

3.10 Diagnostiska strategier

Inledning

Flera studier har rapporterat lovande resultat avseende diagnostik av venös tromboembolism med hjälp av klinisk sannolikhetsbedömning, utgående från poängbaserade diagnostikstöd, vilka presenteras i Kapitel 3.2. Kombination av poängbaserade diagnostikstöd och non-invasiva test har ofta visat hög sensitivitet men låg specificitet. Kanadensiska och schweiziska forskargrupper har tagit fram modeller för värdering av klinisk sannolikhet [10,16,17]. Därefter har en eller flera noninvasiva tester stegvis adderats i en diagnostisk algoritm som testats vid såväl akademiska som icke-akademiska sjukvårdsenheter. Flera olika modeller har presenterats.

De noninvasiva tester som använts mest i diagnostiska strategier är D-dimer, kompressionsultraljud och lungskintigrafi. Även spiral-DT thorax, impedans-pletysmografi, termografi och isotoptest har studerats, men endast i begränsad omfattning. De redovisade studierna är så komplexa och olika i sin design att det inte är meningsfullt att formulera övergripande slutsatser på basen av dem.

Djup ventrombos

Hittills har färre studier publicerats om diagnostik av DVT än av lungemboli. En flebografikontrollerad studie från 1980-talets början fann ett negativt prediktionsvärde (NPV) på 84–85 procent för termografi och poängbaserat diagnostikstöd av jourläkare respektive expert; isotoptest nådde 94 procent [14]. Såväl termografi som isotoptest har i dag mest historiskt intresse.

Wells lanserade 1995 ett poängbaserat diagnostikstöd, som modifierats 1998, se vidare Kapitel 3.2. Med poängbaserat diagnostikstöd och ultra-

ljud fann man initialt 13 procent DVT hos 344 patienter; vid tre månaders uppföljning tillkom ytterligare 0,7 procent (dessa utgjorde 5 procent av DVT-gruppen) [2]. Man konkluderade att beslut om initial terapi utan fara kan avgöras med denna algoritm och att akut bilddiagnostik kan fördröjas 24 timmar.

Förstagångs-DVT kunde uteslutas hos 40 procent av 445 patienter med en kombination av Wells modifierade poängbaserade diagnostikstöd och D-dimer [7]. Bedömt utifrån en tre månaders uppföljning var NPV 99 procent. DVT förelåg endast hos 64 patienter (14 procent), av vilka en hade missats (1,6 procent).

Ytterligare tre studier redovisades nyligen i abstraktform [8,13,15]. Från dessa konkluderas att genom att kombinera D-dimer och ultraljud behövs inte det uppföljande ultraljud som man tidigare hävdat vara nödvändigt. I en av studierna finner man att låg klinisk sannolikhet och negativ D-dimer kan spara in en del initiala ultraljudsundersökningar [15].

Lungemboli

Diagnostiken av lungemboli (LE) baserades länge på klinisk bedömning eller på angiografi av arteria pulmonalis. Pulmonalisangiografien (se Kapitel 3.5) har alltmer ersatts med noninvasiva metoder som lungskintigrafi eller spiral-DT. Vid diagnostik av lungemboli har dessa kombinerats med poängbaserade diagnostikstöd.

I en managementstudie från 1996, med sex månaders uppföljning, fann man att kombinationen av klinisk sannolikhetsbedömning, ultraljud för proximal DVT, D-dimer och lungskintigrafi gav säker LE-diagnostik i 62 procent och något osäker sådan i 13 procent av fallen [10]. I 25 procent behövde man använda pulmonalisangiografi.

En algoritm för lungembolidiagnostik (se Kapitel 3.2) testades prospektivt på 1 239 patienter med suspekt LE [17]. Algoritmen baserades på ett poängbaserat diagnostikstöd (med anamnes, symtom, EKG, lung-röntgen och ultraljud), lungskintigrafi och i tveksamma fall flebografi

och pulmonalisangiografi. Vid tre månaders uppföljning hade endast 0,5 procent lungembolier missats med poängbaserat diagnostikstöd och 0,6 procent med skintigrafien.

I en italiensk studie konstruerades först ett poängbaserat diagnostikstöd för beräkning av klinisk sannolikhet (baserat på symtom, EKG och lung-röntgen) ur en serie om 500 patienter med suspekt LE [9]. Prospektivt testades detta mot skintigrafi eller pulmonalisangiografi i en serie om 250 patienter. Angiografi utnyttjades i 11 procent av fallen då både den kliniska bedömningen och lungskintigrafien var svårtolkade.

I en blandgrupp av suspekt LE och DVT studerades en diagnostisk strategi vars första del (D-dimer och ultraljud) var lika för båda grupperna (Figur 1) medan dess andra del bl a innehöll modeller för bedömning av klinisk sannolikhet för DVT respektive LE [11]. Flebografi utnyttjades i två fall och pulmonalisangiografi i 50 tveksamma fall (hela 66 procent icke-diagnostiska skintigrafier). Strategin gav 94 procent säker, noninvasiv diagnostik.

I högre åldrar tycks specificitet för D-dimer vara lägre medan precisionen av den kliniska sannolikhetsbedömningen tycks vara högre [12]. Vid införande av diagnostik med D-dimer har användningen av lungskintigrafi ökat starkt, liksom antalet LE-diagnoser [6].

Utan bilddiagnostik utslöts LE på basen av klinisk sannolikhetsbedömning och D-dimer hos 52 procent av 930 fall med suspekt LE [18]. Vid tre månaders uppföljning erhöles ett NPV 99,7 procent. Övriga fall genomgick både lungskintigrafi och undersökning med ultraljud varvid det negativa prediktionsvärdet blev 92 procent.

Låg klinisk sannolikhet utifrån ett poängbaserat diagnostikstöd och en negativt D-dimer utslöt initialt VTE hos 47 procent av 760 patienter med suspekt LE och hos dessa patienter var NPV 100 procent efter tre månader [1]. Övriga fall undersöktes också med spiral-DT och ultraljud. Patienter som var negativa i dessa både uppvisade ingen VTE under tre månaders uppföljning (NPV 100 procent).

Sammanfattning

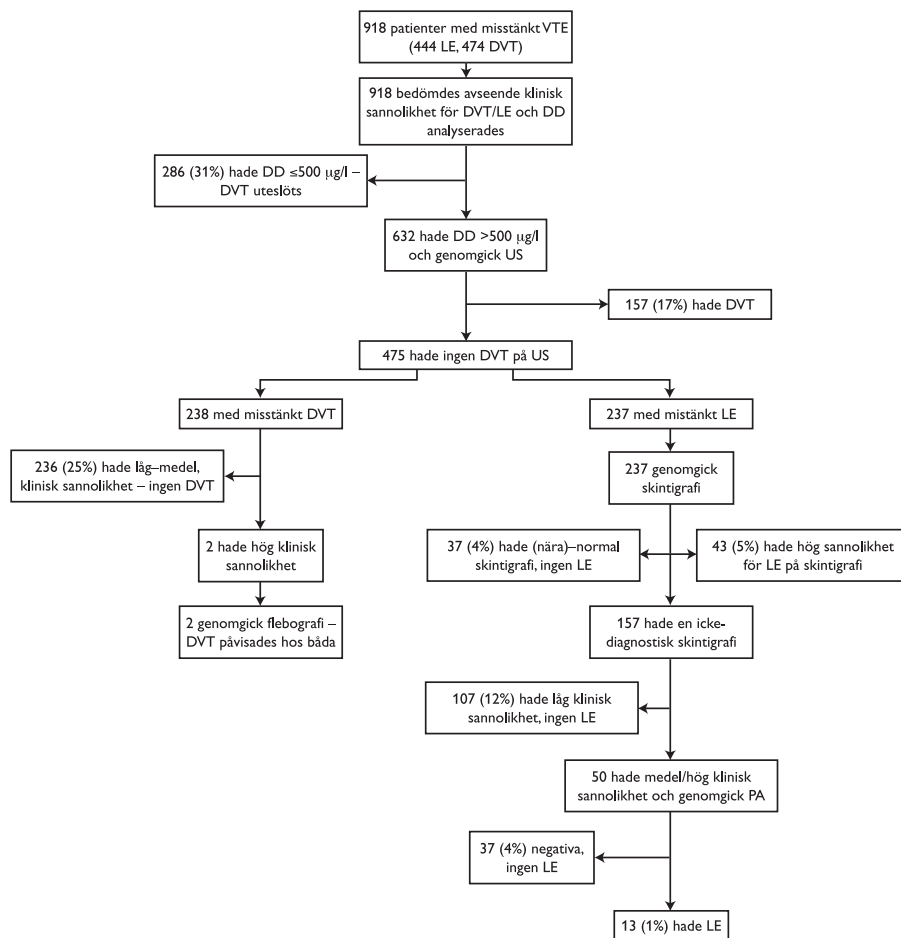
Nya diagnostiska strategier har etablerats efter tillkomst av ny och non-invasiv teknik. Strategierna stärks av den kliniska bedömningen, som nu formaliserats med poängbaserat diagnostikstöd som grund för att gradera sannolikhet för sjukdom före test. Sju sådana modeller är kända, av vilka Wells modifikation från 1997 tycks vara mest använda.

Utvärdering av strategierna har sällan gjorts mot pulmonalisangiografi och flebografi (tidigare bedömda som referensmetoder) utan oftare mot klinisk uppföljning efter tre till (sex) månader samt ibland mot en kombination av ultraljud och lungskintigrafi alternativt DT.

Den kliniska uppföljningen ger information om frekvensen av diagnostiska missar – ett problem som ju gäller alla diagnosmetoder. Uppföljningstiden på tre månader i flertalet studier var sannolikt tillräcklig, men en viss osäkerhet kvarstår på denna punkt.

Prevalensen av DVT och PE varierar starkt i olika studier (12–41 procent). Innan patienten kommer till diagnostik tycks det finnas olika starka ”filter” (t ex patienten själv, anhöriga samt sjuksköterskor och läkare i distrikts- och sjukhusvård).

I jämförelse med äldre diagnostiska metoder är de nyare strategierna ofta påtagligt snabba och orsakar relativt lite smärta. Flera av dem ger ingen eller enbart låg strålbekstrålning till patienten.



Förkortningar

DD = D-dimer

DVT = djup ventrombos

LE = lungemboli

PA = pulmonalisangiografi

Figur 1 Flödesschema för en studie av diagnostiska strategier av venös tromboembolism. Procentsatserna representerar proportionerna av patienter i hela kohorten [11]. Återgiven med tillstånd från Elsevier Science.

Tabell 1 Diagnostiska strategier för djup ventrombos.

Författare, år	Design	Patientpopulation	Komb. metoder, utvärdering
Anderson 1999 [2]	Prospektiv management	Susp DVT (344)	Klin diagnostik + US (inte DD) Endpoint: prox US-DVT + sällan flebo
Bates 2001 [3]	Prospektiv management	Susp "first DVT", (224)	Klin diagn + US + DD Endpoint: DVT prox US-DVT
Ginsberg 1997 [4]	Retrospektiv	Susp DVT kohort (273)	Klin diagnostik + DD/SimpliRed och IPG
Kearon 2001 [7]	Prospektiv management	Susp "first DVT" (445)	Modif Wells klin diagn för PTP, DD/SimpliRed 3 mån uppföljning
Kraaijenhagen 2001 [8]	Prospektiv management "Scenario analysis"	Susp DVT (1 756)	1) Klin diagn + US 2) Klin diagn + DD/SimpliRed 3) US + D-dimer Endpoint: prox US – DVT
Tick 2001 [13]	Prospektiv management	Susp DVT vid 4 icke-akadem. sjh (811)	Modif klin diagn f PTP + US + DD/SimpliRed

DD = D-dimer

DTLA = spiral-DT

IPG = impedanspletysmografi

NPV = negativt prediktionsvärde

PTP = klinisk sannolikhet ("pretest probability")

Score = poängbaserat diagnostikstöd

US = ultraljud

Invasiv el. noninvasiv	Resultat	Kommentar och studiens konklusion
Invasiv + noninvasiv	DVT-frekvens inom 3 mån: låg PTP 3,2% medel PTP 14,3% hög PTP 49,0%	13% DVT; av övriga fick 0,7% DVT inom 3 mån Management säker utan akut bilddiagnos på akuten
Noninvasiv	DVT-frekvens inom 3 mån: DD neg: 2% Låg PTP och DD-neg: 0%	12% DVT totalt Inte US om PTP lågt el. moderat och DD ua "PTP/DD utesluter DVT"
Noninvasiv	Spec 98,5% Låg PTP	
Noninvasiv	DVT uteslöts m låg PTP hos 177/445 (40%) NPV 99,4%	PTP/DD kan utesluta DVT hos många pat med DVT-symtom
Noninvasiv	DVT-frekvens inom 3 mån: DD/US ua: 0,7% PTP låg/US ua 1,5% PTP låg/DD ua: 1,8%	22% DVT totalt Om DD högt men US ua upprepades US "DD + US spar repetat US"
Noninvasiv	DVT-frekvens låg PTP: 11% VTE-frekv inom 3 mån: låg PTP/US ua: 2 % icke-låg PTP, DD och US ua: 0 %	38% DVT (313/811) PTP/US/DD utesluter DVT praktiskt och säkert DD + PTP spar upprepad US

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Design	Patientpopulation	Komb. metoder, utvärdering
Wallin 1983 [14]	Kontrollerad studie med 5 tester hos varje patient Blind jmf	Susp DVT (112)	Klin score (2), isotoptest och termografi Endpoint: flebografi
Wells 2001 [15]	RCT Prospektiv management	Susp DVT (960) 4 sjh, Kanada	Modif Wells klin diagn 1) med DD och 2) utan DD (SimpliRed/IL test) Endpoint: prox US-DVT eller LE

DD = D-dimer

DTLA = spiral-DT

IPG = impedanspletysmografi

NPV = negativt prediktionsvärde

PTP = klinisk sannolikhet ("pretest probability")

Score = poängbaserat diagnostikstöd

US = ultraljud

Invasiv el. noninvasiv	Resultat	Kommentar och studiens konklusion
Invasiv + noninvasiv	Term + expertscore NPV 97%, PPV 41% Termo + jourläk-score NPV: 85%, PPV 40% Isotop: NPV 94%, PPV 47%	35% DVT Termo m Exp-score resp isotoptest acceptabla för screening
Noninvasiv	Kliniskt osannolikt: VTE 6,4% Kliniskt sannolikt: 28% Klin osannolikt + neg DD: 6,5% Kliniskt sannolikt + DD pos: 31% VTE-frekvens inom 3 mån: Med och utan DD: 0,5/0,9%	17% DVT US inte utförd om PTP och DD ua DD spar in US

Tabell 2 Diagnostiska strategier för lungemboli.

Författare, år	Design	Patientpopulation	Komb. metoder, utvärdering
Anderson 2001 [1]	Prospektiv management	Susp LE (760) 3 sjh, Kanada	Klin diagn/PTP, DD Därefter: DTLA, prox US 3 mån uppföljning
Ginsberg 1998 [5]	Retrospektiv	Susp LE (1 177)	Klin diagnostik + D-dimer/SimpliRed
Goldstein 2001 [6]	Randomiserad prospektiv management	Susp LE (470) 4 sjh, USA	DD versus inte DD: 1) antal skint, DTLA, PA; 2) 3-mån VTE, blödn död
Miniati 1999 [9]	Prospektiv management	Susp LE (750)	Klin score, lungskint, EKG och rtg vs PA (om patol skint)
Perrier 1996 [10]	Prospektiv management	Susp LE (308)	Klin diagn, prox US, DD/ELISA, skint och PA 6-mån klin uppföljning
Perrier 1999 [11]	Prospektiv management	Susp VTE (918)	Klin diagn, US, DD/ELISA, lungskint Endpoint: US mm och 3 mån uppföljn

DD = D-dimer

NPV = negativt prediktionsvärde

PTP = klinisk sannolikhet ("pretest probability")

Score = poängbaserat diagnostikstöd

US = ultraljud

PA = pulmonalisangiografi

Invasiv el. noninvasiv	Resultat	Kommentar och studiens konklusion
Noninvasiv Noninvasiv	358 pat m låg PTP och DD: 0 VTE/3 mån 402 pat m neg DT/US: 0 VTE/3 mån. LE 59 + DVT11; 17% VTE	Kombination av neg DT och US ger säker exklusion av LE på akutmottagning
Noninvasiv	Låg PTP 99% NPV medel 88% hög 64%	
Noninvasiv + invasiv	Före DD infördes 135 skint; 94 LE Efter DD infördes 194 skint; 160 LE	Då DD infördes ökad frekvens skint och LE-diagnoser "Dödlighet oförändrad vid 3 mån"
Noninvasiv + invasiv	Score: sens 84%, sp 95% skint svårbed/score high 71% LE; interm t-PA; score låg 1% LE	LE 41% (306/750) Klin score + lungskint: – få PA behövs 11% (81/750)
Noninvasiv + invasiv	skint-LE, 63 Noninv-LE, 17 PA-LE, 22 Ny VTE e. 6 mån: 2	LE initialt 33% (102/308) 62% noninvasiv diagn, säker i uppföljn 6 mån
Noninvasiv + invasiv	Ny VTE efter 3 mån: 1,8 % PA 5%, flebog 1%	Initialt 24% VTE "Strategin är säker, ger 94% noninv diagn"

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare, år	Design	Patientpopulation	Komb. metoder, utvärdering
Righini 2000 [12]	Retrospektiv analys av två studier	Susp LE (1 029)	Klin diagn, prox US, DD/S-R, lungskint PA
Wells 1998 [17]	Prospektiv management	Susp LE (1 239)	Klin diagn, skint, EKG, rtg pulm och US vs US/fleb/PA
Wells 2001 [18]	Prospektiv management	Susp LE (930) 4 sjh, Kanada	Klin diagn/PTP, DD/SR, lungskint, prox US, ev repet. (PA) 3 mån uppföljning

DD = D-dimer

NPV = negativt prediktionsvärde

PTP = klinisk sannolikhet ("pretest probability")

Score = poängbaserat diagnostikstöd

US = ultraljud

PA = pulmonalisangiografi

Invasiv el. noninvasiv	Resultat	Kommentar och studiens konklusion
Noninvasiv + invasiv	DD låg spec; PTP bättre	Testets effektivitet styrs av patientens ålder
Noninvasiv + invasiv	LE-frekv: PTP låg 3%, medel 28%, hög 78% Ny LE efter 3 mån: algoritm 0,5%; skint 0,6%	LE initialt 18% PTP + lungskint ger säker diagnos
Noninvasiv + (invasiv)	LE 86; 86/930=9% LE-exklusion m PTP/DD: 437/847=52% NPV=436/437=99,7% Hela algoritmen: NPV=842/849=99% Missade LE 7/86=8%	PTP/DD ger säker LE-exklusion och minskat behov av bilddiagnostik (Otillräcklig bilddiagnostik tycks orsaka merparten av missarna)

Referenser

1. Anderson DR, Wells PS, Kovacs M, et al. 43 Ann Meeting of ASH, Orlando, Dec 2001.
2. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, et al. Thrombosis in the emergency department: use of a clinical diagnosis model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. *Arch Intern Med* 1999;159: 477-82.
3. Bates SM, Kearon C, Crowther M, et al. XVIII Congr of ISTH, Paris, July 2001.
4. Ginsberg JS, Kearon C, Douketis J, et al. The use of D-dimer testing and impedance plethysmographic examination in patients with clinical indications of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157: 1077-81.
5. 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;129:1006-11.
6. Goldstein NM, Kollef MH, Ward S, Gage BF. The impact of the introduction of a rapid D-dimer assay on the diagnostic evaluation of suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2001;161:567-71.
7. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108-11.
8. Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, et al. XVIII Congr of ISTH, Paris, July 2001.
9. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-71.
10. Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156:531-6.
11. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353: 190-5.
12. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357-61.
13. Tick LW, van Voorthuizen T, Hovens MM, et al. XVIII Congr of ISTH, Paris, July 2001.
14. Wallin L, Albrechtsson U, Fagher B, et al. Thermography in the diagnosis of deep venous thrombosis. A comparison with ⁹⁹Tcm-plasmin test, clinical diagnosis and phlebography. *Acta Med Scand* 1983; 214:15-20.

15. Wells PS, Rodger M, Forgie M, et al. XVIII Congr of ISTH, Paris, July 2001.
16. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:1326-30.
17. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
18. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, 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.