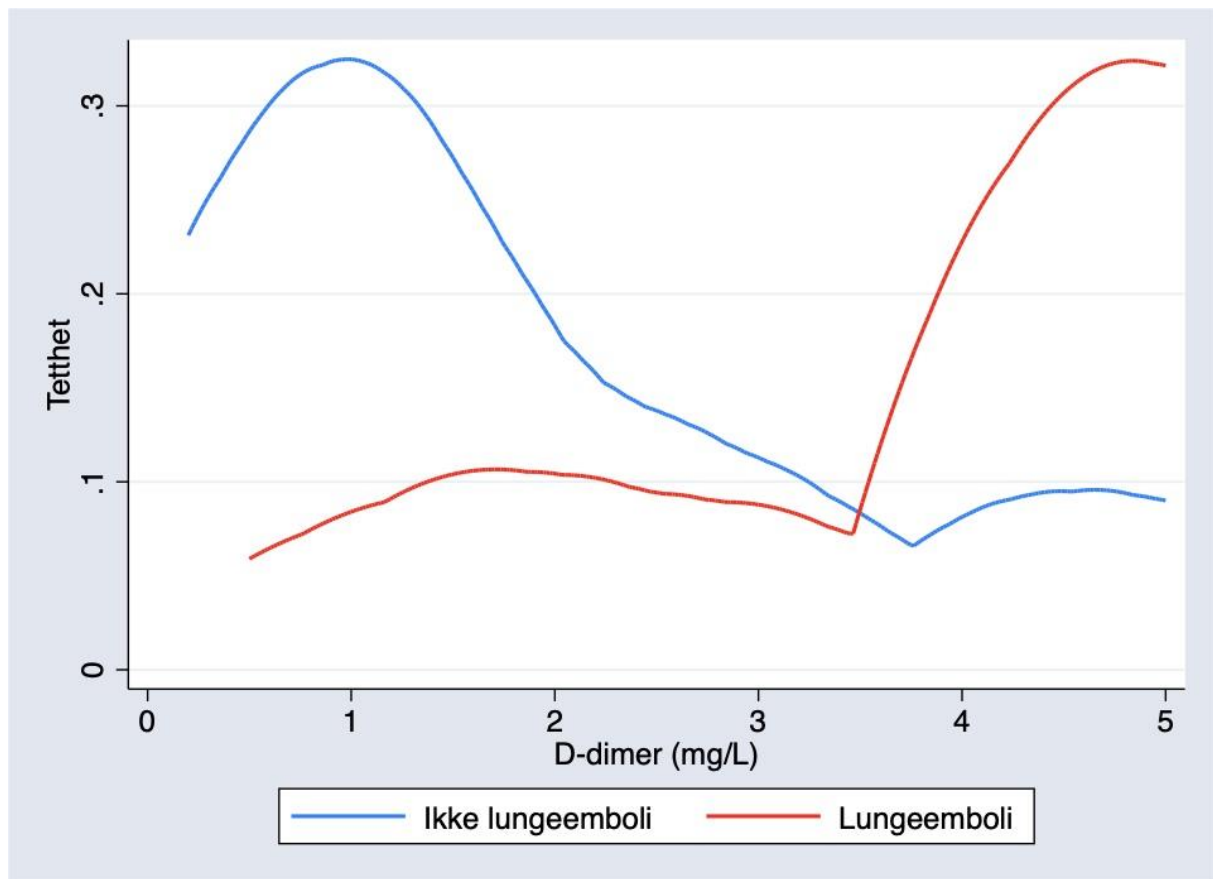
8 Figurer



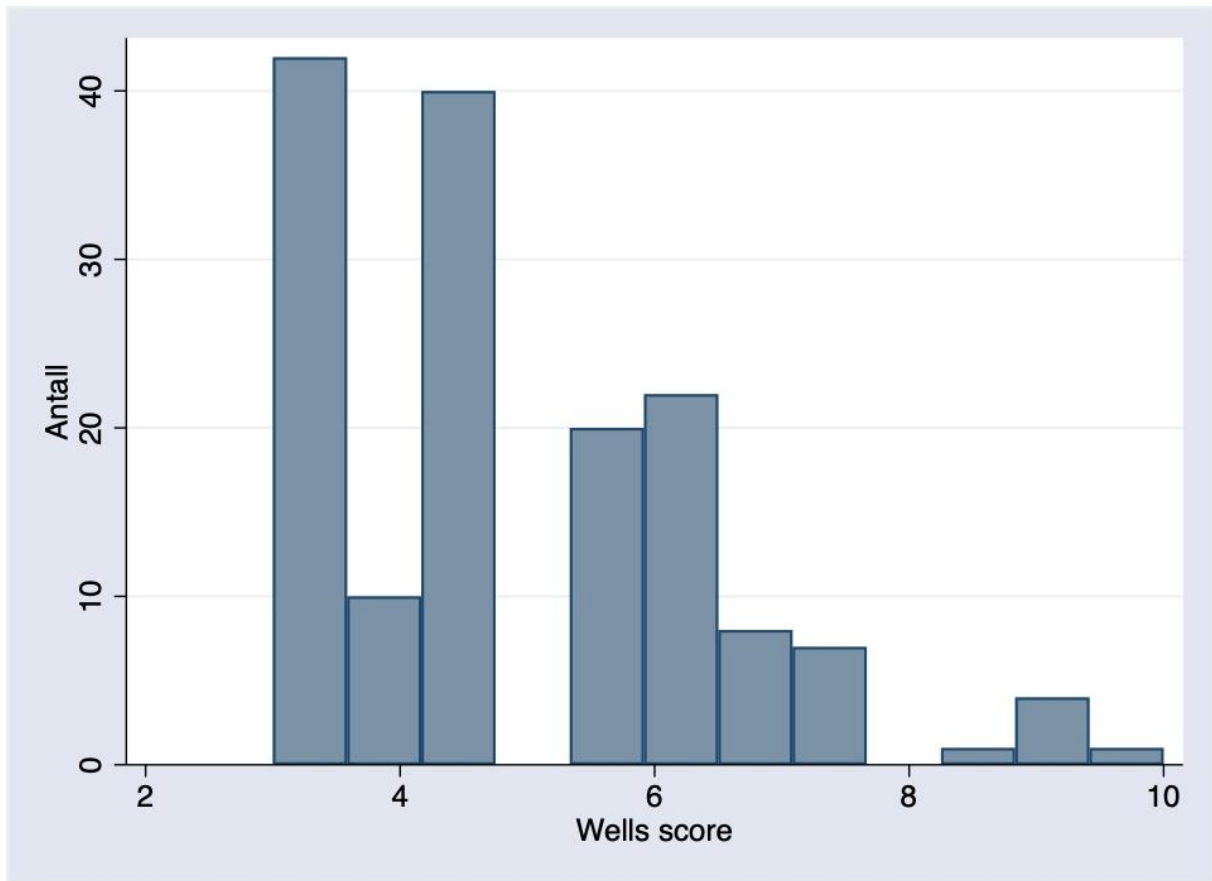
Figur 1 Flytskjema av studiepopulasjon. Nordlandssykehuset 2019-2020.



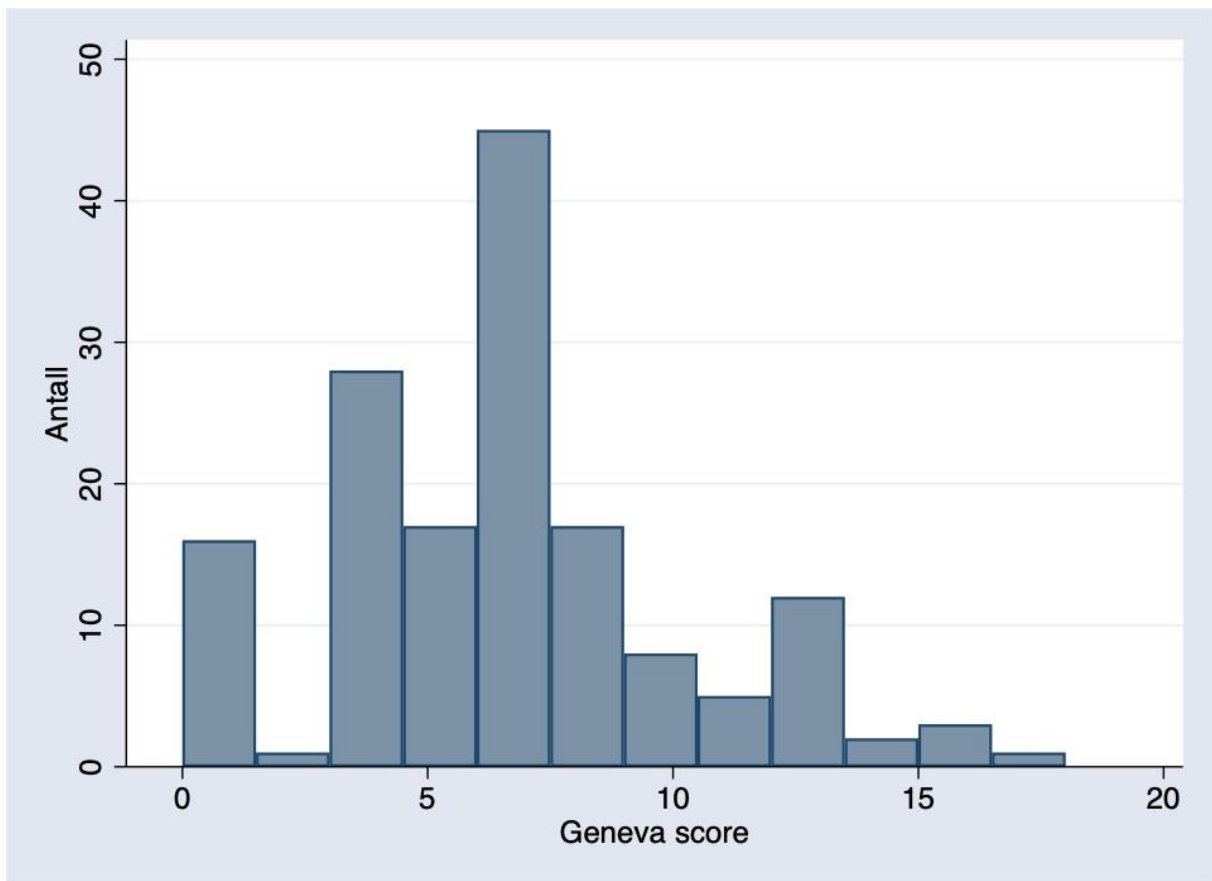
Figur 2 Aldersfordeling for pasienter fra akuttmottaket med påvist lungeemboli og ikke påvist lungeemboli på computer tomografi pulmonal angiografi. Nordlandssykehuset 2019-2020 (n=160).



Figur 3 Fordeling av d-dimer verdier i mg/L for pasienter fra akuttmottaket med påvist lungeemboli og ikke påvist lungeemboli på computer tomografi pulmonal angiografi. Nordlandssykehuset 2019-2020 (n=160).



Figur 4 Fordeling beregnet Wells score for pasienter fra akuttmottaket med gjennomført computer tomografi pulmonal angiografi. Nordlandssykehuset 2019-2020 (n=155).



Figur 5 Fordeling beregnet Geneva score for pasienter fra akuttmottaket med gjennomført computer tomografi pulmonal angiografi. Nordlandssykehuset 2019-2020 (n=155).

