

LUNGEEMBOLI

*Steen Elkjær Husted
Thomas Christiansen
Christian Hassager
Jann Mortensen
Kåre Sander Jensen
Hans Kræmmer Nielsen
Jørn Dalsgaard Nielsen*

Klaringsrapport fra en arbejdsgruppe
nedsat af
Dansk Cardiologisk Selskab
Dansk Thoraxkirurgisk Selskab
Dansk Selskab for Trombose & Hæmostase

Tillæg til Cardiologisk Forum Oktober 2004

Forkortelser

AK	Antikoagulation
APA	Antiphospholipidantistoffer
APTT	Aktiveret partiel tromboplastintid
BNP	Brain natriuretic peptide
CT	Computerassisteret tomografi
DCS	Dansk Cardiologisk Selskab
DSA	Digital subtraktionsangiografi
DSTH	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
DTPA	Diethylen-triamin-penta-acetat
DTS	Dansk Thoraxkirurgisk Selskab
DVT	Dyb venøs trombose
EIA	Enzyme immuno assay
EKG	Elektrokardiogram
ELISA	Enzyme-linked immuno-sorbant assay
INR	International normaliseret ratio
IPG	Impedanspletysmografi
IVCF	Inferior vena cava filter
KTPH	Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension
LE	Lungeemboli
LV	Venstre ventrikel
LMH	Lavmolekylært heparin
MR	Magnetisk resonans
NPV	Negativ prædiktiv værdi
NYHA	New York Heart Association
PIOPED	Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator
RA	Højre atrium
RV	Højre ventrikel
SK	Streptokinase
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
t-PA	Tissue plasminogen activator
TTE	Transthorakal ekkokardiografi
TEE	Transoesophageal ekkokardiografi
UFH	Ufraktioneret heparin
UK	Urokinase
VTE	Venøs tromboemboli

Indholdsfortegnelse

	Side
Indledning	4
Visitation	5
Epidemiologi	5
Disponerende faktorer	6
Diagnose	8
<i>Indledende undersøgelser</i>	
Den kliniske diagnose	9
D-dimer	10
<i>Billeddiagnostiske metoder</i>	
Røntgen af thorax	11
Ekkokardiografi	11
Lungescintigrafi	13
Påvisning af DVT	17
Spiral CT angiografi	18
Pulmonal angiografi	20
<i>Flowskema</i>	21
Behandling	22
<i>Medicinsk behandling</i>	
Antikoagulationsbehandling ved akut lungeemboli	22
Trombolysebehandling ved akut lungeemboli	26
<i>Kirurgisk behandling</i>	
Embolektomi ved akut lungeemboli	29
Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension	29
Vena cava filtre	30
Lungeemboli under graviditet og i puerperiet	30
Prognose	31
Litteratur	32

Indledning

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS), Dansk Thoraxkirurgisk Selskab (DTS) og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) nedsatte i foråret 2003 en arbejdsgruppe med det formål at revidere den foreliggende konsensusrapport om lungeemboli (1997).

Arbejdsgruppen har haft følgende sammensætning:

Ledende overlæge, dr. med. Steen E. Husted (formand)
Medicinsk-kardiologisk afdeling A
Århus Amtssygehus

Overlæge, dr. med. Kåre Sander Jensen
Thoraxkirurgisk afdeling RT 2152
Rigshospitalet

Overlæge Thomas Christiansen
Radiologisk afdeling
Århus Amtssygehus

Overlæge Hans Kræmmer Nielsen
Trombosecentret
Brædstrup Sygehus

Overlæge Jørn Dalsgaard Nielsen
Trombosecentret
Amtssygehuset i Gentofte

Overlæge, dr. med. Christian Hassager
Hjertemedicinsk Klinik B, Hjertecentret
H:S Rigshospitalet

Overlæge, dr. med. Jann Mortensen
Afdeling for klinisk fysiologi og nuklearmedicin 4011
H:S Rigshospitalet

For 7-8 er siden blev der i et samarbejde mellem DCS og DTS udarbejdet en lungeemboli konsensusrapport, som nu på flere områder må anses for at være forældet. I august 2000 blev der af en arbejdsgruppe nedsat af European Society of Cardiology publiceret en guideline vedrørende diagnostik og behandling af lungeemboli (1). Denne guideline har tjent som en inspirationskilde for udarbejdelsen af en ny dansk konsensusrapport på området.

På det diagnostiske område har især anvendelse af kliniske scoresystemer, analyse af D-dimer samt billeddiagnostiske undersøgelsesmetoder som spiral CT-scanning været testet i større undersøgelser, der har givet betydningsfulde resultater.

Både for behandlingen af lungeemboli i den akutte fase og for sekundær antikoagulationsprofylakse har ikke blot en større viden inden for trombofiliområdet, men også en række større velgennemførte kliniske studier med forskellige behandlingsregimer været medvirkende til en etablering af forbedrede behandlingsforløb.

For den akutte behandling findes nu flere data om trombolyse og om nye antitrombotiske stoffer som lavmolekylært heparin, pentasakkarider og direkte trombinhæmmere, der kan gøre den initiale antikoagulationsbehandling mere smidig og patientvenlig.

Intensitet og varighed af den sekundære antikoagulationsprofylakse kan nu baseres på en række randomiserede kliniske studier. På vej ind på markedet er nu også nye behandlingsregimer med lægemidler, der i modsætning til vitamin-K antagonister, ikke kræver laboratoriemæssig kontrol af koagulationshæmningen.

Som i sidste lungeemboli konsensusrapport er udeladt omtale af tromboseprofylakse til medicinske og kirurgiske patienter, ligesom behandlingsmetoder af mere eksperimentel karakter ikke omtales.

Arbejdsgruppen har kunnet konstatere en stigende publikationsfrekvens på området og forventer mange væsentlige videnskabelige bidrag inden for en kortere årrække.

Visitation

Lungeemboli (LE) har en høj letalitet, der over 3 måneder nærmer sig 20%, hvoraf halvdelen dør i hospitaliseringsperioden. Korrekt diagnose og behandling kan reducere letaliteten, og det er derfor essentielt for prognosen, at en hurtig diagnostik og behandling, hvor en risikovurdering er af central betydning, kan iværksættes. I konsensusrapporten er opstillet en algoritme for diagnostisk udredning af mistænkt LE og implementering må afhænge af lokal tilgængelighed for og erfaring med de forskellige metoder. I risikovurderingen af patienten med LE og dermed også ved stillingtagen til indikation for trombolyse og/eller embolektomi er den ekkokardiografiske undersøgelse nødvendig. Endnu er biokemiske metoder som troponiner og "brain natriuretic peptide" (BNP) ikke taget i klinisk anvendelse som mulig alternativ til ekkokardiografien.

I tilfælde af LE med ustabil hæmodynamik eller tilfælde, hvor der påvises central LE, vil en indlæggelse/overflyttelse til koronarafsnit være indiceret. Fastlæggelse af indikation for og håndtering af trombolysbehandling kan foregå her. Der behøver ikke være tale om et hjertecenter med thoraxkirurgisk opbakning, idet der kun undtagelsesvis vil være behov for embolektomi, og trombolysbehandling kan også i disse tilfælde have en hæmodynamisk stabiliserende effekt.

LE patienter med stabil hæmodynamik og uden højre ventrikelbelastning vil kunne behandles med antikoagulantia på medicinske afdelinger med særlig interesse herfor, idet den ekkokardiografiske undersøgelse kan udføres på konsulentbasis.

Hos patienter med højre ventrikelbelastning vil der være behov for opfølgende ekkokardiografisk kontrolundersøgelse, og ved udvikling af kronisk tromboembolisk hypertension bør patienten henvises til hjertecentre, hvor tilstanden kan vurderes interventionelt, og hvor en eventuel kirurgisk behandling om nødvendigt kan gennemføres.

Epidemiologi

Det er vanskeligt at opnå et sikkert skøn over forekomsten af lungeemboli (LE), da incidensen *in vivo* ofte underestimeres på grund af manglende eller ukarakteristiske symptomer og *post mortem* muligvis overvurderes, da LE kan optræde som agonalt fænomen. Hyppigheden af LE ved autopsi er 12-15% og autopsistudier tyder på, at over 70% af større lungeembolier overses præmortelt (2).

DVT i benenes eller bækkenets vener er langt den almindeligste årsag til LE, og DVT kan påvises hos de fleste patienter med LE, selv om kun 10-15% af patienterne har symptomer på herpå (1). Hos patienter, der indlægges med symptomgivende DVT, kan LE påvises i omkring halvdelen af tilfældene, men kun 5% af patienterne har symptomer på LE (3). Da DVT og LE således er nært forbundne sygdomme med fælles ætiologi og risikofaktorer, betragtes de epidemiologisk ofte samlet under begrebet venøs tromboembolisk sygdom (VTE). De fleste epidemiologiske undersøgelser af VTE er udført i USA, hvor man i begyndelsen af 1970'erne skønnede, at der var ca 630.000 tilfælde af symptomatisk LE årligt. I 1987 rapporterede National Center for Health Statistics, at incidens og mortalitet af LE i USA i årene 1970-1985 faldt i løbet af perioden (4). Faldet er antageligt et resultat af

stigende anvendelse af tromboseprofylakse ved kirurgi, men ændringer i diagnostiske metoder og diagnosekoder i løbet af perioden vanskeliggør evaluering af resultaterne.

I nyere amerikanske og europæiske undersøgelser angives incidensen af VTE at være ca. 100 per 100.000 indbyggere per år (5-7). LE optræder lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder (♂/♀: 1,2) og incidensen stiger eksponentielt med alderen svarende til en ca. en fordobling af hyppigheden for hver 10 leveår. Recidiver er hyppige og årsag til 2/3 af indlæggelserne.

Disponerende Faktorer

Tilstande med abnorm hæmostaseaktivitet og/eller nedsat venøst flow disponerer til VTE. Disse tilstande fremgår af **figur 1**.

Tilstande med vaskulær skade og øget hæmostaseaktivering			
Hyperhomocysteinæmi			
Paroksysmal nocturnal hæmoglobinuri			
Øget prokoagulant kapacitet eller nedsat antikoagulant kapacitet	Antifosfolipidantistoffer	Høj alder	
	Perivenøs inflammation	Kirurgi / Traume	
	Inflammatorisk tarmsygd	Svær infektion	
	Nefrotisk syndrom	Partus og puerperium	Intravenøse katetre
	Antitrombinmangel	Graviditet	Immobilisering (sengeleje, bandagering, pareser, lange rejser)
	Protein C mangel	Højt fibrinogen	Venøs obstruktion (tumor, Baker's cyste, vena cava atresi)
	Protein S mangel	Maligne sygdomme	Venøs insufficiens
	Faktor V G1691A (Leiden)	Myeloproliferativ sygdom	Varicer
	Protrombin G20210A		Adipositas
	Høj faktor VIII eller IX		Hjerteinsufficiens
Dysfibrinogenæmi		Dehydrering	
Blodtype non-O		Tidligere VTE	
		Nedsat venøst flow eller øget blodviskositet	

Figur 1.

De disponerende faktorer er ledsaget af vidt forskellig risiko for VTE og ofte synergistisk virkende. I de senere år har man forsøgt at skaffe sig mål for betydningen af tilstedeværelse af forskellige risikofaktorer. **Figur 2** viser et skøn over den relative risiko for VTE ved en række tilstande. Det fremgår heraf, at risikoen for VTE ved heterozygot faktor V Leiden er 6-7 gange højere end normalt, dvs. svarende til risikoen hos en 20-30 år ældre person med normal faktor V (8). Ved stillingtagen til eventuel varig tromboseprofylakse skal den skønnede risiko for VTE sammenholdes med risikoen for komplikationer ved profylaksen. Ved behandling med vitamin K-antagonister (INR 2,0-3,0) skønnes den årlige risiko for større non-letale og letale blødningskomplikationer at være henholdsvis 2% og 0,8% (9). Varig oral AK-behandling bør kun gives, hvis risikoen for henholdsvis non-letal VTE og letal VTE skønnes at være højere. Dette vil i reglen kun være tilfældet hos patienter, som allerede har haft mindst et tilfælde af VTE.

Relativ risiko (RR) for venøs tromboembolisk sygdom (VTE)

RR	Antitrombinmangel (serpindeldefekt)
64	Alder: 80 år Faktor V Leiden, homozygot
32	Alder: 70 år
16	Protein C mangel Protein S mangel Alder: 60 år
8	Alder: 50 år
4	Faktor V Leiden, heterozygot Graviditet og puerperium Lupusantikoagulans Alder: 40 år Tidligere VTE Protrombin G20210A, heterozygot 1. og 3. generations antikonceptiva Øget faktor VIII, IX, XI, VII eller II
2	Alder: 30 år Malign sygdom 2. generations antikonceptiva og HRT
1	Ung mand Ung kvinde

Fig. 2

Postoperativ VTE

Ved almen kirurgi uden profylakse er gennemsnitlige risiko for DVT ca 30%, for ikke-letal scintigrafisk påvist LE ca 20% og for letal LE ½-1% (10). Hyppigheden af VTE varierer dog betydeligt og afhænger blandt andet af sygdommens og indgrebets art. Ved ortopædkirurgi er risikoen højere. Hyppigheden af letal LE er ved elektiv hoftekirurgi omkring 2% og ved hoftefrakturkirurgi 5-7%, når der ikke anvendes profylakse. Med heparinprofylakse kan risikoen for VTE reduceres 50-90%, og risikoen kan yderligere reduceres ved samtidig anvendelse af støttestrømper med graderet kompression eller intermitterende pneumatisk kompression af underekstremiteterne. Risikoen for letal postoperativ LE synes at være højest 3-7 dage efter operationen (11).

Graviditet

LE forekommer ved ca 1 af 2000 graviditeter. LE er ansvarlig for ca 14% af alle dødsfald blandt gravide og fødende kvinder, svarende til ca 2 dødsfald per 100.000 fødsler (12). Isoleret forekomst af heterozygot faktor V Leiden eller protrombinmutation (G20210A) er ledsaget af en 5-6 gange øget risiko for VTE, men ved samtidig forekomst af mutationerne er risikoen 84 gange øget, og den absolutte risiko bliver da omkring 5% (13). Risikoen for VTE er højest tidligt i puerperiet, specielt efter sectio. Gravide med nylig VTE eller kendt trombofili bør derfor have tromboseprofylakse i mindst 6 uger post partum.

Hormonbehandling

Orale antikonceptiva øger risikoen for VTE 2-4 gange, mest hos brugere af tabletter med mere end 50 µg østrogen (14). Tredje generations antikonceptiva med progestonerne desogestrel og gestoden øger risikoen for VTE mere end de lavøstrogene 2. generations antikonceptiva (15). Østrogensubstitution til postmenopausale kvinder fordobler risikoen for VTE. Dette synes dog ikke at være tilfældet, hvis østrogen administreres transdermalt (16).

Maligne sygdomme

Maligne sygdomme kan være ledsaget af øget risiko for VTE og anden tromboembolisk sygdom. Der findes

talrige kasuistiske meddelelser om svære, migrerende og recidiverende tromboemboliske tilfælde hos patienter med visse maligne tumorer, specielt i lunger, ventrikel, pankreas og colon. Det drejer sig hyppigt om tumorer, der producerer prokoagulante proteinaser. Større undersøgelser tyder dog på, at maligne sygdomme generelt kun øger risikoen for VTE til omkring det dobbelte af risikoen hos jævnaldrende (17).

Trombofili

De hyppigst forekommende kongenitte VTE-disponerende hæmostaseforstyrrelser er faktor V Leiden (20% af VTE-patienter), protrombin G20210A (6%), protein C-mangel (3%), protein S-mangel (2%), antitrombinmangel (1%). Kongenit eller erhvervet faktor VIII >150% ses hos 25% og hyperhomocysteinæmi (>18,5 µmol/l) hos 10% (18).

Antifosfolipidantistoffer (APA) er en gruppe immunglobuliner, som binder fosfolipid og har karakter af autoantistoffer. APA ses ved autoimmune, infektiøse og maligne sygdomme og kan også optræde hos tilsyneladende raske personer. Visse APA reagerer med cardiolipin (anticardiolipin IgG og IgM), andre medfører forlængede koagulationstider (lupusinhibitor). Forekomst af lupusinhibitor og/eller anticardiolipin IgG er forbundet med øget tromboiserisiko, formodenlig svarende til en relativ risiko på 2-5 (19).

Diagnose

LE er en potentielt livstruende tilstand, hvor skønsmæssigt 10% dør inden for 1 time (20). Patienter, som ikke dør akut, har ofte uspecifikke symptomer, hvilket kan vanskeliggøre og forsinke diagnosticering af sygdommen. Symptomer kan mangle eller bestå i uforklaret feber eller hjertebanken, men ved symptomgivende LE vil flertallet dog frembyde tegn på respiratorisk og eventuelt tillige cirkulatorisk dysfunktion. Ved ankomsten tages derfor typisk EKG, arteriepunktur og røntgenbillede af thorax. Man finder undertiden højrebekæmpelse i EKG, lav pO₂ og pCO₂, og infiltrat, atelektase, højstående diafragma eller andre radiologiske forandringer, men ofte giver disse undersøgelser dog normale resultater. Undersøgelserne har først og fremmest differentialdiagnostisk værdi. Selv om symptomerne på LE tit er ukarakteristiske er det alligevel vigtigt, at der ved journaloptagelsen indhentes detaljerede anamnesticke oplysninger, da disse oplysninger kan bruges til et indledende skøn over sandsynligheden for LE. Bedømmelse af sandsynligheden for LE kan ske empirisk eller ved brug af et klinisk scoringssystem.

D-dimer, som er et nedbrydningsprodukt af krydsbundet fibrin, vil typisk være forhøjet ved LE, men testen har lav positiv prædiktiv værdi. Ved lav klinisk sandsynlighed for LE kan normal D-dimer bruges til at udelukke diagnosen.

Ved modtagelse af kredsløbspåvirkede patienter, som mistænkes for LE, *bør der udføres akut ekkokardiografi*. Undersøgelsen fører sjældent til direkte påvisning af LE, men de ekkokardiografiske fund kan afsløre adskillige differentialdiagnoser eller understøtte LE-diagnosen og bruges til risikostratificering af patienter med LE.

Lungescintigrafi har i en årrække været standardmetoden til påvisning af LE. Undersøgelsen kan dog i ganske mange tilfælde hverken be- eller afkræfte mistanken om LE med tilstrækkelig høj sikkerhed. I disse tilfælde må man supplere med SPECT eller tage andre metoder i anvendelse for at afgøre diagnosen.

Spiral CT-scanning er en forholdsvis ny undersøgelse, som har vist sig velegnet påvisning af lungeembolier. Med fremkomsten af multi-slice CT-scannere er det blevet muligt at påvise perifere embolier, mens ældre single-slice og dual-slice CT-scannere kun er egnet til påvisning af embolier i større lungearterier.

Den endelige diagnose vil typisk være baseret på et samlet vurdering af kliniske fund, biokemiske analyser og billeddiagnostiske undersøgelser.

Blandt de billeddiagnostiske metoder har *pulmonal angiografi* den højeste positive prædiktive værdi, men da denne er en invasiv undersøgelse med en højere komplikationsrate end de non-invasive metoder, bør undersøgelsen kun udføres, hvis resultatet kan få væsentlig terapeutisk betydning, fx ved stillingtagen til embolektomi.

Hvis LE-diagnosen ikke kan stilles sikkert med tilgængelige billeddiagnostiske metoder til vurdering af lungekredsløbet, kan flebografi af benene bruges til at afgøre, om patienten bør sættes i antitrombotisk behandling. Ultralydundersøgelse med kompressionstest er ikke tilstrækkelig til at udelukke LE.

I det følgende gives en beskrivelse af de almindeligst anvendte undersøgelsesmetoder ved mistanke om LE.

Den kliniske diagnose af lungeemboli

Symptomerne afhænger af lungeemboliernes størrelse og antal samt eventuelle tidligere og aktuelle pulmonale og kardiovaskulære sygdomme.

● *Massiv LE* bruges som betegnelse for tilfælde, hvor obstruktion af store lungearterier medfører shock og/eller hypotension (blodtryk <90 mm Hg eller blodtryksfald >40 mm Hg i mere end 15 minutter, hvor dette ikke skyldes nyopstået arytmi, hypovolæmi eller sepsis).

● *Submassiv LE* betegner tilfælde, hvor der er mindre eller intet blodtryksfald, men hvor der ekkokardiografisk kan påvises højre ventrikel hypokinesi.

Massiv og submassiv LE er typisk ledsaget af pludseligt indsættende dyspnø, som objektivt viser sig ved takypnø og eventuelt ved hvæsende respiration, hvis patienten har obstruktiv lungesygdom.

Nogle patienter klager over retrosternale smerter, som antagelig skyldes myokardieiskæmi udløst af LE.

● *Non-massiv LE* anvendes som betegnelse for tilfælde, hvor der ikke er ovenfor beskrevne kredsløbspåvirkning. Ved non-massiv LE er dyspnøklagerne mindre udtalte, men til gengæld er der hyppigere forekomst pleurale smerter, som skyldes dannelse af lungeinfarkter.

Tabel 1 giver en oversigt over de almindeligste kliniske symptomer og objektive tegn på LE. De kliniske fund er hverken særligt sensitive eller specifikke for LE, men kan dog, hvis de sammenholdes med anamnestiske oplysninger om eventuelle tidligere tilfælde af VTE, påvist malign sygdom og/eller nylig immobilisation anvendes til at give et skøn over sandsynligheden for LE.

Symptomer og objektive tegn hos patienter mistænkt for LE (ref.: 21, 22)

	LE (n = 219)	Ingen LE (n = 546)
Symptomer		
Dyspnø	80%	59%
Pleurale smerter	52%	43%
Retrosternale smerter	12%	8%
Hoste	20%	25%
Hæmoptyse	11%	7%
Synkope	19%	11%
Objektive tegn		
Takypnø (≥ 20 /min)	70%	68%
Takykardi (> 100 /min)	26%	23%
Tegn på DVT	15%	10%
Feber ($> 38,5^\circ\text{C}$)	7%	17%
Cyanose	11%	9%

Tabel 1.

Lungeemboli-score a.m. Wells	Point
Symptomer på DVT (hævelse, ømhed sv. t. de dybe veneers forløb)	3,0
Lungeemboli er mere sandsynlig end alternativ diagnose	3,0
Puls > 100 per minut	1,5
Nylig kirurgi (<12 uger) eller immobilisation >3 dage de sidste 4 uger	1,5
Tidligere DVT eller lungeemboli	1,5
Hæmoptyse	1,0
Aktiv cancer (behandling herfor inden for de sidste 6 måneder)	1,0
Lungeemboli-score (sum af point)	<input type="text"/>

LE-score	Risiko	Hyppighed af LE
<2 point	Lav	3 %
2-6 point	Moderat	28 %
>6 point	Høj	78 %

Tabel 2.

Wells et al. præsenterede i 1998 en algoritme (**tabel 2**) til vurdering af sandsynligheden for LE ud fra kliniske data (23). Scoringssystemet er siden blevet valideret og brugt af andre (24-26). *Ved brug af algoritmen skal man tage stilling til, om LE forklarer patientens symptomer bedre end nogen anden diagnose, og om der er tegn på DVT.* Forekomst af takykardi og hæmoptyse understøtter diagnosen og giver point. Yderligere point ved tilstedeværelse af øget risiko i form af cancer, nylig kirurgi og immobilisation. En række andre scoringssystemer har været foreslået, men de fleste er mere komplekse og medinddrager resultater af forskellige undersøgelser uden at dette øger algoritmernes prædiktive værdi.

D-dimer

Udvikling af VTE er forbundet med intravaskulær dannelse og nedbrydning af fibrin. Ved nedbrydning af tromber og embolier dannes D-dimer som specifikt nedbrydningsprodukt af krydsbundet fibrin. D-dimer kan påvises med forskellige analysemetoder: enzym-immunmetoder (ELISA/EIA), immunofiltrationsmetoder (D-dimer fanges i antistofcoatet filter og farves med antistof-guld-konjugat) og agglutinationstests (agglutination af antistofcoatede latexpartikler eller erythrocytter). Det har vist sig *vanskeligt at standardisere bestemmelse af D-dimer*, bl. a. fordi producenterne anvender forskellige antistoffer med forskellig følsomhed og specificitet for D-dimer og mere højmolekylære nedbrydningsprodukter af fibrin. Metoderne har derfor væsentligt forskellige referenceintervaller (27). Forhøjede værdier ses hyppigt ved tromboemboliske sygdomme, men kan også ses ved fx traumer og maligne sygdomme. Forhøjet D-dimer er således et ret uspecifikt fund, og analysen anvendes derfor alene til at *udelukke* LE, idet lav plasmakoncentration af D-dimer er ensbetydende med ringe sandsynlighed for LE.

Den negative prædiktive værdi (NPV) af en normal D-dimer hos en patient mistænkt for LE afhænger af det valgte analysekit og prævalens af LE i den undersøgte population. *Ved en prævalens på op til omkring 30% vil det med nogle analysekit være muligt at opnå en NPV >95%.* Hvis D-dimeranalysen kombineres med et klinisk scoringssystem til sikring af en passende lav prævalens af LE hos de undersøgte patienter, kan metoden således være et nyttigt værktøj til udelukkelse af LE (28-30).

Røntgen af thorax

Ved mistanke om LE er røntgen af thorax en standardundersøgelse. Undersøgelsen, der om muligt foretages i 2 projektioner, vil kunne udelukke andre konkurrerende lidelser såsom pneumothorax, costafrakture, pleuralidelser etc. og er et supplement til den efterfølgende lungescintigrafi.

Ved LE kan der ses følgende røntgenologiske forandringer:

Dilatation og øget densitet af den descenderende gren af aa. pulm., elevation af diaphragma, atelektaser oftest lige over diaphragma, lokaliseret kartomhed (Westermarks tegn), lungeinfiltrater og som hyppigste fund en mindre, unilateral pleuraeffusion.

- Ved LE er der ingen specifikke forandringer på røntgen af thorax.
- Røntgen af thorax er ofte(st) normalt ved LE.

Ekkokardiografi

Transtorakal ekkokardiografi (TTE) anbefales ikke som isoleret primær diagnostisk rutineundersøgelse hos alle patienter med klinisk mistanke om lungeemboli. Det er imidlertid en meget enkel, hurtig, billig og værdifuld metode til adskillige differentialdiagnoser ved fx akut dyspnø, uforklarede brystmerter eller cirkulatorisk kollaps – dvs. tilstande hvor lungeemboli overvejes – og ekkokardiografi bør derfor naturligvis udføres hurtigst muligt hos sådanne patienter. Herudover kan de ekkokardiografiske fund ofte bruges som støtte til diagnosen lungeemboli. *Endelig er TTE velegnet til hurtig risikostratificering af patienter med lungeemboli.* Transøsofageal ekkokardiografi (TEE) kan supplere TTE med direkte påvisning af trombemasser hos udvalgte patienter.

TTE som diagnostisk hjælpemiddel ved mistanke om lungeemboli

Ved TTE ses selve trombemasserne sjældent; det er påvirkningen af specielt højre hjertehalvdel der registreres. Andelen af lungekredsløbet, der skal være blokeret før det kan registreres ved TTE varierer, men angives i gennemsnit til ca. 1/3 (31). Nogle undersøgelser, der overvejende har inkluderet patienter med massive eller submassive lungeembolier, har beskrevet at sensitivitet og specificitet af TTE vedrørende diagnosen lungeemboli på over 80% (32-34). Imidlertid har undersøgelser, der konsekutivt har screenet patienter med klinisk mistanke om lungeemboli med TTE, samstemmende fundet en sensitivitet på kun ca. 50% og en specificitet på ca. 90% (35-37).

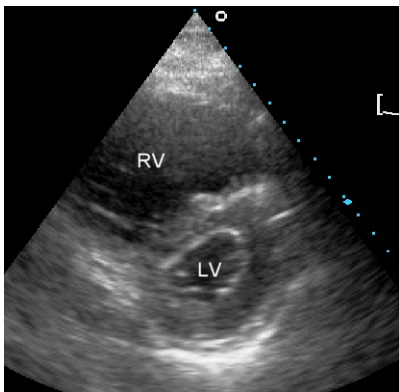
TTE tegn på lungeemboli angives ofte kvalitativt i litteraturen. De vigtigste er:

- Abnorm bevægelse af septum interventrikulære. Foreslås vurderet i et parasternal tværsnit mellem basis og papilærmusklene. Specielt i diastole ses septum trykket ind mod LV. Septum bliver herved afladet og LV fremstår klassisk D-formet i tværsnit (se **figur 3**). Dette er et relativt specifikt tegn på hæmodynamisk betydende lungeemboli.
- Dilatation af højre ventrikel (RV). Foreslås vurderet som større RV end LV i et apikalt 4-kammer billede og/eller RV over 30 mm målt i et korrekt parasternalt længdesnit (ofte vanskeligt at opnå).
- Hypokinesi af højre ventrikels frie væg. Foreslås vurderet kvalitativt i et apikalt 4-kammer snit. Et studie (38) har beskrevet, at det specielt er den midterste del af RV's frie væg, der er hypokinetisk.
- Øget pulmonal tryk. Foreslås vurderet ud fra Doppler undersøgelse af trikuspidalinsufficiens. Kan ikke anvendes isoleret, men en trikuspidalgradient på 25 – 60 mmHg støtter lungeemboli diagnosen ved samtidig forekomst af et af ovenstående fund. En trikuspidal gradient over 60 mmHg ses kun ved forudgående pulmonal hypertension. Det skal også præciseres, at akut massiv lungeemboli sagtens kan medføre højre ventrikel svigt uden forhøjelse af pulmonaltrykket.
- Ophævet inspiratorisk kollaps af vena cava. Foreslås vurderet subxiphoidalt som mindre end 40% reduktion af vena cava's diameter ved dyb inspiration. Kan ikke anvendes isoleret, men er sensitivt for bedring af tilstanden under behandling.

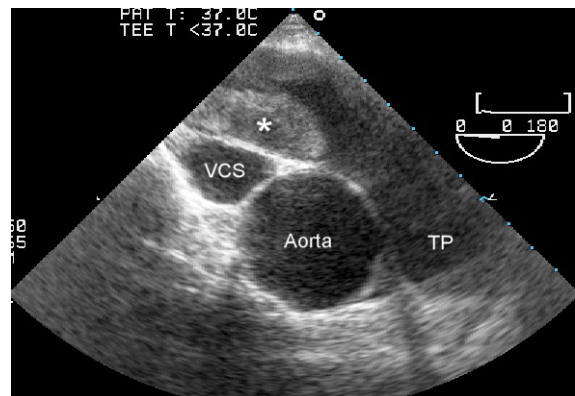
TTE kan altså ikke anvendes som eneste diagnostiske hjælpemiddel ved enhver mistanke om lungeemboli, men det skal understreges, at hæmodynamisk betydende lungeemboli er meget usandsynlig hvis TTE er normal.

TEE som diagnostisk hjælpemiddel ved mistanke om lungeemboli

TEE er generelt et værdifuldt supplement til TTE hos patienter med dårligt indblik. Herudover kan trunkus pulmonale og første stykke af a. pulmonalis dxt. tydeligt visualiseres hos de fleste patienter. TEE kan derfor direkte visualisere eventuelle tromboembolier i disse kar (se **figur 4**). A. pulmonalis sin. kan sjældent visualiseres tilstrækkeligt p.g.a skygge fra dens tætte relation til venstre hovedbronchus. Ved submassiv lungeemboli, hvor der er påvirkning af RV ved TTE, kan lungeembolidiagnosen bekræftes ved direkte påvisning af proximale trombemasser hos over halvdelen af patienterne. Et nyligt studie af konsekutive patienter med mistænkt lungeemboli og påvirkning af RV ved TTE viste en sensitivitet af TEE på 80% og en specificitet på næsten 100% for diagnosen lungeemboli (39). Sensitiviteten af TEE hos patienter med mistænkt lungeemboli uden påvirkning af RV ved TTE er formentlig ringe.



Figur 3
Transtorakal ekkokardiografi med såkaldt SAX snit ved større lungeemboli. RV = højre ventrikel. LV = Venstre ventrikel. Bemærk at septum interventrikulære er trykket fladt, således at venstre ventrikel fremtræder som et stort "D".



Figur 4
Transøsofagal ekkokardiografi ved større lungeemboli. VCS = Vena Cava Superior, Aorta = Aorta Ascendens, TP = Trunkus Pulmonalis, * = Trombemasse i arteria pulmonalis dexter.

Da TEE kan udføres hurtigt ved sygesengen, kan TEE være en værdifuld førstevalgs undersøgelse hos shockerede patienter hvor lungeemboli er mistænkt. Det skal dog understreges, at ordentlig visualisering af de proximale lunge arterier ved TEE kræver nogen træning, og det anbefales derfor kun at anvende TEE på denne indikation på hjertecentre med stor TEE erfaring.

Ved både TTE og specielt ved TEE ses af og til store mobile trombemasser i RA og/eller RV. Prævalensen af disse angives varierende i litteraturen – formentlig omkring 5-(10)%. Som regel har patienterne tegn på submassiv lungeemboli og dårlig prognose (40). Såfremt trombemassen går igennem foramen ovale og ind i venstre atrium (se **figur 5**), anbefales det at overveje akut kirurgisk intervention på grund af risiko for embolisering til det systemiske kredsløb. Hvis trombemasserne ses isoleret på højre side (kræver vurdering ved TEE) er der ikke international enighed om den bedste behandlingsstrategi (kirurgi, trombolyse eller blot AK-behandling) – hver enkelt patient må vurderes individuelt, og arbejdsgruppen anbefaler vurdering af disse patienter på et hjertecenter.

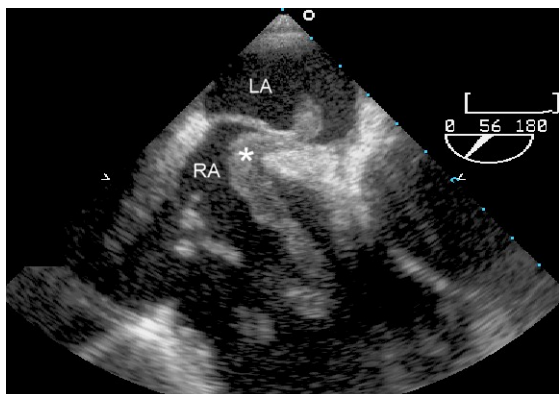
Risikostratificering med ekkokardiografi ved lungeemboli

TTE er velegnet til hurtig bedside risikostratificering af patienter med akut lungeemboli. Påvirkning af højre ventrikel er en kraftig prognostisk prædiktør for død under primære indlæggelse (41), samt i løbet af 3-12 måneders opfølgning (42,43). Forhøjet pulmonaltryk ved diagnosetidspunktet er også en negativ prognostisk

faktor (44), der kan vurderes ved TTE. **TTE indgår derfor i beslutningsgrundlaget for eventuel trombolysbehandling (se under "trombolysbehandling" s. 26).**

Opfølgende TTE hos patienter med lungeemboli

Behandlingseffekten kan monitoreres med TTE hos patienter med lungeemboli og påvirket RV og/eller forhøjet pulmonaltryk TTE. Regression af disse parametre sker som regel i løbet af de første uger af behandlingen, og parametrene når et plateau efter ca. 4-6 uger (44). Arbejdsgruppen anbefaler derfor opfølgende TTE efter ca. 6 uger hos patienter med submassiv lungeemboli – specielt med henblik på vurdering af pulmonaltryk.



Figur 5

Transøsofagal ekkokardiografi ved større lungeemboli, der sidder fanget i foramen ovale i septum interatriale. LA = venstre atrium, RA = højre atrium, * = Trombemasse. Gengivet med tilladelse fra Ugeskrift for læger (Tønder N og Hassager C. Ugeskrift for læger 2004;17:1577)

Lungescintigrafi

Perfusionsscintigrafi

Metode:

Baseret på dens høje sensitivitet er perfusionsscintigrafi fortsat en central billeddiagnostisk undersøgelse for akut lungeemboli (LE) (3). Undersøgelsen demonstrerer perfusionsdefekter, som efter størrelse kan inddeles i lobære, segmentære og subsegmentære perfusionsdefekter, og efter form som segmentære (kileformede) eller ikke-segmentære. Lungernes relative perfusionsfordeling kan vurderes fordi intravenøst injiceret radioaktivt mærkede partikler i størrelsen 20-40 μm (grænser: 10-90 μm) fanges i lungernes arterioler (20-30 μm)(45). Aktivitetsfordelingen svarer til lungernes perfusionsfordeling. Ikke-perfunderede dele af lungerne afbildes derfor som defekter. Regionalt ophævet perfusion ses ved LE og andre årsager til kompromitteret lungekarforsyning og sekundært til regionale ventilationsforstyrrelser (45).

Intravenøst indgives en radioaktiv dosis på 75-175 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mærket makroaggregeret albumin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAA) fordelt på 60.000-500.000 partikler (45). Fordelingen af partiklerne i lungekredsløbet (45) visualiseres med et gammakamera med optagelse i flere projektioner, typisk i anterior, posterior og to posteriore skråprojektioner, evt. også lateralt og forfra skråt eller som 3- dimensionel tomografi (SPECT) (Fig. 5).

Tolkning:

En normal perfusionsscintigrafi udelukker i praksis LE (3, 46). Perfusionsscintigrafi har til gengæld en lav specificitet og prædiktiv værdi af et patologisk udfald. Derfor bør en abnorm perfusionsscintigrafi helst følges op af en kombineret perfusions-ventilationsscintigrafi. Dog vil man hos en patient med kredsløbspåvirkning få en god vejledning ved perfusionsscintigrafien alene (46). Ved betydelige perfusionsdefekter er der høj sandsynlighed for LE. Er der ingen eller små defekter eller er defekterne ikke-segmentære er sandsynligheden for at tilstanden med kredsløbspåvirkning skyldes LE ringe.

Kontraindikationer:

Der er ingen absolutte kontraindikationer, men man anbefaler at reducere antallet af partikler (men sædvanlig aktivitetsmængde) ved 1) kardiell højre-venstre shunt for at reducere muligheden for systemiske embolier og 2) svært øget pulmonalt tryk for at undgå en yderligere trykforhøjelse. Graviditet udgør heller ikke en kontraindikation, idet stråledosis til fosteret er lille, men aktivitetsmængden anbefales nedsat til det halve (med fordoblet optagelsestid). Ved amning anbefales udmalkning af de første par portioner mælk. Efter 12 timer kan amningen fortsættes.

Perfusions/ventilations-scintigrafi

Metode:

Ved ventilationsscintigrafi afbildes lungernes relative ventilationsfordeling med radioaktivt mærket gas eller aerosol (45). Ventilationsfordelingen påvirkes ikke ved LE med mindre embolien kompliceres med lungeinfarkt. En kombineret

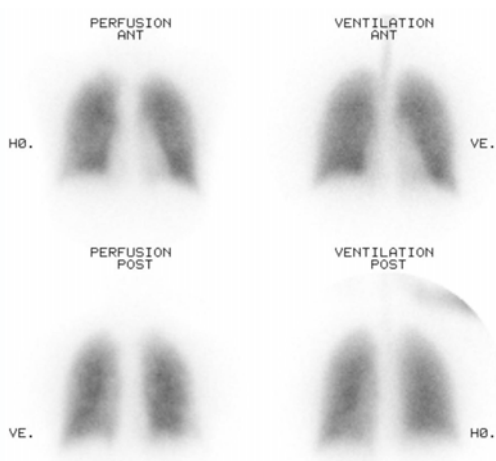
perfusions/ventilationsscintigrafi har en relativ høj diagnostisk specificitet ved LE og samme høje sensitivitet som når perfusionsscintigrafien udføres alene.

Ved ventilationsscintigrafi anvendes enten en inert radioaktivt mærket ^{81m}kr (krypton) (^{81m}kr) eller xenon gas (^{127}Xe eller ^{133}Xe), eller ^{99m}Tc -mærket DTPA eller albumin aerosol, evt. den lille aerosol Technegas (^{99m}Tc -mærket kulstof $<0,2 \mu\text{m}$).

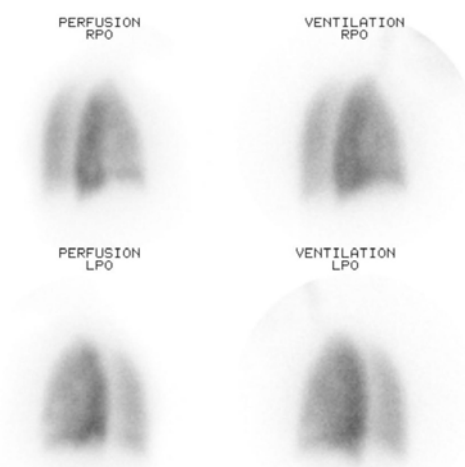
Ved xenon-teknikken injiceres en bolus i mundstykket på et spirometersystem. Patienten sidder, eller ligger, i den projektion, der tydeligst viste perfusionsdefekten(erne). Patienten inhalerer maksimalt og holder vejret så længe som muligt. Herefter kan forsøges optagelse i enkelte andre projektioner under genåndning i spirometersystemet og slutteligt i udåndingsfasen. I inspirationsfasen påvises ventilationsdefekter, mens eksspirationsfasen afslører retention af xenon som udtryk for luftvejsobstruktion.

Planar scintigrafi

A



B



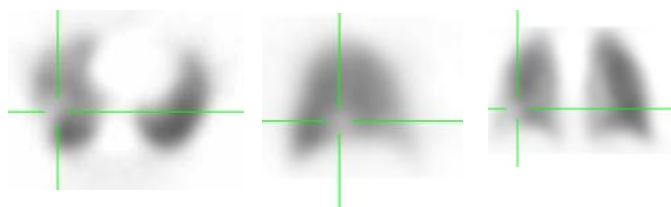
SPECT

Perfusion

C Transaxial

D Saggital

E Coronal

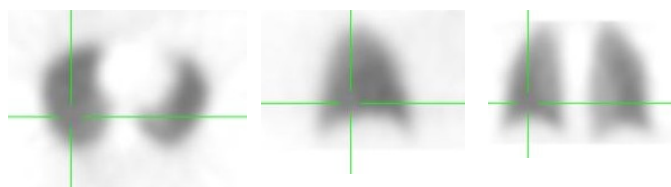


Ventilation

F Transaxial

G Saggital

H Coronal



Figur 6. A) Standard forfra og bagfra optagelser samt B) skrå sideoptagelser af perfusions- og ventilationsscintigrafi.

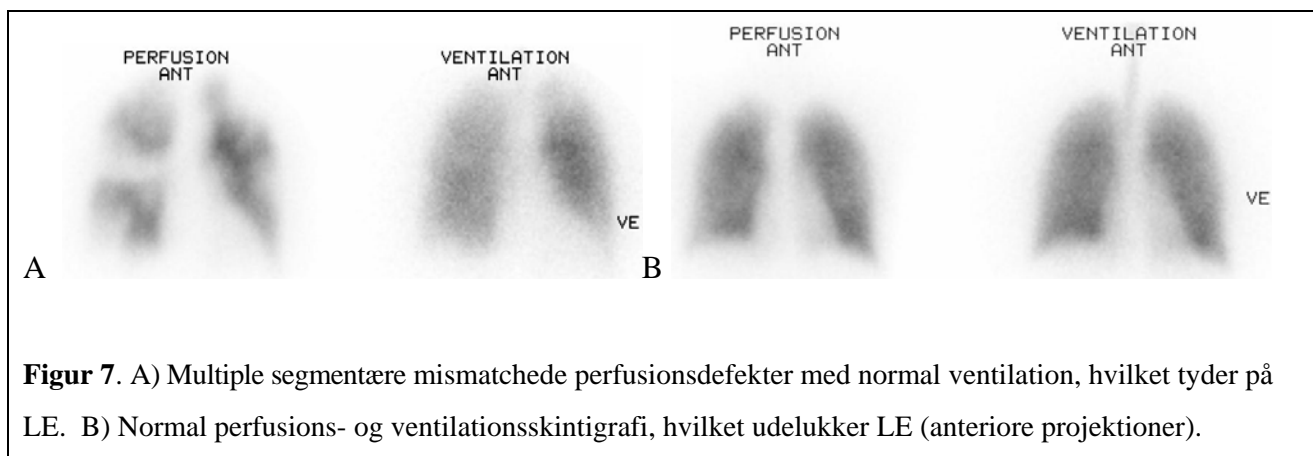
På SPECT projektionerne ses C-E) en segmentær mis-matchet perfusionsdefekt (~krydser) og F-H) normal ventilation uden defekter, hvilket tyder på LE.

Bedst er ventilationsstudier udført med ^{81m}kr gas. Disse kan foretages i multiple projektioner og med mulighed for simultan perfusions/ventilationsscintigrafi i eksakt ens projektioner (Fig. 6 og 7).

Sammenlignet med xenon opnås betydelig bedre billedkvalitet. Da ^{81m}kr henfalder hurtigt ($T_{1/2}$ kun 13 sek.) inhaleres denne kontinuert direkte fra en ^{81}r rubidium generator, så der i løbet af 1-2 min opbygges et billede af ventilationsdistributionen; De dårligst ventilerede områder visualiseres ikke, da gassen ikke når disse før den er henfaldet. Undersøgelsen udføres kun visse

ugedage, da isotopen ikke leveres dagligt.

^{99m}Tc -mærket aerosol og Technegas giver principielt samme information som ^{81m}Kr scintigrafi, og man kan optage billeder i flere projektioner. Da samme isotop (^{99m}Tc) anvendes som ved perfusions-scintigrafien, må scintigrafierne udføres efter hinanden (typisk startes med ventilationsstudiet), hvilket er tidsrøvende. En anden ulempe er at ved luftvejsobstruktion aflejres især større aerosoler i de centrale luftveje, så billedkvaliteten reduceres.



Figur 7. A) Multiple segmentære mismatchede perfusionsdefekter med normal ventilation, hvilket tyder på LE. B) Normal perfusions- og ventilationsscintigrafi, hvilket udelukker LE (anteriore projektioner).

Tolkning:

Ved LE, som ikke er kompliceret med lungeinfarkt, ses typisk en perfusionsdefekt med normal ventilation ("mismatch"). En, eller især flere, segmentære eller større mismatch-defekter er forbundet med høj (90-100%) sandsynlighed for LE (positiv prædiktiv værdi), mens andre abnormiteter indebærer varierende grader af sandsynlighed for LE (3, 46) ned til den normale perfusionsscintigrafi, som udelukker diagnosen.

Okklusion af arteria pulmonalis-grene af andre årsager, fx vaskulitis eller tumor, kan ligeledes medføre mismatch. De hyppigste årsager til falsk positive (mismatch) scintigrafier mht. diagnosen "akut LE" omfatter tidligere LE, systemsygdomme og cancer.

Betydelig fysiologisk reperfusion efter LE uden behandling eller ved heparinbehandling alene ses sjældent inden for få dage med mindre det drejer sig om et tidligere raskt ungt menneske. I et arbejde ændredes tolkningen af en ny lungescintigrafi efter 2 dages heparinbehandling kun hos 2 af 312 patienter (47). Dette indikerer at lungescintigrafi ikke altid behøver at foretages akut, men det kan være acceptabelt at vente op til et par dage under forudsætning af påbegyndt heparinbehandling (48).

I løbet af reperforationsprocessen ses aftagende perfusionsdefekter og den segmentære karakter forsvinder og hos enkelte opstår ventilationsdefekter (49). Efter trombolytisk behandling kan oftest ses betydelig reperforation. En ny perfusionsscintigrafi kan benyttes til kvantificering af behandlingseffekten; vurderingen heraf via angiografi og perfusionsscintigrafi korrelerer pænt, men scintigrafi medfører en væsentlig lavere stråledosis til patienten (50). Perfusionsscintigrafi ved behandlingsophør kan ligeledes påvise eventuelle rest perfusionsdefekter (51), som ikke er sjældne, men ses hos 16-66% efter 3 mdr's behandling (52). Betydelige restperforationsdefekter medfører risiko for udvikling af pulmonal hypertension og risiko for fejltolkning ved mistanke om recidiv LE ved ukendskab hertil.

Værdien ved diagnostik af lungeemboli

Den originale PIOPED-undersøgelse er den største (n=731) og hidtil bedste undersøgelse, hvor perfusions-ventilationsscintigrafi er blevet sammenlignet med referenceundersøgelse for LE, pulmonal angiografi (3). I PIOPED foretoges pulmonal angiografi hos alle undtagen de fleste patienter, hvor perfusionsscintigrafien var helt normal, hvilket ansås og stadig anses for at udelukke LE.

PIOPED undersøgelsen står stærkt som facitliste, trods kritikpunkterne: 1) ved pulmonal angiografi kan små embolier overses (interobserver overensstemmelse 66% for subsegmentale LE), 2) det var en multicenterundersøgelse med svingende kvalitet både af scintigrafi og angiografi, 3) udførelsen af ventilationsscintigrafien

med ¹³³xenon er ikke helt tidssvarende så en nutidig mere teknisk optimalt udført perfusions-ventilationsscintigrafi kan derfor have højere diagnostisk sikkerhed end svarende til PIOPED resultaterne (49) og 4) flertallet af scintigrafierne (>70%) havde et såkaldt ikke-diagnostisk udfald (dvs. hverken høj sandsynlighed for LE eller normal perfusion) – men der fremkommer stadig nye analyser af dette store patientmateriale og nye tolkningskriterier er fremkommet (52). Når disse anvendes på nye materialer eller der suppleres med SPECT falder under 20% af scintigrafierne i ikke-diagnostisk kategori (49, 53-58). Med den nyeste udvikling af lungescintigrafien, og navnlig når der suppleres med SPECT, opnås en høj diagnostisk værdi med både høj sensitivitet og specificitet (49, 53-60).

En stor italiensk undersøgelse, PISA-PED undersøgelsen, på 890 patienter evaluerede perfusionscintigrafi (uden ventilationsscintigrafi) kombineret med et skøn over den kliniske mistanke (46, 61). Ved abnorm scintigrafi udførtes hvis muligt angiografi (udførtes hos 413 af 670) samt klinisk og scintigrafisk follow-up (46). Hos 390 patienter med abnorm perfusionsscintigrafi og et angiografisk facit var sensitiviteten 92% for LE (217 af 236 med emboli) for en eller flere segmentært udseende perfusionsdefekter, og specificiteten 87% (134 af 154 uden emboli) for ikke-segmentære defekter. Den positive og negative prædiktive værdi var 90% og 84%.

En ny stor (n >1000) prospektiv PIOPED undersøgelse, PIOPED II, afsluttes i 2003 (53). Denne vurderer værdien af spiral CT-angiografi af lunger og femoralkar, samt af de reviderede lungescintigrafikriterier (**Tabel 3**). Facitlisten er en kombination af lungescintigrafi, ultralydsundersøgelse af femoralkar, og mere sjældent flebografi og digital subtraktions pulmonal angiografi (ved intermediær sandsynlighed for LE ved perfusions-ventilationsscintigrafi).

Ud fra PIOPED undersøgelsen kan man angive den relative risiko for LE svarende til de forskellige perfusions-ventilationsscintigrafi kategorier (**tabel 4**) (62). Det er mere klinisk relevant at skønne over patientens absolutte risiko (post-test sandsynlighed) end den relative risiko for LE (62). Dette gøres med Bayes` teorem ved at kombinere den relative risiko (likelihood ratio) fra perfusions-ventilationsscintigrafien med patientens kliniske prætest sandsynlighed (**Fig. 8**).

Tabel 3. Reviderede tolkningskriterier for LE af perfusions-ventilationsscintigrafi (PIOPED)

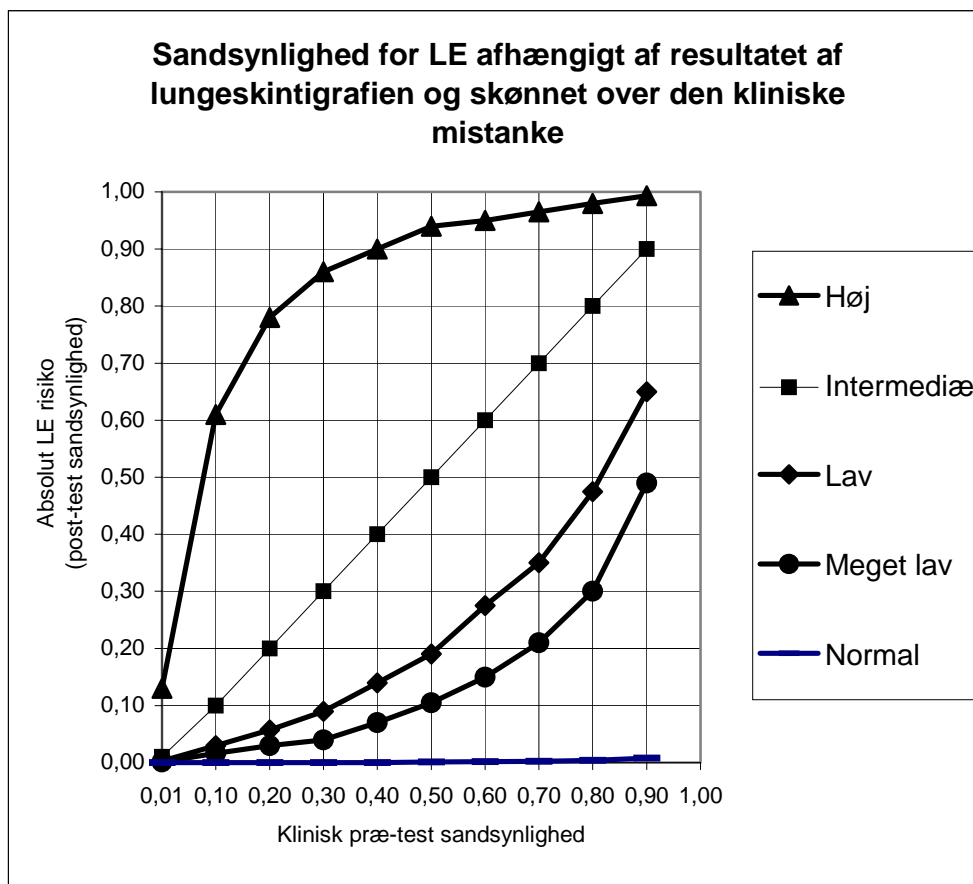
Normal perfusionsscintigrafi udelukker i praksis LE.

Ved abnorm perfusionsscintigrafi er sandsynligheden for LE:

- | | |
|----------------|---|
| 1) Meget lav | mindst 2 matchede defekter uden infiltrat på thoraxrøntgen; perfusionsdefekten er mindre end infiltrat på thoraxrøntgen, m.m. |
| 2) Lav | 1 matched stor defekt; mindst 4 meget små perfusionsdefekter, m.m. |
| 3) Intermediær | 1 stor mismatched defekt; svært at kategorisere som lav eller høj, m.m. |
| 4) Høj | mindst 2 store mismatchede defekter (jo flere jo nærmere 100%) |

Tabel 4. Relativ risiko for LE ved forskellige resultater af lungescintigrafien (19)

<i>V/Q Kategori</i>	<i>Likelihood ratio</i>	<i>Relativ risiko</i>
Normal	1:1000	0,001
Meget lav	1:7	0,125
Lav	1:3	0,25
Intermediær	1:1	1,0
Høj	17:1	17



Figur 8. Y-aksen viser den absolutte risiko for LE (post-test sandsynligheden) ud fra kombinationen af udfaldet af lungeskintigrafien og det kliniske skøn over mistanken for LE (præ-test sandsynlighed). De 5 kurver repræsenterer en normal skintigrafi eller abnorme skintigrafier svarende til høj, intermediær, lav, meget lav sandsynlighed for LE.

I **figur 8** ses eksempler på beregning af absolut risiko for LE. Når man har beregnet patientens absolutte risiko for LE kan man stoppe udredningen, hvis risikoen for LE er tilstrækkelig høj til at stille diagnosen LE (fx høj V/Q kategori eller intermediær V/Q kategori ved høj klinisk prætest mistanke) eller tilstrækkelig lav til at udelukke LE (fx normal perfusion eller lav V/Q kategori ved lav klinisk prætest mistanke). I 2 nye større studier har man kunnet afklare 80% af patienterne ved at kombinere den kliniske og scintigrafiske sandsynlighed (58, 61). Ellers benyttes den kombinerede posttest sandsynlighed som prætest sandsynlighed for valg af den næste test (spiral CT angiografi, ultralyd af ben, etc.).

Den kliniske vurdering bør bygge på risikofaktorer for DVT/LE og klinikken (57, 58). Væsentlige risikofaktorer er tidligere DVT/LE, immobilisation, kirurgi <3 mdr. alder >60 år, trombofili, cancer (62). Pludseligt opståede symptomer som dyspnø, brystsmerte eller besvimelse og samtidigt højresidig belastning på EKG, eller visse røntgenologiske tegn f.eks infarkt havde et sensitivitet på 84% og specificitet på 95% for LE i PISA-PED studiet (61). Der er god korrelation mellem det kliniske skøn hos erfarne læger og de der baseres på afprøvede algoritmer (62). Bruges en god D-dimer test før lungescintigrafien opnås et forbedret estimat af den kliniske præ-test mistanke.

Billeddiagnostisk påvisning af DVT

LE og DVT er forskellige kliniske manifestationer af en fælles sygdomsenhed venøs tromboemboli (VTE). Udføres flebografi hos patienter med objektiv verificeret LE påvises DVT hos 70% (63). Anvendes ultralydsscanning med kompressionstest findes DVT hos op til 50% af patienter med LE (29, 64-65), og da specificiteten er høj (97%) (64, 66) vil undersøgelsen således muliggøre diagnostik og behandling i tilfælde, hvor LE-diagnosen ikke har kunnet stilles med sikkerhed ved hjælp af andre metoder.

En negativ ultralydsscanning af benene kan ikke anvendes til at udlukke LE.

Findes DVT ved ultralydsscreening kan vælges behandlingsstrategi med antikoagulantia alene eller i kombination med trombolyse efter risikovurdering af patienten med blandt andet ekkokardiografi. Påvist DVT vil således ikke have indflydelse på valget af behandling.

Spiral CT-angiografi

Siden 1992 er der rutinemæssigt foretaget spiral CT-scanning af lungearterier til diagnosticering af LE - både akutte og kroniske embolier. Indtil 1999 blev de fleste CT angiografier foretaget med SingleSlice eller DualSlice CT-scannere. I 1999 kom den første MultiSlice CT-scanner, som var en 4-slice CT-scanner. Allerede i 2001 kom næste generation af MultiSlice konceptet, nemlig en 16-slice scanner. Det forventes at næste generation - en 40-slice CT-scanner - kommer i 2004.

De første SingleSlice CT-scannere kunne kun spiral CT-scane over et kort område fx 12 cm, ligesom scanningstiden var relativ lang. Datamængden og kvaliteten af data havde en vis begrænsning, når det drejede sig om CT-angiografi. Arbejdsstationerne var desuden langsomme, hvorfor man oftest diagnosticerede via hardcopies. Dette betød, at det primært var de centrale lungearterier, som blev optimalt visualiserede og sikkert vurderbare (67). I slutningen af 1990-erne forbedredes både SingleSlice scannere og arbejdsstationerne, hvilket betød, at der også kunne diagnosticeres embolier i perifere lungearterier svarende til segmentarterier og subsegmentarterier (68, 69).

	Sensitivitet	Specificitet
Remy – Jardín 1992	1.00	0.96
Van Rossum 1996	0.95	0.97
Christiansen 1997	0.90	0.96
Mayo 1997	0.87	0.95

Resultater fra SingleSlice studier. Diagnosticering af embolier i centrale, lobære, og segmentarterier. Pulmonal angiografi er brugt som golden standard.

Siden 1999 - med de nye MultiSlice CT-scannere - er LE-diagnostikken blevet yderligere forbedret med dels mere sikker diagnostik af embolier i subsegmentarterier og dels med betydelig forbedret visualisering af endnu mere perifere arterier (70). Med MultiSlice CT scanneren har man nu en scanner som:

- er hurtig - scanner hele thorax på 10-15 sekunder
- giver stor billedopløselighed og et stort datasæt
- optimerer udnyttelsen af den intravenøse kontrast

De nye arbejdsstationer er indrettede til at bearbejde de store datamængder (250–500 billeder) med høj hastighed og med stor billedopløselighed i alle planer.

Udførelse af MultiSlice CT-angiografi af lungearterierne

Før undersøgelsen:

S-kreatinin skal foreligge, men herudover er der ingen patientforberedelse

Ved S-creatinin større end 200 mmol/l bør undersøgelsen kun foretages på vital-indikation.

CT-scanningen:

Der foretages 1 spiralscanning efter intravenøs injektion af non-ionisk kontrast og med bolus tracking.

- Den venøse adgang skal helst være en større vene, typisk cubital vene, eller hvis patienten har centralt venekateter kan dette benyttes.
- Kontrasten injiceres med automatsprøjte.
- Kontrastvolumen vil typisk være 75-100 ml og en flowhastighed på 3-4 ml/sek.
- Kontrastvolumen kan mindskes, hvis der foretages efterfølgende saltvandsinjektion.
- Scan delay bestemmes af den implementerede bolus tracking
- Koncentrationen af den non-ioniske kontrast må for monomer kontrast ikke være mindre end 300 mg og for dimer kontrast 270mgI eller derover.
- Der foretages scanning af hele thoraxfeltet enten cranio-caudalt eller caudo-cranielt.

Efter CT-scanningen :

De indscannede data overføres til arbejdsstation, hvor den sekundære bearbejdning af data foregår til endelig diagnostik.

Efter undersøgelsen:

Der skal normalt ikke foretages observation af patienten efter undersøgelsen udover, hvad er gældende for patienter, som har fået foretaget CT-scanning med intravenøs kontrast. Er patienten i Metformin-behandling, seponeres denne i 48 timer, og behandlingen genoptages først efter, at der er konstateret en normal/ikke-stigende S-creatinin.

Det samlede tidsforløb for undersøgelsen for patienten er ca. 20 min.

Selve spiral CT-scanningen tager 10-15 sek.

Primære og sekundære dataopsamling tager ca. 2 min.

Radiologens sekundære bearbejdning af data på arbejdsstationen, til endelig diagnose foreligger, er ca. 5 min.

Stråledosis er ca. 6 mSivert – en dosis af samme størrelsesorden som ved CT scanning af thorax ved udredning for lungecancer.

MultiSlice CT-angiografi er således en hurtig og sikker undersøgelse til påvisning af både central og perifer LE. Undersøgelsen er minimal invasiv og lidet belastende for patienten. Da alle sygehuse i dag har spiral CT-scanner – også mange med MultiSlice CT-scannere – kan spiral CT-angiografi udføres på alle større radiologiske afdelinger både akut og elektivt.

Fremtiden:

Der foregår kontinuerlig forskning på flere radiologiske centre for yderligere at forbedre diagnostikken. Kombineret spiral CT-angiografi af lungearterierne og perfusionsundersøgelse af lungekredsløbet vil være det næste trin inden for spiral CT-scanning ved udredning for akut og kronisk LE. Dette vil den næste generation af CT-scannere – en 40-slice CT-scanner – gøre muligt.

I fremtiden forventes MR-scanning også at få en placering inden for billeddiagnostik ved udredning for LE. Både hardware og software udvikles til stadighed. Sensitivitet og specificitet ved gadolinium-forstærket MR og med specielle sekvenser er på højde med Spiral-CT scanning, hvad angår embolier i centrale, lobære og segment-arterier (71, 72). MR scanning er, modsat CT-scanning, en non-ioniserende undersøgelse. MR-scanning kan i dag være et alternativ til CT-scanning ved eksempelvis forhøjet S-kreatinin eller kontrastallergi.

Pulmonal angiografi

Pulmonal angiografi (PA) anses fortsat som "the golden standard" i LE-diagnosen. De seneste år er undersøgelsen forenklet ved digital subtraktionsangiografi (DSA), der desuden kan gennemføres med mindre kontrastmængde (73, 74). Den endelige rolle for DSA er dog ikke afklaret (75).

Metoder

Der anvendes oftest adgang via femoral vene, idet den muliggør simultan visualisering af vena cava gebetet (75). Ved tryk >50mmHg er PA relativt kontraindiceret (75).

De vigtigste angiografiske anomalier er:

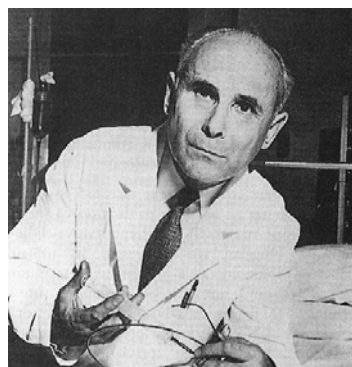
1. Intraarteriel fyldningsdefekt,
2. Pludselig stop af kontrasten ("cut-off")
3. Områder med oligæmi
4. Asymmetri af gennemstrømningen.

1 og 2 anses for specifikke for LE, hvorimod 3 og 4 kan ses ved kronisk lungelidelse eller inkompenaseret hjertelidelse (76).

Ved bedømmelsen af PA har man gode muligheder for både at kvantitere og lokalisere embolus, hvilket kan få terapeutisk konsekvenser. PA muliggør desuden en vigtig hæmodynamisk vurdering ved måling af tryk i højre side af hjertet og estimering af den pulmonale modstand. Et pulmonalt arterietryk på over 60 mmHg tyder på en kronisk pulmonal hypertension. PA giver bedre mulighed end lungescintigrafi for at vurdere obstruktion af de store og middelstore lungearterier. Ved lungescintigrafi kan sværhedsgraden af en LE undertiden undervurderes, og især ved store, centrale, partielt obstruerende embolier kan bevaret perifer arteriel blodforsyning betyde at der kun påvises en mindre perfusionsdefekt (75).

Den diagnostiske sikkerhed ved PA kan kun vurderes indirekte. I et nyligt publiceret studie med 380 patienter med negativ PA fandtes over det følgende år en frekvens af LE på 6 (1,6%) med 2 letale tilfælde. Fem havde dispositioner i form af tidligere VTE (77). I andre studier er fundet PA hos 1,8-4,2% (77).

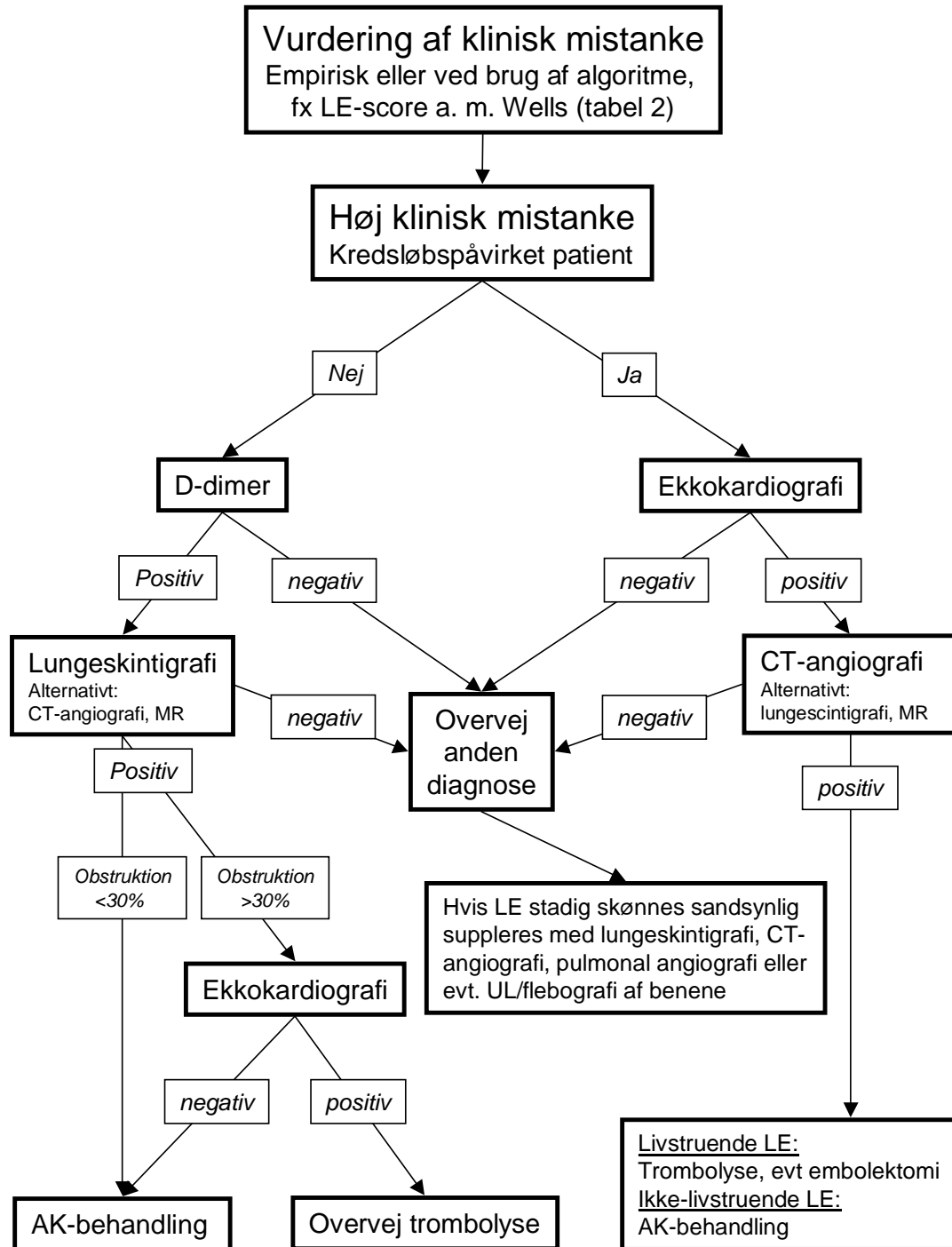
Indførelse af bedre katetre har de senere år reduceret komplikationsfrekvensen ved PA (76), men undersøgelsen er ressourcekrævende. Morbiditeten og mortaliteten er i et ældre studie angivet til henholdsvis 3% og 0,2% (76). I senere publikationer er procenterne lidt større, nemlig en morbiditet på 6% og en mortalitet på 0,5% (78).



Andre Cournand som i 1944 var først til at kateterisere a.pulmonalis.

Lequime J. Andre Cornand (1895-1988). His role in the development of modern cardiology. Acta Cardiol 1988;43:437-42.

FLOWSKEMA FOR UDREDNING VED MISTANKE OM LUNGEEMBOLI



Antikoagulationsbehandling af lungeemboli

Letaliteten af ubehandlet lungeemboli (LE) er i flere observationstudier registreret til at være omkring 30% (79) men i nyere studier med hurtig antikoagulations (AK)-behandling er registreret en hospitalsletalitet reduceret til omkring 2% (79). **AK-behandling uden forudgående trombolyse er indiceret ved LE med stabil hæmodynamik (80).**

Evidensen for AK-behandling af akut LE beror kun på et åbent randomiseret studie, hvor 35 patienter med klinisk diagnosticeret LE blev allokeret til heparin 10.000 IE i.v. hver 6. time i 36 timer og peroral AK-behandling i 14 dage eller ingen AK-behandling. Der fandtes ingen letale LE i behandlingsgruppen på 16 patienter, men 5 døde og 5 non-letale LE recidiver i den ubehandlede gruppe. Nitten fik derefter behandling og heriblandt registreredes ét recidiv (81). Dette resultat og få ukontrollerede studier har forhindret gennemførelsen af flere placebo kontrollerede studier (79).

Antikoagulationspræparater til behandling af LE omfatter:

1. Heparin og beslægtede stoffer

Ufraktioneret heparin (UFH)

Lavmolekylære hepariner (LMH)

- Tinzaparin
- Enoxaparin
- Dalteparin

Pentasakkarider

- Fondaparinux
- Idraparinux

2. Direkte trombinhæmmere

Hirudin og hirudinderivater

Ximelagatran

3. Vitamin-K antagonister

Warfarin

Phenprocoumon

Heparin og beslægtede stoffer

Heparin (UFH) er en heterogen gruppe af anioniske, sure glukosaminglycaner (sulfaterede mucopolysakkarider) med en molekylvægt på gennemsnitlig 15.000 Daltons. Heparin udvindes fra svinetarmmucosa og administreres enten som natrium- eller calciumsalte. Kommercielt heparin består af polymerer af to disakkaridenheder: D-glukosamin-L-iduronsyre og D-glukosamin-D-glukuronsyre, og er surt reagerende som følge af kovalent bundne sulfat- og karboksylgrupper. Omkring 1/3 af heparinkæderne indeholder en specifik pentasakkaridenhed med høj affinitet til antitrombin. Heparin bindes imidlertid også i varierende grad til mange plasmaproteiner, makrofager og endotelceller, hvorfor monitorering af den antikoagulerende effekt er påkrævet. Ved enzymatisk eller kemisk spaltning af de store heparinmolekyler kan opnås et lavmolekylært heparin (LMH) med ændret antikoagulerende virkning, idet der kræves 18 sakkaridenheder for at neutralisere trombin. Pentasakkaridenheden kan kun neutralisere faktor Xa. Med hensyn til klinisk effekt synes der dog ikke at være væsentlige forskelle mellem UFH og LMH. Fordelen ved LMH er lineær dosis-effektcurve og færre bivirkninger som fx osteoporose og blødning.

Den antikoagulerende effekt af UFH indtræder øjeblikkelig i form af en katalysering af interaktionen mellem antitrombin (AT) og faktorerne IIa, IXa, Xa, XIa og XIIa samt kallikrein, der alle inaktiveres. LMH adskiller sig fra UFH ved en væsentlig større biotilgængelighed efter subkutan administration (ca. 90% versus ca 30%), en længere halveringstid og virkningstid, der muliggør én daglig injektion, samt en relativt større hæmmende effekt på faktor Xa end på de øvrige koagulationsfaktorer. Da molekylesammensætningen er forskellige for de forskellige LMH-præparater har de en forskellig virkningsprofil og doseres individuelt på basis af klinisk dokumentation for effekt og sikkerhed.

UFH-behandling indledes med i.v. bolus 5.000-10.000 IE efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på omkring 1000 IE/time eller 5-600 IE/kg/dag med kontrol af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT). Der tilstræbes en aPTT mellem 1 1/2 og 2 1/2 gange patientens udgangsværdi. **LMH har erstattet UFH i langt de fleste kliniske situationer ved behandling af tromboemboli og ved profylakse.** LMH ved behandling af tromboemboli gives subkutant i vægtbaseret dosis én eller to gange dagligt uden monitorering.

Vitamin K-antagonister (VKA)

Bishydroksykumarin - dikumarol - kan udvindes fra sødkløver. Warfarin og phenprocoumon er derivater heraf. Stofferne kan administreres peroralt og er i plasma stærkt bundet til albumin. Metaboliseringen foregår i leveren via mikrosomale enzymer (cytochrom P 450) og degradationsprodukterne udskilles via nyrene. VKA virker indirekte ved at interferere med leversyntesen af de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer (faktor II, VII, IX og X), men samtidig hæmmes også dannelsen af de naturlige antikoagulations-proteiner protein C og S. Efter hæmning af koagulationsfaktorsyntesen indtræder den antikoagulerende effekt, efterhånden som de cirkulerende faktorer forsvinder fra plasma. Som følge af halveringstider på 6-60 timer for disse proteiner vil en antitrombotisk effekt tidligst kunne opnås efter 2-3 døgn behandling. Da antikoagulationsproteinerne har den korteste halveringstid, kan man ved indledning af AK-behandlingen risikere udvikling af hyperkoagulabilitet. Den antikoagulerende effekt måles med den såkaldte protrombintid (PT), der er afhængig af plasmakoncentrationen af faktor II, VII, og X. Man måler koagulationstiden efter tilsætning af tromboplastin og Ca⁺⁺. Tromboplastinets varierende følsomhed kalleres v.h.a. et internationalt reference tromboplastin. Ved hjælp af reference tromboplastinet kan protrombinratio (PTR = forholdet mellem PT for patient og PT for normale) konverteres til International Normalized Ratio (INR) jævnfør ligningen $INR = PTR^{ISI}$, hvor INR udtrykker den PTR-værdi, man ville have fået, hvis man havde benyttet referencetromboplastinet. ISI (=International Sensitivity Index) er en karakteristisk konstant for referencetromboplastinet.

Det terapeutiske niveau for INR vil ofte nås efter 4-6 dage, hvorefter kontrolintervallerne gradvis kan øges til 4-8 uger. For at undgå hyperkoagulabilitet og opnå en hurtig indsættende antikoagulerende effekt gives ved manifest tromboemboli initialt LMH eller UFH, indtil INR er i terapeutisk niveau i mindst 2 dage. Kontraindikationer ved antikoagulationsbehandling fremgår af **tabel 5**.

Kontraindikationer for peroral AK-behandling

Absolutte:

- Større kirurgi eller traume inden for 3-4 dage
- Ukontrolleret hypertension (>160/105 mmHg)
- Nylig gastrointestinal/gynækologisk/urologisk blødning
- Nylig cerebral blødning
- Hæmoragisk diastese
- Senil demens
- Kronisk alkoholisme
- Manglende compliance
- Graviditet i første semester

Relative:

- Graviditet i 2-3 trimester
 - Tidligere gastrologisk/gynækologisk/urologisk blødning
 - Faldtendens hos patienten
 - Trombocythæmmerbehandling
 - Betydelig nyre- eller leverinsufficiens
 - Biologisk alder over 80 år
 - Endokarditis på native klapper
-

Tabel 5

Klinisk foreligger evidens for værdien af initial heparinbehandling ved venøs tromboemboli. Tilstande med vitamin-K mangel, leverlidelse, kronisk alkoholisme og hypermetabolisme øger effekten af VKA. Dertil en lang række mulige medikamentinteraktioner som følge af nedsat vitamin-K absorption, hæmning af proteinbinding og påvirkning af deres levermetabolisme. Øget K-vitamin-indtagelse via K-vitaminholdige fødeemner er en hyppig årsag til dysregulering.

Da kumariner passerer placenta og er teratogene, bør de ikke anvendes til gravide i 1. trimester.

Indledning af behandling

Optimal initial behandling ved LE er ikke afklaret i kontrollerede studier og må derfor ekstrapoleres fra studier af patienter med DVT. **Der indledes med heparin straks ved klinisk mistanke for at hindre yderligere trombedannelse, ligesom den antiinflammatoriske effekt har en smertestillende virkning og muliggør en hurtigere mobilisation med samtidig anvendelse af graduerede kompressionstrømper, som har vist sig at være af positiv værdi ved at reducere risikoen for kroniske venøs insufficiens** (82).

Oral AK-behandling hæmmer syntesen af protein C og S, og da protein C's halveringstid kun er 6-8 timer, vil der kunne opstå en hyperkoagulationstilstand med paradoks tromboemboli (fx hudnekrose) til følge (83). I et studie, hvor 120 patienter blev randomiseret til kombineret intravenøs UFH + acenocoumarol versus acenocoumarol alene, fandtes 20% recidiv i monoterapigruppen og kun 7% i den kombinerede gruppe. Studiet blev standset før tid på grund af den store forskel, der dog ikke var signifikant ($P=0,058$) (84).

Det optimale tidspunkt for initiering af den perorale AK-behandling er afklaret i 3 randomiserede studier, hvor man har sammenlignet akut initiering (inden for 1 døgn) med sen initiering (mellem 3-10 døgn). I alle 3 studier fandtes der ingen forskel i den kliniske effekt, men derimod en betydelig kortere hospitalisering ved tidlig start af VKA (85).

Vedrørende startdosis er dette først i 1997 afklaret i et kontrolleret randomiseret studie omfattende 49 patienter. Man fandt, at initiering med 5 mg warfarin i forhold til 10 mg betød, at man undgik et kraftigt fald i protein C igennem de første 36 timer, og samtidig reducerede man risikoen for en for kraftig antikoagulation. **AK-behandlingen indledes derfor med den formodede vedligeholdelsesdosis, som for warfarin gennemsnitlig er 5 mg** (86).

Intensitet

Også her ekstrapoleres fra DVT-studier. Et enkelt randomiseret studie sammenligner INR 2,0-3,0 med INR 3,0-4,0 under sekundær profylakse med VKA i 12 uger efter den initiale i.v. heparinbehandling (87). Der blev fundet en 10 måneders recidivfrekvens på henholdsvis 2,1 og 2,0%, men der var en øget blødningsfrekvens på den høje dosis (4,3% versus 22,4%) (NNH 6).

I to nyere arbejder (PREVENT (88) og ELATE (89)) fandtes ved langtidsbehandling en optimal behandlingseffekt med INR på 2,0-3,0, idet et INR-niveau på 1,5-1,9 gav en højere frekvens af recidiver. Der var ingen forskel i hyppigheden af blødningskomplikationer.

Hvilken heparintype (UFH eller LMH)

Der findes kun ét større randomiseret studie med symptomatisk LE, hvor 612 personer blev randomiseret til LMH sc én gang dgl (tinzaparin) eller i.v. APTT-monitored infusion af UFH. Der fandtes ingen forskel i letaliteten 12/304 (3,9%) versus 14/308 (4,5%) eller recidiv 5/304 (1,6%) versus 6/308 (1,9%) (90). I et randomiseret studie med 200 DVT patienter og asymptomatisk LE (positiv lungescanning) fandtes derimod færre recidiver ved LMH (Tinzaparin) 0/97 (0%) end med i.v. UFH 7/103 (6,9%) ($p = 0,01$) (91).

Ved DVT er det i flere randomiserede studier vist, at LMH har mindst samme effekt som UFH med tendens til at give færre blødninger (92). Hos patienter med DVT er det vist, at én daglig dosis har samme effekt som to daglige doser af LMH uden signifikant øget blødningsrisiko (93).

I forbindelse med trombolyselbehandling er der i alle randomiserede studier anvendt UFH (94). LMH (dalteparin) er anvendt i et mindre observationelt studie med 29 patienter med LE behandlet med alteplase. Der var ingen letale blødninger og kun 2 transfusionskrævende blødninger. Fire havde mindre blødninger (J Berthelsen, pers kommunikation).

Hjemmebehandling

Det skønnes, at ca. halvdelen af alle LE-tilfælde kan indlede AK-behandlingen med LMH og VKA i hjemmet (80). Fornylig er det ved en meta-analyse vist, at hjemmebehandling af patienter med DVT er

mindst lige så effektiv som behandling under hospitalsindlæggelse uden at øge risikoen for komplikationer (95). Der findes ingen randomiserede studier for hjemmebehandling af LE. To mindre observationelle studier finder hjemmebehandling af stabile patienter effektiv og sikkert, og det skønnes at ca 80% af denne patienttype kan behandles hjemme (95, 96). I de fleste nuværende guidelines anbefaler man dog ikke generelt hjemmebehandling hos patienter med symptomatisk LE (97), men i den nyeste behandlingsvejledning har man anbefalet, at **stabile patienter med LE kan overvejes behandlet i ambulant regi** (80).

Varighed af AK-behandlingen

Varighed af AK-behandlingen vil afhænge af recidivrisiko, blødningsrisiko, patientens compliance og motivation.

Ifølge de seneste rekommandationer (80, 98) skal der behandles i 4-6 uger ved første episode med temporær risikofaktor (operation og graviditet, osv.) og i 3-6 måneder ved første episode og permanente risikofaktorer (trombofili, cancer osv.) eller idiopatiske tilfælde samt i mindst 1 år ved recidiver. Siden har flere randomiserede studier vist en gavnlig effekt af en længerevarende behandling, især for patienter med permanente risikofaktorer og idiopatiske tilfælde.

I WODIT-studiet blev 267 patienter med symptomatisk DVT randomiseret til AK-behandling i 3 måneder eller 1 år. Der fandtes signifikant færre antal recidiver ved 1 års behandling, men efter yderligere 1 år uden behandling var antallet af recidiver ens i de to grupper (99).

I DURAC-2 studiet blev 227 patienter med første recidiv af DVT randomiseret til AK-behandling i 6 måneder eller på ubestemt tid (INR 2-2,85). Der fandtes en 8 gange større risiko for recidiv i 6 månedersgruppen efter en observationstid på gennemsnitligt 42,7 måneder, men ingen forskel i letalitet (100). Dette resultat er bekræftet i nyere studier (PREVENT-studiet (88) og ELATE-studiet (89)), ligesom en nylig publiceret meta-analyse viser, at langvarig peroral AK-behandling reducerer risikoen for recidiv, men at den absolutte risiko for recidiverende VTE falder med tiden, hvorimod risikoen for blødning i det store og hele registreres at være uændret (101).

Der er for nylig registreret en association mellem VTE-recidiv og forhøjet d-dimer 4 uger efter ophør med AK-behandling (102) samt mellem VTE-recidiv og ultralydsverificeret resttrombose (103) hos patienter med ideopatisk DVT. Der foreligger endnu ingen lignende studier hos LE patienter og ingen prospektive randomiserede studier hos DVT patienter til afklaring af den behandlingsmæssige betydning heraf.

Ved LE bør behandlingsvarigheden ikke være under 3 måneder, som dog er tilstrækkelig ved tilstedeværelse af temporær risikofaktor (fx kirurgi).

Seks måneders behandling anbefales ved førstegangstilfælde uden høj-risiko trombofili, cancer eller anden permanent risikofaktor. Ved høj-risiko trombofili forstås antitrombinmangel, protein C- eller S-mangel og lupus antikoagulans. Protrombinmutation og Leiden V mutation øger ikke risikoen for recidiv undtagen ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer, fx hormonbehandling. Betydningen af hyperhomocysteinæmi er usikker.

Mindst 12 måneders behandling eller eventuelt længerevarende behandling anbefales ved høj-risiko trombofili, permanente risikofaktorer, (fx cancer) og ved recidiv VTE, idet behandlingsvarigheden fastlægges efter samråd med patienten og løbende vurdering af behandlingskvaliteten. Patienter med idiopatiske tilfælde behandles 6-12 måneder afhængig af symptomatologi, compliance og patientens egen præference. Ved alvorlige, eventuelt livstruende LE tilfælde overvejes langvarig behandling.

Ophør af AK-behandlingen

Det er ikke afklaret, om man skal ophøre brat eller gradvist med AK-behandlingen. Et nyligt randomiseret studie fandt ikke nogen forskel i recidivrisiko (104).

Nye antikoagulerende stoffer

Direkte trombinhæmmere

Flere nye stoffer med en direkte trombinhæmmende effekt er udviklet over de seneste år (105). Disse

stoffer kræver ikke tilstedeværelse af antitrombin for at udøve deres effekt og kan i modsætning til heparin også neutralisere fibrinbundet trombin. Prototypen er hirudin, der er udviklet fra lægeglens spyt. Hirudin hæmmer trombinaktiviteten, både på den katalytiske og den anionbindende plads på molekylet.

Inden for de seneste år er der udviklet direkte trombinhæmmere, der kan optages proral. Ximelagatran kan optages i mavetarmkanalen og omdannes herefter i leveren til det aktive trombinhæmmende stof melagatran. Melagatran har i løb af 2-3 timer maksimal koncentration i plasma og udskilles overvejende renalt med en halveringstid på 4-5 timer, hvorfor det skal doseres 2 gange i døgnet. Det har en lav proteinbinding og ingen interaktion med andre medikamenter. Der er en lineær relation mellem dosis og trombinhæmning. Ximelagatran administreres i en fast daglig dosering uafhængig af vægt. Under behandling kan der hos 6-7% optræde reversibel stigning i leverenzymerne.

Ved sekundære profylakse af 1223 DVT patienter, som havde fået 6 måneders konventionel AK-behandling med warfarin, blev der i et placebo-kontrolleret studie (THRIVE III) fundet markant færre recidiver (12/612 vs 71/611) ved 18 måneders behandling med ximelagatran (106). Fornyelig er THRIVE V blevet præsenteret, og her blev 2491 patienter med VTE randomiseret til konventionel behandling med enoxaparin/warfarin i 6 måneder eller ximelagatran (107). Ximelagatran fandtes ækvipotent med den konventionelle behandling med tendens til lavere letalitet og færre blødninger.

Ximelagatran er blevet registreret til brug som tromboseprofylakse inden for ortopædkirurgien, men endnu ikke til behandling af VTE.

Pentasakkarider

Den specifikke pentasakkarid-enhed kan nu fremstilles syntetisk, hvorved der opnås en 100% specifik faktor Xa hæmning uden samtidig interaktion med trombocytter og plasmaproteiner. Som ved LMH ses en lineær dosis-effekt kurve og der er ikke risiko for trombocytopeni. Der er ved subkutan injektion 100% biotilgængelighed. Stoffernes lange halveringstid (Fondaparinux 13-15 timer; Idraparinux dage) muliggør henholdsvis én gang daglig og én gang ugentlig subkutan administration (108). Fondaparinux kræver ikke laboratoriemæssig koagulationskontrol, og i en fast daglig subkutan dosis, uafhængig af patientens vægt, er det fundet ligeså effektivt og sikkert som LMH ved indledning af AK-behandling hos patienter med DVT og LE (109). Idraparinux undersøges i øjeblikket i fase III-studier overfor heparin/warfarin i behandlingen af patienter med DVT og LE. Fondaparinux er registreret til brug som tromboseprofylakse inden for ortopædkirurgien og til medicinske patienter, men endnu ikke til behandling af VTE.

Konklusion

AK-behandling ved akut LE, hvor der ikke anvendes trombolyse, indledes med subkutan LMH én gang daglig i vægtbaseret dosis. LMH skal gives i mindst 5 døgn, og indtil INR under VKA-behandling har været i terapeutisk niveau i mindst 2 dage. VKA-behandlingen startes, når LE diagnosen er sikret, og må gerne indledes samme dag som LMH. Der startes med en forventet vedligeholdelsesdosis af VKA. Varigheden af den sekundære tromboseprofylakse med VKA afhænger af patientens risikoprofil, compliance, løbende kvalitetskontrol af behandlingen og patientens egne ønsker. Sponering kan foregå enten brat eller gradvist.

Hos patienter, som behandles med trombolysmidler, indledes AK-behandlingen med intravenøs infusion (minus bolus) af UFH med dosisjustering på basis af APTT-monitorering.

Skift til LMH subkutan i vægtbaseret dosis én gang daglig kan overvejes efter 2-3 dage med første injektion samtidig med ophør med UFH. Behandlingen med VKA indledes på vanlig vis. Den optimale intensitet af VKA-behandlingen ved LE er INR mellem 2 og 3.

Trombolysbehandling ved LE

Trombolytika opløser manifest tromboemboli ved at aktivere et plasmaproenzym, plasminogen, til det aktive enzym, plasmin. Plasmin degraderer fibrin til opløselige peptider. Cirkulerende plasmin kan også degradere fibrinogen og til en vis grad også andre plasmaproteiner. Streptokinase (SK), Urokinase (UK) og rekombinant vævsplasminogen aktivator (rt-PA) er de 3 trombolytiske stoffer, som er undersøgt ved LE.

UK syntetiseres i urinvejenes epitelceller og kan isoleres fra urin og humane embryologiske nyreceller. UK findes også i plasma som en enkeltkædet forbindelse, der anses for at være et proenzym. Med DNA rekombinant teknik kan UK syntetiseres - både enkeltkædet og dobbeltkædet, hvor den enkeltkædede forbindelse er den mest fibrinspecifik-

ke. UK administreres kontinuerligt intravenøst og har en halveringstid i plasma på ca. 15 minutter.

t-PA produceres i karvæggens endotelceller, men dannes også i andre celler, som fx human uterus og i melanomceller. t-PA syntetiseres som et enkeltkædet polypeptid, men bliver i plasmaet proteolytisk spaltet til en dobbeltkædet type af en række endogene proteaser. I nærvær af fibrin synes der ikke at være katalytisk forskel på de 2 typer af t-PA, men uden fibrin er enkeltkædet t-PA mindre aktiv. t-PA administreres intravenøst og har en initialt halveringstid i plasma på ca. 5 minutter og en terminal halveringstid på ca. 50 minutter.

SK er et non-enzymatisk enkeltkædet protein, som er dannet af betahæmolytiske streptokokker, Lancefields gruppe C. SK danner 1 til 1 stoechiometriske komplekser med plasminogen med blotlæggelse af aktive foci i plasminogenmolekylet. Dette plasminogen-streptokinasekompleks er en potent plasminogenaktivator. Organismen producerer antistoffer mod SK. SK administreres intravenøst og har en halveringstid på initialt 18 minutter og en langsommere på ca. 80 minutter, idet man har tolket den hurtige fase som en immunkompleks dannelse. SK er ikke fibrinspecifisk i modsætning til t-PA.

Ekperimentelle studier, kliniske observationer og randomiserede studier har samstemmende vist en gunstig effekt af trombolyse på angiografiske, hæmodynamiske og skintigrafiske parametre hos patienter med LE.

Der er en generel accept af trombolysebehandling til patienter med massiv LE og vedvarende hypotension eller shock (110). Da der mangler klinisk evidens for en mortalitetsreduktion under trombolysebehandling til patienter med submassiv LE, i.e. ekkokardiografisk påvist højre ventrikel forstørrelse og/eller hypokinese, er behandlingen ikke generelt accepteret til disse patienter. Det skyldes bl.a., at den hæmodynamiske effekt er kortvarig, blødningsrisikoen og manglende mortalitetsreduktion (111, 112).

Indtil for ganske nylig var der publiceret 9 randomiserede undersøgelser med i alt <500 patienter og kun 2 med >100, hvor heparin behandling alene bliver sammenlignet med forskellige trombolyseregimer plus heparin. To metaanalyser er for nylig blevet publiceret vedrørende disse studier (113, 114).

I UPET-studiet (115) fik 78 patienter heparin, og af disse døde 7 (9%), og 18 (23%) fik recidiv af LE inden for de første 2 uger af behandlingen. Til sammenligning døde 6 af 82 patienter (7%) behandlet med UK, og 14 (17%) fik recidiv af LE. Frekvensen af død og recidiv af LE var således 25% lavere i UK-gruppen end i den gruppe, som fik behandling med heparin (grænsesignifikant).

I det andet større studie med 101 patienter (116) blev sammenlignet rt-PA med heparin hos patienter med akut LE. Patienterne, som var hæmodynamisk stabile, fik bestemt højre ventrikels vægbevægelse kvalitativt og højre ventrikel slutdiastolisk areal blev bestemt planimetrisk fra ekkokardiogrammer ved behandlingsstart og efter 3 samt 24 timer. Perfusionslungeteskanning blev udført ved behandlingsstart og efter 24 timer. Højre ventrikels vægbevægelse blev forbedret hos 39% af rt-PA-behandlingen og 17% under heparinbehandlingen. Hos 2% af rt-PA-behandlede patienter og 17% af heparinbehandlede patienter blev højre ventrikels vægbevægelse forværret ($p = 0,05$). Patienter behandlet med rt-PA havde også signifikant reduktion i højre ventrikels slutdiastoliske areal efter 24 timer og en signifikant forbedring i lungeperfusionen. Recidiv af LE optrådte ikke hos de rt-PA-behandlede patienter, men der var 2 letale og 3 ikke-letale LE-tilfælde inden for 14 dage hos patienter behandlet med heparin alene ($p = 0,06$).

I PAIMS-2-studiet (117) blev sammenlignet 100 mg rt-PA efterfulgt af heparin med heparin alene ved akut LE. I studiet var antallet af patienter lille med 20 randomiserede til rt-PA og 16 til heparin. Angiografisk forbedring og reduktion i lungearterietrykket skete tidligere og i større omfang under trombolysebehandling, men blødningsfrekvensen var højere under denne behandling.

Levin og medarbejdere (118) undersøgte effekten af rt-PA hos patienter, som havde fået stillet LE-diagnosen angiografisk. Studiet var dobbeltblindt og randomiseret med 33 patienter i gruppen, som fik rt-PA i en dosis på 0,6 mg/kg i løbet af 2 minutter, 25 patienter fik placebo. Perfusionslungeteskanning efter 24 timer og 7 dage viste, at 34% af rt-PA-behandlede patienter havde mere end 50% resolution i perfusionsdefekt efter 24 timer sammenlignet med 12% i placebogruppen ($p = 0,026$). Ved 24 timer var forbedringen 37% i trombolysgruppen og 18,8% i placebogruppen ($p = 0,02$). Efter 7 dage var der ikke nogen signifikant forskel imellem perfusionen i de 2 behandlede grupper. Der var ingen signifikant forskel i blødningsrisikoen imellem de 2 behandlinger. Goldhaber og medarbejdere har gennemført en række randomiserede undersøgelser med sammenligning af rt-PA og UK ved behandling af LE. rt-PA i en dosis på 100 mg over 2 timer blev sammenlignet med UK 4.400 enheder/kg som bolus, efterfulgt af 4.400 enheder/kg/time i op til 24 timer (119). rt-PA gav en hurtigere trombolyse og færre blødninger. Ved et efterfølgende studie (120) blev sammelignet samme rt-PA-regime med UK givet i en dosis på 3 mio. enheder over 2 timer, hvor den første mio. enheder blev givet som bolus over 10 minutter. 90 patienter blev randomiseret, og ved en angiografisk kontrolundersøgelse efter 2 timer var der samme effekt af de 2 behandlingsregimer, og der var ingen forskel i blødningsrisikoen for de 2 behandlinger.

Verstraete og medarbejdere (121) sammenlignede intravenøs og intrapulmonal rt-PA-administration ved akut massiv

LE, og der kunne ikke påvises nogen forskel. I 2 nye arbejder (122, 123) er undersøgt bolus versus infusion af rt-PA ved akut LE. Bolus rt-PA var i disse undersøgelser 0,6 mg/kg givet over 15 minutter med en maksimumdosis på 50 mg. Der var ingen forskel i behandlingseffekten med de 2 behandlingsregimer, men i begge undersøgelser ikke signifikant flere blødningskomplikationer i bolusgruppen.

I et ældre studie (124) blev patienterne efter trombolyselbehandling og heparinmonoterapi fulgt i op til 1 år med bestemmelse af pulmonal kapillær blodvolumen samt CO-diffusionskapacitet, og der var fortsat en signifikant bedring i disse 2 parametre efter 1 år i den trombolytisk behandlede gruppe sammenlignet med den gruppe, som havde fået heparinmonoterapi. I en anden subgruppe af disse patienter (125) blev der efter 7 år bestemt pulmonal vaskulær respons under arbejde, og responset var signifikant bedre i den trombolytisk behandlede gruppe end i gruppen, som havde fået heparinmonoterapi. Hos de trombolyselbehandlede var der desuden et højere funktionsniveau.

I en større database (MAPPET) blev fundet en næsten 50% mortalitetsreduktion efter trombolyselbehandling (t-PA) i forhold til heparinbehandling hos klinisk stabile LE patienter med ekkokardiografiske tegn på akut belastning af højre ventrikel (126).

Disse data var baggrunden for MAPPET-3, som er en prospektiv, dobbelt-blind, randomiseret trombolysel vs heparin undersøgelse, med 256 patienter. Patienterne havde submassiv LE med tegn på pulmonal hypertension og/eller højre ventrikel dysfunktion. T-PA behandlingen reducerede primært endepunkt hospitalsmortalitet og øget behandlingsintensitet pga. klinisk forværring fra 25 til 11% (p <0.006) (127). Der var ingen forskel i mortaliteten i de to grupper. Der blev ikke observeret letale eller intrakranielle blødninger hos t-PA behandlede patienter. Der var insignifikant færre større blødninger hos de trombolysel behandlede.

De foreliggende studier peger således på en særlig høj tidlig mortalitetsrisiko hos hæmodynamisk stabile patienter med akut dilatation af højre ventrikel og særligt aggressive behandlingsmetoder er ofte nødvendig hos disse patienter.

Nyere studier har vist at stigning i troponin-T og -I (128) eller i "Brain Natriuretic Peptide" (BNP) (129) er korreleret til højre ventrikel dilatation ved LE og identificerer patienter med en dårlig prognose. Endnu foreligger ingen randomiserede studier, hvor disse risikomarkører har været anvendt i forbindelse med trombolyselbehandling.

Behandling med trombolysel indiceret ved:

1. Massiv LE med vedvarende hypotension eller shock.

Behandling med trombolysel bør overvejes ved:

2. Submassiv LE med pulmonal hypertension og/eller højre ventrikel dysfunktion bestemt ved ekkokardiografi enten akut eller ved behov for øget behandlingsintensitet under heparinbehandling.

Trombolyselbehandlingen bør gives som højdosisbehandling med rt-PA 100 mg i.v. Behandlingen efterfølges af vanlig heparin- og coumarinbehandling, idet dog heparinbehandlingen ikke indledes med en bolusinjektion.

Kontraindikationer mod trombolytisk behandling

Absolutte

- tidligere intrakraniel blødning
- intrakraniel eller intraspinal tumor
- nylig intrakraniel kirurgi eller hovedtraume
- nylig indre blødning

Relative

- større kirurgi eller partus inden for de sidste 7-10 dage
- biopsi fra organ eller punktur af større kar inden for de seneste dage
- cerebral trombose eller emboli inden for de sidste 3 måneder
- ukontrolleret hypertension
- defekt i hæmostasen (bl.a. trombocytal under 100×10^9 /liter)
- nyre- eller leverinsufficiens
- graviditet

Kirurgisk behandling af akut lungeemboli

Randomiserede klinisk kontrollerede studier sammenlignende medicinsk og kirurgisk behandling af akut lungeemboli er ikke udført – og vil formentlig aldrig blive udført. Til trods herfor er der alligevel en vis konsensus vedrørende indikationer, kontraindikationer og kirurgisk teknik for den kirurgiske behandling af patienter med betydende akut lungeemboli (1, 80, 130).

Kirurgisk embolektomi anbefales generelt kun til patienter, hvor trombolyse er kontraindiceret eller med utilstrækkelig virkning, og hvor der samtidig kan påvises en betydende central lungeemboli (1, 80, 130). Kirurgisk embolektomi kan dog **overvejes** ved en centralt placeret massiv embolus hos patienter som er hæmodynamisk ustabile, såfremt den kirurgiske ekspertise er tilgængelig (80). Som understøttende behandling kan anvendes ilttilskud, inotropika i form af dobutamin og eventuelt pulmonal vasodilatation med nitrogenoxid-inhalation (1, 80). Kontraindikationer for trombolyse, såvel absolutte som relative - hvorved kirurgisk embolektomi bliver en behandlingsmulighed – er anført under ”antitrombotisk behandling ved lungeemboli”.

Det kirurgiske indgreb kræver sternotomi og kardiopulmonal bypass (hertelungemaskine) (131). Hjertet fibrilleres og a. pulmonalis åbnes på langs. Embolimaterialet kan herefter udhentes med kateter, tang eller sug – samtidig med, at selve lungen squeezes. Kardiell arrest er således ikke nødvendig. Efter lukning af a. pulmonalis kan perfusionen afsluttes – og indgrebet vil ofte være udført inden for 2 timer.

Resultatet af det kirurgiske indgreb afhænger selvsagt af patientens tilstand før operationen, idet indgrebet *per se* indebærer en minimal risiko. Resultaterne er ofte dårlige, idet patienterne inden indgrebet ofte har cirkulatorisk kollaps og har haft flere episoder med hjertestop. I en opgørelse over 37 patienter opereret med nugældende indikationer for embolektomi fandtes en operativ mortalitet på ca. 20%, en 8-års overlevelse på ca. 70%, og ca. 80% af disse var i NYHA funktionsklasse I-II (132).

Akut kirurgisk embolektomi er **kontraindiceret** ved pulmonaltryk på mere end 60-70 mmHg, idet dette afspejler en kronisk tilstand med en konditioneret højre ventrikel pumpende mod et lungekredsløb med multiple organiserede tromber (1).

Kirurgisk behandling af kronisk trombo-embolisk pulmonal hypertension (KTPH)

Embolimaterialet i lungerne vil normalt opløses over tid, men hos et lille antal patienter organiseres embolimasserne til fibrøse tromber. Recidiverende embolitilfælde og trombedannelse omkring en organiseret embolus er medvirkende til udviklingen af den kroniske obstruktion af pulmonalkarrene med deraf følgende pulmonal hypertension og påvirkning af højre ventrikel med risiko for herteinsufficiens (131, 133). KTPH udvikles hos 1-5% af patienterne med akut lungeemboli, og over måneder til år (134).

Flotte resultater fra flere års udviklingsarbejde vedrørende kirurgisk behandling af KTPH beskrives senest af Jamieson i 2003 (133). Siden 1970 er i alt 1500 patienter opereret med en samlet operationsmortalitet på 7,5% og de seneste 500 patienter med en operationsmortalitet på 4,4%. Indgrebet kræver median sternotomi, kardiopulmonal bypass og perioder med kortvarig cirkulatorisk arrest i dyb hypotermi. Det understreges, at der ikke findes embolisk materiale i det pulmonale kargebet, som er utilgængeligt, og at ingen grad af højre ventrikelpåvirkning eller forhøjet pulmonal modstand kan gøre en patient inoperabel. 6-års overlevelse efter pulmonal endarterektomi angives til 75% med 93% af patienterne i NYHA funktionsklasse I-II. Uden operation findes afhængig af graden af pulmonal hypertension en 5-års overlevelse på 10-30% hos patienter med KTPH (135).

De gunstige resultater ved endarterektomi udkonkurrerer i dag lungetransplantation som behandlings-tilbud til patienter med KTPH (133). Der findes kun sparsomme data vedrørende sildenafil (Viagra®) gunstige effekt på pulmonal hypertension (136). Det kirurgiske indgreb er i princippet kurativt og der findes ingen medicinsk eller øvrig kirurgisk behandling, der kan dokumentere resultater, der kan måle sig med de beskrevne resultater ved kirurgisk endarterektomi (133).

Inferior vena cava filter

Inferior vena cava filter (IVCF) kan anvendes, når antikoagulationsbehandling er kontraindiceret eller ikke formår at hindre forekomsten af recidiverende lungeembolier (80). IVCF indsættes i dag ved en perkutan teknik. Sådanne temporære filtre (filtre, som skulle forhindre lungeembolier hos risikopatienter over en kortere periode) er endvidere blevet udviklet, men den formodede gunstige effekt er ikke dokumenteret (1). I 1998 publiceredes det eneste eksisterende randomiserede studie imellem AK-behandling med og uden IVCF (137). Hos 400 patienter med DVT, fandtes færre tilfælde af lungeemboli inden for de første 12 dage, men efter 2 år var denne forskel ikke længere signifikant, ligesom der heller ikke var nogen forskel i kort- eller langtidsmortalitet. Der var signifikant flere DVT tilfælde i gruppen med IVCF efter 2 år, og efter 6 år havde ca. 60% kliniske tegn på venøs insufficiens (1).

Effektiviteten af IVCF er således tvivlsom og filtrene er behæftet med komplikationer i form af filterokklusion eventuelt med vena cava trombose og okklusion. Filterokklusionen er forårsaget af selve filtret eller af tromber fanget af filtret, som er en potentiel trombogene "device" (1). AK-behandling med INR 2.0 – 3.0 anbefales til patienter med IVCF (1). IVCF indsættes oftest inden pulmonal endarterektomi ved pulmonal hypertension.

Sammenfattende må anføres, at uafklarede forhold vedrørende IVCF må afklares, før generelle anbefalinger for anvendelse af IVCF kan anføres (138).

Graviditet og venøs tromboembolisk sygdom

En normal graviditet vil medføre øget risiko for VTE som følge af hyperkoagulabilitet og øget tryk på de dybe bækkenvenner med kulmination omkring fødselstidspunktet og i det tidlige puerperium (106). Som følge af specielle problemer med diagnose og behandling omtales VTE under graviditet særskilt.

LE er fortsat den hyppigste dødsårsag under graviditet (139), og incidensen angives at være 0,5-1,0 pr 1000 graviditet, idet risikoen er størst omkring fødselstidspunktet og i puerperiet med særlig høj risiko ved sectio (139). Ved tilstedeværende trombogener faktorer - enten kongenitte (f.eks antitrombin- eller protein C-mangel) eller erhvervede (fx kunstig hjerteklap eller tidligere tromboemboli) - er risikoen for tromboemboli særlig høj og tromboseprofylakse kan være indiceret (139).

Diagnose

Graviditet vanskeliggør den i forvejen klinisk usikre diagnose yderligere. Non-invasive undersøgelser som Doppler-ultralyd og IPG er usikre ved crurisvenetrombose og kan hos gravide være usikre ved bækkenvenetrombose, da venekompression kan give et falsk positivt resultat. Perfusions-ventilationslungescintigrafi med anvendelse af 50% af den normale dosis anbefales i nyere rekommandationer (139). Ved uklare resultater suppleres med non-invasive undersøgelser af underekstremiteterne, D-dimer og ekkokardiografi. Ved fortsat uklar diagnose og klinisk mistanke om hæmodynamisk betydende LE kan pulmonal angiografi være indiceret med henblik på embolectomi. Strålerisikoen for foster og moder er mindre end oftest antaget. MR-scanning kan blive fremtidens diagnosemetode ved LE hos gravide.

Behandling

Behandlingsprincipperne ved LE hos gravide er som hos ikke-gravide, idet der dog som antitrombotisk middel alene bør anvendes LMH eller UFH. LMH foretrækkes ud fra teoretiske betragtninger; der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser (140, 141). Trombolysebehandling er kontraindiceret under graviditet på grund af risiko for placentablødning og også de første 10 dage post partum på grund af risikoen for svær blødning fra fødselsvejen. VKA bør undgås på grund af risiko for teratogen virkning og risiko for blødningskomplikationer hos fostret. Behandling gives i 3-6 måneder og til mindst 6 uger post partum (107). Længerevarende behandling kan være indiceret hos patienter med permanente risikofaktorer.

Prognose

Prognosen ved LE afhænger i vid udstrækning af, hvor hurtigt patienten får stillet diagnosen og bliver sat i behandling. Massiv LE kan i ugerne inden emboliens opståen være forudgået af mindre embolier, der ofte fejlagnostiseres på grund af beskedne eller ukarakteristiske symptomer (142). Alle patienter med mulig LE bør derfor have foretaget regelret klinisk og paraklinisk vurdering med henblik på at be- eller afkræfte diagnosen.

Hvis der er kliniske tegn på massiv LE bør billeddiagnostisk undersøgelse ideelt udføres inden for 1 time og ved submassiv LE inden for 24 timer (1). **Patienter med LE har høj risiko for recidiv inden for de første 4-6 uger** - især, hvis AK-behandling ikke iværksættes (81, 143-145). Autopsistudier har vist, at der hos patienter med letal LE kan påvises multiple lungeinfarkter og embolier af forskellig alder i 15-60% af tilfældene (143, 144).

Kortidsprognosen ved LE afhænger således i væsentlig grad af, dels hvorvidt behandling bliver institueret eller ej, og dels hvor hurtigt dette sker. Med adekvat AK-behandling reduceres incidensen af både letale og ikke-letale recidiver til under 8% (81, 146).

Ekkokardiografisk undersøgelse af højre ventrikels funktion har stor prognostisk betydning ved massiv og submassiv LE (41, 43). Påvisning af åbentstående foramen ovale er en signifikant prædikator for iskæmisk apopleksi (147). Betydningen af tilstedeværelse af mobile tromber i højre ventrikel for prognosen er uvis. Disse tromber ses typisk hos patienter med massiv eller submassiv LE, og prognosen er derfor generelt dårlig (40, 148). I tilfælde, hvor LE har medført væsentlige ekkokardiografiske forandringer i højre ventrikel, anbefales ekkokardiografisk kontrol efter ca. 6 uger.

Langtidsprognosen ved LE afhænger dels af forløbet af revaskularisering ved endogen fibrinolyse i det pulmonale arterielle system, og dels af tilstedeværelsen af risikofaktorer for recidiv. Mangelfuld revaskularisering vil ved massiv LE og recidiverende submassiv LE føre til udvikling af kronisk pulmonal hypertension, hvor det spontane forløb er forbundet med høj letalitet (135).

Pulmonal embolektomi har radikalt forbedret prognosen for disse patienter (133).

Risikoen for recidiv af LE afhænger af regulering og varighed af AK-behandling samt eventuel tilstedeværelse af kongenitte eller erhvervede risikofaktorer.

Personer, som får LE inden 50-års alderen, bør undersøges for kongenit trombofili, da påvisning heraf kan indicere livslang AK-behandling. Hos ældre personer er alderen en vigtig risikofaktor, og LE ses ofte som komplikation til anden sygdom, fx cancer, apopleksi eller kardiopulmonal sygdom. Undersøgelse for kongenit trombofili foretages derfor kun på ældre personer, hvis familieanamnese eller uforklarede recidiver tyder på tilstedeværelsen heraf. Cancer kan påvises hos 7-12% af patienter med idiopatisk VTE, men undersøgelse for okkult cancer er kun indiceret, hvis mistanken understøttes klinisk eller ved røntgen af thorax eller rutineblodprøver, idet det oftest drejer sig om avanceret cancer uden for terapeutisk rækkevidde (80, 149).

Litteratur

1. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2000 Aug;21(16):1301-36.
2. Hirsh J. Diagnosis of venous thrombosis and pulmonary embolism. Am J Cardiol 1990; 65: 45C-49C.
3. PIOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA 1990; 263: 2753-96.
4. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. Am Heart J 1987; 114: 1262-4.
5. Lilienfeld DE, Godbold JH, Burke GL, Sprafka JM, Pham DL, Baxter J. Hospitalization and case fatality for pulmonary

embolism in the twin cities: 1979-1984. *Am Heart J* 1990; 120: 392-5.

6. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of venous thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
7. Silverstein MD, Heit 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.
8. Dahlbäck B. New molecular insight into genetics of thrombophilia. *Thromb Haemost* 1995; 74: 139-42.
9. Levine MN, Hirsh J, Landefeld S, Raskob G. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1992; 102 suppl: 352S-63S.
10. Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaides AN, Scurr JH (Eds). *Prevention of Venous Thromboembolism*. Med-Orion Publishing Company. London 1994.
11. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I-22-I-30
12. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1991; 18: 345-70.
13. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational thromboembolism. *Best Practice Res Clin Haematol* 2003; 16: 243-259
14. Koster T, Small R-A, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties. *J Intern Med* 1995; 238: 31-7.
15. Mills AM, Wilkinson CL, Bromham DR, Guillebaud J, Kubba A, Wade A. Guidelines for prescribing combined oral contraceptives. *Brit Med J* 1996; 312: 121-2.
16. Samsioe G. HRT and cardiovascular disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 997: 358-372.
17. Rahr HB, Sørensen JV. Venous thromboembolism and cancer. *Blood Coag Fibrinol* 1992; 3: 451-60.
18. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1993; 353: 1167-73
19. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 997-1002.
20. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-981
21. Stein PD, Terrin ML, Hales CA *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.
22. 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.
23. 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
24. Wells PS, Anderson DR, Rodger 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
25. 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
26. Bova C, Greco F, Ferrari A, et al. The usefulness of the association of clinical probability, rapid plasma measure-

ment of D-dimer, compression echography of the lower limbs and echocardiography in the diagnosis of acute pulmonary embolism (Italian). *Ital Heart J* 2000;1:116–21

27. van Beek EJ, van den Ende B, Berckmans RJ, van der Heide YT, Brandjes DP, Sturk A, ten Cate JW. A comparative analysis of D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1993; 70: 408-13.
28. 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
29. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–5
30. Bates SM, Grand Maison A, Johnston M, et al. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2001; 161: 447–53
31. Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA, Holmgren A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *Am Heart J* 1998; 135:868-874.
32. Come PC, Kim D, Parker JA, Goldhaber SZ, Braunwald E, Markis JE. Early reversal of right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism after treatment with intravenous tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:971-978.
33. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341:507-511.
34. Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D, Maillier B, Jennesseaux C, Maes D et al. Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1996; 17:779-786.
35. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998; 65:101-109.
36. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; 82:1230-1235.
37. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001; 110:528-535.
38. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78:469-473.
39. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85:628-634.
40. Chartier L, Bera J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99:2779-2783.
41. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134:479-487.
42. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101:2817-2822.
43. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-1389.

44. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99:1325-1330.
45. Parker JA, Coleman RE, Siegel BA, Sostman HD, McKusick KA, Royal HD. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Lung Scintigraphy. version 2.0, 1999. [Http://www.snm.org/policy/new_guidelines_1.html](http://www.snm.org/policy/new_guidelines_1.html).
46. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. (The PISA-PED investigators). Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1387-93.
47. De groot MR, Oostdijk AH, Engelage AH, van Marwijk Kooy M, Buller HR. Changes in perfusion scintigraphy in the first days of heparin therapy in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1481-6.
48. Mortensen J, Henriksen JH. Ventilations/perfusionslungescintigrafi ved lungeemboli. *Ugeskrift for Læger* 2002; 164: 1826-7.
49. Schümichen C. V/Q-scanning/SPECT for the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiration* 2003; 70: 329-42.
50. Meyer G, Collignon MA, Guinet F, Jeffrey AA, Barritault L, Sors H. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1990; 17: 315-9.
51. Prediletto R, Paoletti P, Fornai E, Perissinotto A, Petruzzelli S, Formichi B, Ruschi S, Palla A, Giannella-Neto A, Giuntini C. Natural course of treated pulmonary embolism. Evaluation by perfusion lung scintigraphy, gas exchange, and chest roentgenogram. *Chest* 1990; 97: 554-61.
52. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou Heparin Standard: Evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study. *J Nucl Med* 2000; 41: 1043-8.
53. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis II. *Sem Nucl Med* 2002; 32: 173-82.
54. Bajc M, Albrechtsson U, Olsson CG, Olsson B, Jonson B. Comparison of ventilation/perfusion scintigraphy and helical CT for diagnosis of pulmonary embolism; strategy using clinical data and ancillary findings. *Clin Physiol & Func Im* 2002; 22: 392-7.
55. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, Stobbe DE, Wooten W, Sayre JW, Chavez RD, Unguez CE. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 897-906.
56. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De Coster P, Vander Borgh T. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002; 23: 1107-13.
57. Lemb M, Pohlabein H. Pulmonary thromboembolism: a retrospective study on the examination of 991 patients by ventilation/perfusion SPECT using Technegas. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 179-86.
58. Barghouth G, Yersin B, Boubaker A, Doenz F, Schnyder P, Delaloye AB. Combination of clinical and V/Q scan assessment for the diagnosis of pulmonary embolism: a 2-year outcome prospective study. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1280-5.
59. Palmer J, Bitzen U, Jonson B, Bajc M. Comprehensive ventilation/perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2001; 42:1288-94.
60. Bajc M, Bitzen U, Olsson B, Perez de Sa V, Palmer J, Jonson B. Lung ventilation/perfusion SPECT in the artificially embolized pig. *J Nucl Med* 2002; 43:640-7.
61. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
62. Gray HW. The natural history of venous thromboembolism: Impact on ventilation/perfusion scan reporting. *Sem Nucl Med* 2002; 32: 159-72.

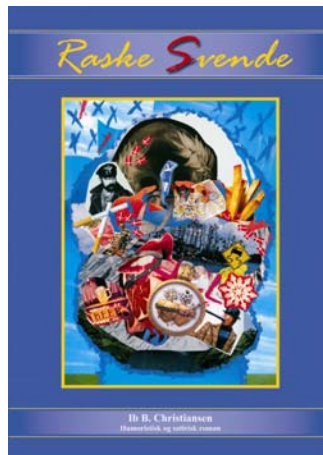
63. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Int Med* 1983;98:891-9.
64. Turkstra F, Kuijter PMM, van Beek EJR et al. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Int Med* 1997;126:775-81.
65. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Int Med* 1998;129:1044-9.
66. 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 Int Med* 1996; 156: 531-6
67. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: Diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique - Comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185:381-387
68. Goodman LR, Lipchik RJ. Diagnosis of acute pulmonary embolism: time for a new approach. *Radiology* 1996; 199:25-27
69. Vassiliou Raptopoulos, Philip M. Boiselle. Multi-Detector Row Spiral CT pulmonary angiography: Comparison with Single-Detector Row Spiral CT¹. *Radiology* 2001; 221:606-613
70. Remy-Jardin MJ, Remy J, Petyt L, Duhamel A, Marchandise X. Diagnosis of acute pulmonary embolism with spiral CT: Comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996; 200:699-706
71. Oudkerk M, van Beek EJ, Wielopolski P, van Ooijen PM, Brouwers-Kuyper EM, Bongaerts AH, Berghout A. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet*. 2002 May 11; 359(9318):1643-7.
72. Kluge A, Muller C, Hansel J, Gerrits T, Bachmann G. Real – time MR with TrueFISP for the detection of acute pulmonary embolism: initial clinical experience. *Eur Radiol*. 2003 Dec 5.
73. Piers DB, Verzijlberger F, Westermann JJ, Ludwig JW: A comparative study of intravenous digital subtraction angiography and ventilation-perfusion scans in suspected pulmonary embolism. *Chest* 1987; 91: 837-43.
74. Reilley RF, Smith CW, Price RR et al. Digital subtraction angiography. Limitations for the detection of pulmonary embolism. *Radiology* 1983;149:379-82.
75. Brochier ML. Pulmonary angiography in pulmonary embolism. I: Morpurgo M.(ed.): Pulmonary embolism. New York: Marcel Dekker Inc., 1994; 179-92.
76. Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW et al. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism: indication, techniques and results in 347 patients. *Am Heart J* 1971;31:175-85.
77. Henry JW, Reluea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995;107:1375-8.
78. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.
79. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow?: treatment and prevention. *Chest*. 2002 Nov;122(5):1801-17.
80. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism *Thorax* 2003; 58: 470-483.
81. Barrit DW, Jordan SC, Anticoagulant drugs in the treatment of Pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;i:1309-12.
82. Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous throm-

- bosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg.* 2000 Nov;32(5):861-9.
83. Bauer KA. Coumarin-induced skin necrosis. *Arch Dermatol.* 1993 Jun;129(6):766-8.
 84. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis.
 85. Leroyer C, Bressollette L, Oger E, Mansourati J, Cheze-Le Rest C, Nonent M, Buchmuller A, Tardy B, Decousus H, Parent F, Simonneau G, Juste K, Ill P, Abgrall JF, Clavier J, Mottier D. Early versus delayed introduction of oral vitamin K antagonists in combination with low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis. a randomized clinical trial. The ANTENOX Study Group. *Haemostasis.* 1998 Mar-Apr;28(2):70-7.
 86. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med.* 1997 Jan 15;126(2):133-6.
 87. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, Turpie AG, McLoughlin D, Dodd P, Thomas M, Raskob G, Ockelford P. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1982 Dec 30;307(27):1676-81.
 88. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, Cushman M, Moll S, Kessler CM, Elliott CG, Paulson R, Wong T, Bauer KA, Schwartz BA, Miletich JP, Bounameaux H, Glynn RJ; PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003 Apr 10;348(15): 1425-34.
 89. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M; Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Events Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14;349(7):631-9.
 90. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsch JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D, Beau B. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire.* *N Engl J Med.* 1997 Sep 4;337(10):663-9.
 91. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med.* 2000 Jan 24;160(2):229-36.
 92. Rocha E, Martinez-Gonzalez MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica.* 2000 Sep;85(9):935-42.
 93. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2001 Oct;86(4):980-4.
 94. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2002 Dec 9-23;162(22):2537-41.
 95. Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2).
 96. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, Forgie MA, Goudie D, Morrow B, Kovacs J. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med.* 1998 Sep 14;158(16):1809-12.
 97. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost.* 2000 Feb;83(2):209-11.
 98. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2001 Jan;119(1 Suppl):176S-193S.

99. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, Moia M, Guazzaloca G, Bertoldi A, Tomasi C, Scannapieco G, Ageno W; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001 Jul 19;345(3):165-9.
100. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Larfars G, Leijd B, Linder O, Loogna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Feb 6;336(6):393-8.
101. van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):
102. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, Frulla M, Mosena L, Tormene D, Piccioli A, Simioni P, Girolami A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002 Dec 17;137(12):955-60.
103. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost*. 2002 Jan;87(1):7-12.
104. Ascani A, Iorio A, Agnelli G. Withdrawal of warfarin after deep vein thrombosis: effects of a low fixed dose on rebound thrombin generation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999 Jul;10(5):291-5.
105. Kaplan KL. Direct thrombin inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 May;4(5):653-66.
106. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H; THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30;349(18):1713-21.
107. Huisman M.V., on behalf of The THRIVE Treatment Study. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with current standard therapy for acute symptomatic deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism: a randomized, double-blind, multinational study. *J Haemost Thromb* 2003 1: suppl 1; Abstract number: OC003
108. Koopman MM, Buller HR. Short- and long-acting synthetic pentasaccharides. *J Intern Med*. 2003 Oct;254(4):335-42.
109. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30;349(18):1695-702.
110. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1971;33:616
111. Dalen JE, Alpert JS, Hirsch J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: Is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997;157:2550-6.
112. Dalen JE. The uncertain role of thrombolytic therapy in the treatment of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002;162:2521-3.
113. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based metaanalysis. *Arch Intern Med* 2002;162:2537-41.
114. Thabut G, Thabut D, Meyers RP et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1660-7.
115. The urokinase pulmonary embolism trial: A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47 suppl. 2: 1-108.
116. Goldhaber SZ, Haire W, Feldstein ML et al. alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: Randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-11.

117. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator italian multicenter study 2. *JACC* 1992; 20: 520-6.
118. Levine M, Hirsh J, Weitz J et al. A randomized trial of an single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98: 6: 1473-9.
119. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment a acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 293-8.
120. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: A randomized controlled multicenter trial. *JACC* 1992; 20: 24-30.
121. Verstraete M, Miller GAH, Bounameaux H. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77: 353-60.
122. Sors H, Pacouret G, Azarian R et al. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994; 106: 3: 712-7.
123. Goldhaber SZ, Polak JF, Feldstein ML et al. Efficacy and safety of repeated boluses of urokinase in the treatment of deep venous thrombosis. *Am Cardiol* 1994; 73: 75-9.
124. Sharma GVRK, Bureson VA, Sasahara AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980; 303: 173-80.
125. Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM et al. Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Vasc Med* 2000;5:91-5.
126. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
127. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
128. Tapson VF. Diagnosing and managing acute pulmonary embolism: Role of cardiac troponins. *Am Heart J* 2003;145:751-3.
129. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JWM et al. Brain Natriuretic Peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2082-4.
130. Wood KE. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905.
131. Stadil F, Lund B, Nordling J (eds.). *Kirurgisk kompendium 3. udgave*. København: Nyt Nordisk Forlag, 2003: 628-9.
132. Doerge HC, Schoendube FA, Loeser H, Walter M, Messmer BJ. Pulmonary embolectomy: review of a 15 year experience and role in the age of thrombolytic therapy: early and late results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996; 10(11): 952-7.
133. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary Endarterectomy: Experience and Lessons Learned in 1,500 Cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1457- 64.
134. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Prob Surg* 2000; 37: 165-252.
135. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary embolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
136. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003 28;108(17): 2066-9

137. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409–15.
138. Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest* 2002; 122(3): 963-7.
139. Togli MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:108-14.
140. Laurent P, Dussurat GV, Bonal J, et al. Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002; 62: 463-77.
141. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995;102 Suppl.:305S-11S.
142. Widimsky J. Mechanisms in embolic pulmonary hypertension. I: Wagenvoort CA, Denolin H, eds. *Pulmonary Circulation, Advances and Controversies*. Amsterdam: Elsevier, 1989: 75–86.
143. Morpurgo M, Schmid C. Clinico-pathologic correlations in pulmonary embolism: *a posteriori* evaluation. *Prog Resp Dis* 1980; 13: 8–15.
144. Hume M, Sevitt S, Thomas DP. *Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism*. Cambridge: Harvard University Press, 1970: 206–7.
145. Pacouret G, Alison D, Pottier JM *et al*. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. a prospective study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 305–8.
146. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/ISFC Task Force. *JAMA* 1992; 268: 1727–33.
147. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W *et al*. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 97: 1946–51.
148. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F *et al*. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1433–5.
149. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846–50.



Tilbud til Selskabets medlemmer (Julegaven ?)

'Enhver lighed med nulevende eller afdøde personer er næppe helt tilfældig'.

Sådan indleder vores gode kollega, *Ib Brendekilde Christiansen* sin satiriske roman, *Raske Svende*. *Ib Christiansen* har gennem sit mangeårige virke som administrerende overlæge på Hvidovre Hospital fået et indgående kendskab til sundhedsvæsenet på godt og ondt og IC lægger da heller ikke skjul på, at mennesker og begivenheder er kalkeret over virkelige personer og hændelser i sygehusvæsenet.

'Raske svende' er en satirisk samtidsroman, som med humoristisk glimt i øjet spidder det danske velfærdssamfund og i særdeleshed det hæderkronede sundhedsvæsen, når det er bedst...og værst!

Handlingen udspiller sig i provinsbyen Asborg, hvor overlæge Balder prøver at holde humøret oppe, trods vilkårlige besparelser og en formørket hospitalsledelse. Balders modpol er sygehusdirektøren, Loke Djøf, der - udover sine bestræbelser for at få ram på Balder - alene arbejder på at komme frem i systemet. Det sker ved hjælp af såkaldte effektiviseringer, som frem for alt rundbarberer serviceniveauet og bringer de hårdt prøvede medarbejderne mere og mere i knæ.

Hypokondri, socialt bedrageri, indvandrerproblemer, pamperi, skoleundervisning og vinsmagning, er blot nogle af de aktuelle emner, som romanen tager under kritisk behandling. Alt sammen mens Asborg lader op til dronningens lange ventede besøg. Kongeskibets ankomst kommer da heller ikke til at gå stille af!

Bogen er en spids, men humoristisk, albue i siden på velfærds-Danmark. Dens beskrivelse af de ofte fornuftstridige begivenheder i og omkring Asborg, lægger op til mange gode grin og dens satiriske tone ligger fjernt fra klynkekoret. Gennem romanens mange urkomiske optrin, kan man ikke undgå at få fornyet sit syn på både forsiden og bagsiden af medaljen i det moderne behandlersamfund.

"Raske Svende" er IC's debutroman. Udover sit virke som hjertelæge, hvor han gennem 8 år var bestyrelsesmedlem i Cardiologisk Selskab, har IC været fast leverandør til Svikmøllen (bl.a. Dronningens nytårstale), ligesom han har skrevet revytekster og holdt humoristiske foredrag. En sjov og munter pen fornægter sig ikke.

Deres redaktør har haft det privilegium at kende IC's finurlige lune igennem mange år, og tøver derfor ikke med at bringe dette usædvanlige indslag i Cardiologisk Forum.

"Velskrevet bidende satirisk roman med bred appel." Carsten Nørby Sørensen , Lektøruddtalelse

Særpris 228 kr. (incl. Forsendelse). Normalpris 248 kr. Bestilling sendes til: liva@dadlnet.dk