

Utilità clinica del d-dimero in pazienti con sospetta embolia polmonare e scansioni polmonari non diagnostiche oppure TAC negativa*

Suman W. Rathbun, MD; Thomas L. Whitsett, MD; Sara K. Vesely, PhD; Gary E. Raskob, PhD

Premessa: La diagnosi di embolia polmonare è difficile in quanto la diagnosi clinica non è specifica e tutti i test obiettivi presentano delle limitazioni. Il dosaggio del d-dimero plasmatico può essere utile come test di esclusione se i risultati sono negativi. Abbiamo condotto uno studio prospettico di coorte che ha valutato l'utilità clinica (grado di utilità) di un test quantitativo automatizzato del d-dimero nella diagnosi di pazienti con sospetta embolia polmonare (PE).

Metodi: Pazienti eleggibili in successione aventi il sospetto clinico di PE con scansioni polmonari non diagnostiche o con risultati negativi della TAC polmonare spirale sono stati sottoposti al test del d-dimero.

Risultati: I risultati del d-dimero sono stati negativi in 11 su 103 pazienti interni (10,6%, intervallo di confidenza [IC] del 95%, dal 5,5% al 18,3%) e in 7 su 22 pazienti esterni (31,8%, IC del 95% dal 13,9 al 54,9%; $p = 0,02$).

Conclusioni: La misurazione del d-dimero plasmatico presenta limitata utilità clinica per pazienti interni con sospetto clinico di embolia polmonare e scansioni polmonari non diagnostiche o TAC spirale negativa presso un centro universitario statunitense per la salute.

(CHEST Edizione Italiana 2004; 2:12-16)

Parole chiave: d-dimero; diagnosi; embolia polmonare; tromboembolia venosa

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; ELISA = test immunoenzimatico; VTE = tromboembolia venosa

L'embolia polmonare è un problema sanitario importante, con una stima di 575.000 persone che presentano ogni anno sospetto clinico di embolia polmonare negli Stati Uniti.¹ La diagnosi di embolia polmonare è difficile in quanto la diagnosi clinica non è specifica e tutti i test obiettivi presentano delle limitazioni.^{2,3} La scansione polmonare di ventilo-

perfusione non è diagnostica nel 60-70% dei pazienti.^{2,3} La combinazione della valutazione clinica con i risultati di scansione polmonare oppure l'utilizzo di un algoritmo clinico non riescono ad identificare il 20% di pazienti con embolia polmonare.²⁻⁴ L'angiografia polmonare rappresenta il "gold standard",⁵ ma è invasiva, poco pratica, non attuabile in alcuni ambienti clinici e provoca complicanze cardio-polmonari nel 3-4% dei pazienti.⁵ La TAC spirale presenta una limitata sensibilità (70%) per l'embolia polmonare, in particolare per l'embolia subsegmentale.^{6,7} Infatti una scansione di TAC spirale negativa presa singolarmente non esclude l'embolia polmonare.^{6,7} Il test obiettivo per la trombosi venosa profonda è utile se i risultati sono positivi, ma risultati negativi non escludono l'embolia polmonare.⁸ Test non invasivi seriati per la trombosi venosa profonda prossimale possono sostituire l'angiografia in pazienti selezionati con scansioni polmonari non diagnostiche o reperti negativi della TAC spirale,⁹⁻¹¹ ma non sono appropriati per i molti pazienti che hanno un'adeguata riserva cardiorespiratoria.⁹

Il test per il d-dimero plasmatico, un prodotto del catabolismo della fibrina, si sta proponendo come test di esclusione per l'embolia polmonare se i risultati sono negativi,^{12,13} risultati positivi sono altamen-

*Dal Department of Medicine (Dott. Rathbun e Dott. Whitsett), College of Medicine; Department of Biostatistics and Epidemiology (Dott. Vesely e Dott. Raskob), College of Public Health, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK USA.

Il supporto è stato offerto da un finanziamento dei National Institutes of Health e da un premio per l'insegnamento della ricerca (K23) HLO4200-03 del National Heart Lung and Blood Institute.

I reagenti per il d-dimero STA-Liatest sono stati forniti dalla Diagnostica Stago.

Manoscritto ricevuto il 24 giugno 2003; revisione accettata il 2 ottobre 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Suman W. Rathbun, MD, Department of Medicine, WP 3120, University of Oklahoma Health Sciences Center, 920 Stanton L. Young Blvd, Oklahoma City, OK 73104; e-mail: suman-rathbun@ouhsc.edu

(CHEST 2004; 125:851-855)

te non specifici.^{12,13} Storicamente, l'utilità clinica (grado di utilità) del dosaggio del d-dimero è stata ostacolata dalla limitata sensibilità e dalla variabilità interosservazionale dei test rapidi al lattice e dal ritardo e dalla mancanza di ampia disponibilità di test immunoenzimatici (ELISA) sensibili. Più recentemente, la misurazione del d-dimero è diventata più disponibile impiegando una ricerca anticorpale quantitativa automatizzata su lattice e test ELISA rapidi ad alta sensibilità (ad esempio $\geq 95\%$). Abbiamo condotto uno studio prospettico di coorte per stabilire il ruolo di un test quantitativo automatizzato del d-dimero nella valutazione diagnostica di pazienti con sospetta embolia polmonare. Questo articolo riporta l'utilità clinica del d-dimero per sospetta embolia polmonare in un centro universitario statunitense per la salute. L'utilità clinica viene definita come la proporzione di pazienti per i quali il test fornisce una decisione definitiva per la gestione. Per il d-dimero questa rappresenta la proporzione con un risultato negativo in quanto un risultato positivo è altamente non specifico.^{12,13}

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso gli ospedali per la formazione medica del Centro di Scienze per la Salute dell'Università dell'Oklahoma, il Centro Medico Università dell'Oklahoma e il Centro Medico Amministrazione dei Veterani con un totale di 842 posti letto. Il numero stimato di visite al dipartimento di

emergenza è di 78.500 all'anno ed il numero stimato di ricoveri è di 27.000 all'anno. Lo studio è stato approvato dal Comitato di Revisione Istituzionale del Centro di Scienze per la Salute dell'Università dell'Oklahoma. Sono stati eleggibili per lo studio pazienti in successione sia interni che esterni che hanno avuto il sospetto clinico di embolia polmonare e sono stati inviati dal loro medico per la scansione polmonare di ventilo-perfusione o per la TAC spirale. I pazienti non sono stati eleggibili se hanno presentato uno o più dei seguenti criteri: 1) una storia di trombosi venosa profonda o di embolia polmonare, 2) documentata trombosi venosa profonda delle estremità superiori, 3) possibile trombosi venosa pelvica dovuta a recente intervento chirurgico della pelvi o gravidanza, 4) impossibilità di effettuare l'ecografia a compressione per limiti tecnici o fisici, 5) terapia anticoagulante, 6) presenza di filtro alla vena cava inferiore, 7) catetere venoso posizionato all'estremità inferiori, oppure 8) incapacità di ritornare per il test di follow-up. Dopo aver ottenuto il consenso informato, tutti i pazienti eleggibili con risultati di scansioni polmonari non diagnostici (probabilità bassa, intermedia o indeterminata) o con scansioni negative della TAC spirale sono stati sottoposti al test del d-dimero e al test dell'ecografia a compressione per la trombosi venosa profonda degli arti inferiori. Il dosaggio del d-dimero è stato eseguito usando il metodo quantitativo al lattice STA-Liatest D-di (Diagnostica Stago; Parsippany, NJ). Prima che iniziasse lo studio, un risultato negativo del d-dimero è stato stabilito ad un valore di concentrazione plasmatica pari a $< 0,47 \mu\text{g/mL}$, come raccomandato dalla casa produttrice. I pazienti sono stati gestiti in accordo al disegno dello studio mostrato in Figura 1 e sono stati assegnati ad una delle quattro coorti predefinite.

Coorte negativa per la VTE

Questi pazienti hanno presentato risultati negativi del d-dimero e dell'ecografia a compressione e la terapia anticoagulante è

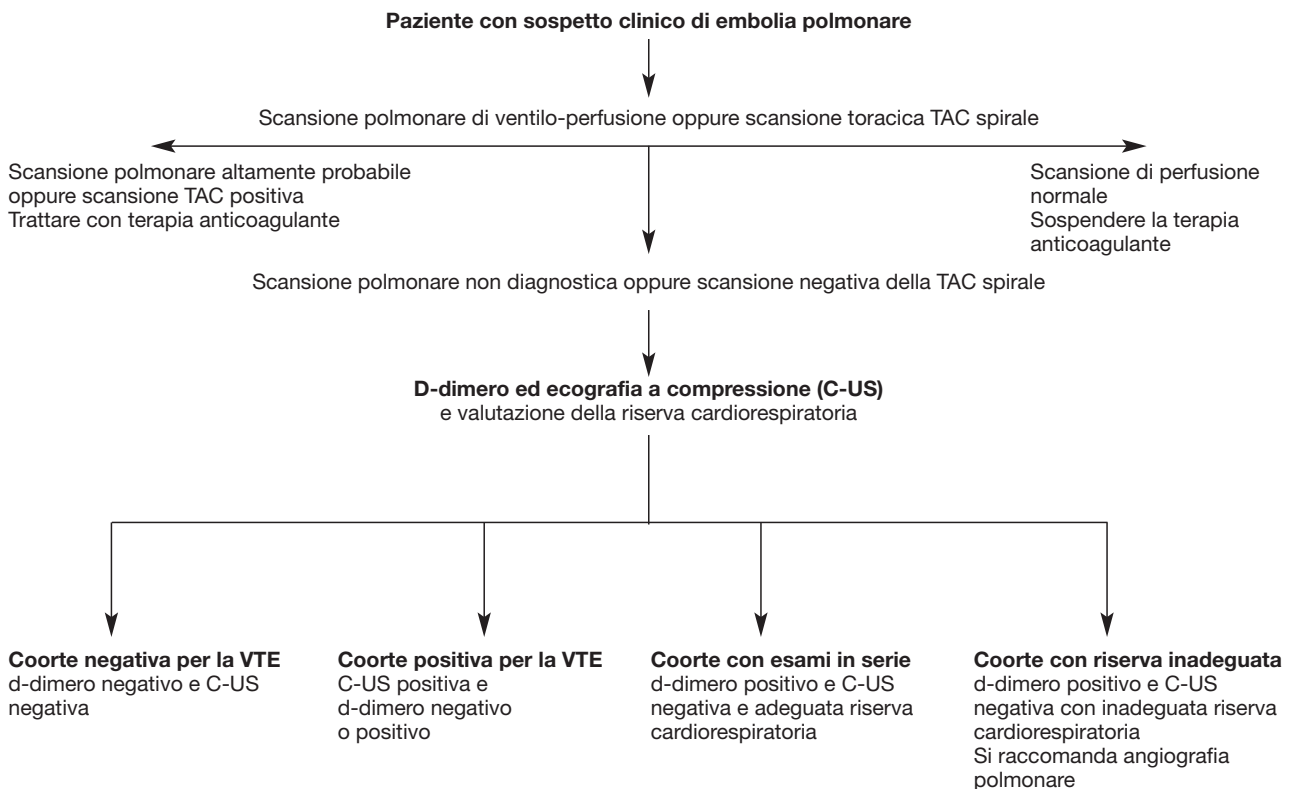


FIGURA 1. Disegno dello studio per la gestione dei pazienti con sospetta embolia polmonare (PE).

stata sospesa o interrotta senza ulteriore test diagnostico obiettivo per la tromboembolia venosa.

Coorte positiva per la VTE

Questi pazienti hanno presentato compressione ad ultrasuoni positiva per trombosi venosa profonda ed hanno ricevuto terapia anticoagulante (indipendentemente dai risultati del d-dimero).

Coorte con esami in serie

I pazienti con risultati positivi per il d-dimero ma con ecografia a compressione negativa hanno avuto una valutazione clinica della riserva cardiorespiratoria. La riserva cardiorespiratoria è stata definita inadeguata se uno o più dei seguenti criteri sono stati riscontrati⁹: 1) edema polmonare, 2) ipotensione, 3) sincope, 4) insufficienza ventricolare destra, 5) tachiaritmia acuta, oppure 6) insufficienza respiratoria grave ($PO_2 < 50$ mmHg oppure $PCO_2 > 45$ mmHg). Quelli con adeguata riserva cardiorespiratoria sono stati sottoposti ad ulteriore test di ecografia a compressione per la trombosi venosa profonda tra il 5° e il 7° e tra il 10° e il 14° giorno. La terapia anticoagulante è stata sospesa se i risultati della compressione ad ultrasuoni sono rimasti negativi.

Coorte con riserva inadeguata

A questi pazienti con risultati positivi per il d-dimero, ecografia a compressione negativa ma riserva cardiorespiratoria inadeguata, è stata suggerita un'angiografia polmonare.

Scansione polmonare di perfusione

La scansione polmonare di perfusione è stata eseguita dopo la quarta iniezione di 6 mCi ^{99m}Tc macroaggregati di albumina usando la camera gamma a doppia testa del General Electric Maxxus (GE Medical Systems; Milwaukee, WI, USA) oppure il Sieman Diacam (Sieman Medical Systems; Iselin, NJ, USA). La scansione polmonare di ventilazione è stata eseguita dopo inalazione di 35 mCi ^{99m}Tc dietilenetriammina acido penta-acetico per aerosol. I criteri per l'interpretazione della scansione polmonare di ventilo-perfusione sono stati quelli definiti dallo studio Indagine Prospettica di Diagnosi dell'Embolia Polmonare.² La TAC spirale è stata eseguita usando uno dei seguenti scanner "multislice": General Electric Ct, Nxi, Ultra-lite speed e Hi-speed Advantage (GE Medical Systems) oppure Picker 6000 TAC spirale (Phillips Medical Systems; Milpitas, CA, USA). Il criterio per un risultato negativo TAC è stata l'assenza di qualsiasi difetto di riempimento intraluminale delle arterie polmonari. L'ecografia a compressione è stata eseguita usando Acuson 128, scanner Acuson Sequoia (Acuson; Mountainview, CA, USA), oppure ATL HDI 5000 (Phillips; Bothell, WA, USA) equipaggiato con un trasduttore lineare 6-MHz. Sia la vena femorale comune che la vena poplitea sono state visualizzate con una scala di grigi come descritto precedentemente^{14,15} e valutate in termini di comprimibilità. I risultati ecografici sono stati classificati come normali se tutti i segmenti venosi visualizzati sono stati comprimibili completamente, e come anomali se è stato identificato un segmento non comprimibile.

RISULTATI

Sono stati studiati 444 pazienti in successione. Di questi 444 pazienti, 22 hanno avuto risultati di scansioni polmonari di ventilo-perfusione altamente pro-

babili, 43 pazienti scansioni polmonari di perfusione normali e 32 pazienti scansioni TAC positive per embolia polmonare. Dei rimanenti 347 pazienti con scansioni polmonari non diagnostiche o scansioni di TAC spirale negative, 222 pazienti sono stati non eleggibili (154 pazienti interni, 53 pazienti esterni e 15 non registrati). Le ragioni per la non eleggibilità sono state le seguenti: precedente tromboembolia venosa (n = 39), recente intervento chirurgico della pelvi (n = 12), incapacità a fornire il proprio consenso informato (n = 41), consenso rifiutato (n = 37), terapia eparinica (n = 10), età < 18 anni (n = 6), incapacità per il follow-up (n = 18), carcerati (n = 3), gravidanze o postpartum (n = 17), decesso prima del consenso (n = 4), catetere venoso posizionato alle estremità inferiori (n = 3), posizionamento di filtro nella vena cava inferiore (n = 1), arruolamento in un altro studio (n = 7), valutazione superate le 24 ore al momento dello screening (n = 12) e non registrati (n = 12).

Sono stati arruolati 125 pazienti (103 pazienti interni e 22 pazienti esterni). Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione reclutata sono riportate in Tabella 1.

Il risultato del d-dimero è stato negativo in 18 su 125 pazienti (14,4%; intervallo di confidenza [IC] del 95%, dall'8,8 al 21,8%). Il risultato del d-dimero è stato negativo in 11 su 103 pazienti interni (10,6%;

Tabella 1—Caratteristiche demografiche e cliniche*

| Caratteristiche | Totale (n = 125) | Pazienti interni (n = 103) | Pazienti esterni (n = 22) |
|---|------------------|----------------------------|---------------------------|
| Sesso maschile | 64 (51) | 59 (57) | 5 (23) |
| Sesso femminile | 61 (49) | 44 (43) | 17 (77) |
| Intervallo di età, anni | 19-90 | 20-90 | 19-83 |
| TAC negativa | 72 (58) | 56 (54) | 16 (73) |
| Scansioni polmonare non diagnostica | 53 (42) | 47 (46) | 6 (27) |
| d-dimero negativo | 18 (14) | 11 (11) | 7 (32) |
| Sintomi d'esordio | | | |
| Dispnea | 106 (85) | 86 (83) | 20 (91) |
| Dolore toracico, pleurítico | 24 (19) | 14 (14) | 10 (45) |
| Dolore toracico, centrale | 8 (6) | 3 (3) | 5 (23) |
| Sincope | 25 (20) | 22 (21) | 3 (14) |
| Emottisi | 17 (14) | 16 (16) | 1 (5) |
| Frequenza respiratoria > 20 atti/minuto | 43 (34) | 37 (36) | 6 (27) |
| Dolorabilità della parete toracica | 13 (10) | 10 (10) | 3 (14) |
| Storia | | | |
| Intervento chirurgico negli ultimi 6 mesi | 22 (18) | 21 (20) | 1 (5) |
| Infarto del miocardio | 23 (18) | 21 (20) | 2 (9) |
| Insufficienza cardiaca congestizia | 38 (30) | 33 (32) | 5 (23) |
| BPCO | 31 (25) | 26 (25) | 5 (23) |
| Neoplasia | 27 (22) | 24 (23) | 3 (14) |

*I dati sono presentati come Numero (%), salvo altrimenti indicato.

IC del 95% dal 5,5 al 18,3%) e in 7 su 22 pazienti esterni (31,8%; IC del 95% dal 13,9 al 54,9%; $p = 0,02$ per confronto con il test esatto di Fisher).

18 pazienti in totale sono stati reclutati nella coorte negativa per la VTE, 11 pazienti nella coorte positiva per la VTE, 46 pazienti nella coorte con esami in serie e 50 pazienti nella coorte con riserva inadeguata. Il risultato del d-dimero è stato positivo in 11 su 11 pazienti (100%; IC del 95% dal 71,5 al 100%) nella coorte positiva per la VTE (sensibilità del 100% per la trombosi venosa profonda riscontrata all'ecografia).

Dei 444 pazienti totali valutati per la partecipazione potenziale allo studio, 22 pazienti hanno presentato scansioni polmonari altamente probabili, 32 pazienti hanno avuto scansioni positive alla TAC spirale ed 11 pazienti scansioni polmonari non diagnostiche oppure scansioni negative di TAC spirale con reperti positivi all'ecografia a compressione degli arti inferiori. Pertanto, la tromboembolia venosa è stata riscontrata in 65 su 444 pazienti (14,6%). Questo rappresenta una stima minima della prevalenza di tromboembolia venosa nella popolazione studiata per il fatto che un reperto TAC negativo può non riuscire ad identificare emboli subsegmentali e non tutti i pazienti con test diagnostici non definitivi sono stati sottoposti ad angiografia polmonare.

DISCUSSIONE

I nostri risultati indicano che la misurazione del d-dimero plasmatico presenta limitata utilità clinica per pazienti interni con sospetto clinico di embolia polmonare e scansioni polmonari non diagnostiche oppure risultati negativi della TAC spirale presso un centro universitario per la salute. La frequenza di un risultato negativo del d-dimero tra tali pazienti interni è stata solamente dell'11% ed è improbabile ($p < 0,025$), in base all'IC del 95%, che sia $> 18\%$. Pertanto, per pazienti interni con scansioni polmonari non diagnostiche oppure con risultati negativi della TAC spirale, il d-dimero plasmatico è di ridotta utilità come test di esclusione per l'embolia polmonare, poiché la maggior parte dei pazienti hanno d-dimero positivo. La misurazione del d-dimero plasmatico non elimina la necessità di ulteriori test obiettivi nella maggior parte dei pazienti con scansioni polmonari non diagnostiche.

La frequenza di un d-dimero plasmatico negativo osservato tra i pazienti interni (11%) contrasta con la frequenza osservata tra i pazienti esterni (32%; $p = 0,02$), il che rappresenta un'importante differenza clinica nell'utilità del dosaggio del d-dimero in queste due popolazioni. La ragione di questa differenza è probabilmente la più alta prevalenza di condizioni

acute o croniche associate alla produzione di fibrina tra i pazienti interni, come la storia di intervento chirurgico recente, infarto del miocardio, oppure neoplasia (Tabella 1). La maggior parte degli studi precedenti sul d-dimero in pazienti con sospetta embolia polmonare hanno ammesso interamente o per la maggior parte pazienti esterni,¹⁶⁻²² oppure non hanno riportato l'insieme di pazienti interni e esterni nella popolazione in studio. La frequenza di un d-dimero negativo tra i nostri pazienti esterni è compatibile con questi studi precedenti.¹⁶⁻²¹ Goldstein e coll.,²³ usando il test del d-dimero SimpliRed (AGEN Biomedical Limited; Brisbane, Australia), ha riportato una frequenza di risultati negativi nel 50% tra i pazienti interni di un centro universitario per la salute; tuttavia, il test SimpliRed ha una sensibilità inferiore all'84%.¹² Inoltre, questi ricercatori hanno utilizzato il d-dimero SimpliRed come test di valutazione di prima linea, che ha dato luogo sia ad un aumento del numero di pazienti studiati per embolia polmonare che ad un aumentato uso di test obiettivi aggiuntivi alla scansione polmonare, all'angiografia polmonare e alla TAC spirale.²³ Miron e coll.²⁴ usando un test rapido ELISA hanno trovato risultati negativi per il d-dimero in solo 2 su 55 pazienti interni (3,6%) con sospetta embolia polmonare, scansioni polmonari non diagnostiche e precedente probabilità clinica intermedia presso un ospedale universitario in Svizzera. Una recente revisione sistematica²² sulle strategie di esclusione dell'embolia polmonare ha riportato "se le strategie diagnostiche studiate possono essere usate per i pazienti interni con gli stessi risultati e frequenza di insuccesso è necessario un ulteriore test". I nostri riscontri con un test sensibile quantitativo automatizzato del d-dimero mostrano importanti differenze nell'utilità clinica tra pazienti interni e pazienti esterni, e sottolineano l'importanza di valutare nuovi approcci diagnostici in entrambe le popolazioni.

Il nostro studio presenta alcune limitazioni. Per primo, è stato condotto in un centro universitario per la salute, e può non essere generalizzabile ad ospedali sul territorio con pazienti interni meno gravemente malati. Secondo, il nostro obiettivo è stato posto su pazienti con un problema diagnostico (cioè quelli con scansioni polmonari non diagnostiche oppure TAC negativa). I nostri riscontri non consentono conclusioni sull'utilità di questo test del d-dimero come test di prima linea per pazienti interni; ulteriori studi sono necessari per valutare l'utilità e la sicurezza dei test del d-dimero con alta sensibilità usati in questo modo per pazienti interni. Una frequenza di risultati negativi per il d-dimero anche del 10% usata in questo contesto può avere ancora significato clinico. Terzo, il nostro studio non è abbastanza ampio per giungere a conclusioni circa la

sicurezza nel sospendere un trattamento anticoagulante in base ai risultati negativi del solo d-dimero valutato mediante Sta-Liatest. Queste limitazioni, tuttavia, non cambiano la conclusione che l'impiego di un test automatizzato del d-dimero con alta sensibilità abbia una ridotta utilità clinica per escludere l'embolia polmonare tra pazienti interni con scansioni polmonari non diagnostiche oppure TAC negativa, presso un centro universitario per la salute.

RINGRAZIAMENTI: Ringraziamo Teresa Beaulieu per l'aiuto nella conduzione di questo protocollo clinico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Silverstein MD, Holt JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-593
- 2 Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED); the PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263:2753-2759
- 3 Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88:819-828
- 4 Miniati M, Prediletto A, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:864-871
- 5 Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85:462-468
- 6 Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:227-232
- 7 Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 88-97
- 8 Turkstra F, Kuijter PM, Van Beek EJ, et al. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126:776-781
- 9 Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A non-invasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 154:289-297
- 10 Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:1044-1049
- 11 van Strijen MJ, de Monye W, Schiereck J, et al. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003; 138:307-314
- 12 Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:1006-1011
- 13 Perrier A, Desmarais S, Miron M, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353:190-195
- 14 Birdwell B, Raskob G, Whitsett T, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:1-7
- 15 Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320:342-345
- 16 De Monye W, Sanson B, Gillavry MR, 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; 165:345-348
- 17 Burkill GJ, Bell JR, Chinn RF, et al. The use of a d-dimer assay in patients undergoing CT pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *Clin Radiol* 2002; 57:41-46
- 18 Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson D, et al. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2001; 115:140-144
- 19 Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, et al. Use of a clinical decision rule in combination with d-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162:1631-1635
- 20 Perrier A, Desmarais S, Goehring C, et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:492-496
- 21 Oger E, Leroyer C, Bressollette L, et al. Evaluation of a new, rapid and quantitative d-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:65-70
- 22 Kruip MJ, Leclercq M, van der Heul, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138:941-951
- 23 Goldstein NM, Kollef MH, Ward S, et al. The impact of the introduction of a rapid d-dimer assay on the diagnostic evaluation of suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2001; 161:567-571
- 24 Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13:1365-1370