

Terapeutiske konsekvenser ved lungeskintigrafi med intermediær sandsynlighed for lungeemboli

Stud.med. Ea Sofie Marmolin, stud.med. Louise Møller, overlæge Allan Johansen, læge Poul Henning Madsen & læge Søren Hess

ORIGINALARTIKEL

Odense Universitets-hospital, Nuklearmedicinsk Afdeling

RESUME

INTRODUKTION: Lungeemboli har høj letalitet og er svær at diagnosticere. I udredningen anvendes blandt andet lungeskintigrafi, men et betydeligt antal skintigrafisvar er inkonklusive. Formålet med dette studie var at klarlægge, hvorledes patienter med sådanne skintigrafisvar håndteres.

MATERIALE OG METODER: I alt 416 patienter fik foretaget lungeskintigrafi ved Nuklearmedicinsk Afdeling på Odense Universitetshospital i 2004. Af disse indgik 321 (77%) i denne retrospektive opgørelse af patientjournaler.

RESULTATER: I alt 98 (30%) patienter havde skintigrafisk intermediær sandsynlighed for lungeemboli. I alt 14 (14%) blev udredt yderligere, 28 (29%) fik behandling og 29 (30%) blev af den kliniske afdeling tolket som afkræftelse af diagnosen lungeemboli. Der var ingen signifikant forskel i demografiske data eller i hvilke undersøgelser, der var foretaget før skintigrafi mellem dem, der modtog behandling og dem, der ikke gjorde. Der var endvidere ingen forskel for dem, der blev tolket som afkræftet i forhold til dem, der ikke gjorde.

KONKLUSION: Få patienter med intermediær sandsynlighed blev yderligere udredt, og en tredjedel blev tolket som afkræftelse af lungeemboli – begge dele er i modsætning til anbefalingerne i flere kliniske retningslinjer på området. I gruppen af patienter med intermediær sandsynlighed for lungeemboli kunne vi ikke påvise forskelle i anamnese eller klinisk tilstand mellem dem, der fik behandling, og dem, der ikke gjorde.

Patienter med lungeemboli (LE) har varierende symptomer, og intet symptomkompleks er patognomonisk, hvilket vanskeliggør diagnosticeringen. Ubehandlet er mortaliteten 30%, hvorfor det er vigtigt med præcis diagnostik og hurtig iværksat behandling. Dødeligheden kan herved reduceres til 2-8% [1, 2]. Behandlingen er ikke uden bivirkninger, idet der er en ikke ubetydelig risiko for alvorlige blødninger hos patienter i behandling med vitamin-K-antagonister [3]. Der er således risiko ved både overbehandling (behandling af patienter, der ikke har LE) og underbehandling (manglende behandling af patienter, der har LE) [1], hvilket i begge tilfælde kan skyldes insuffi-cient diagnostik.

Lungeskintigrafi har gennem en årrække været anbefalet som primært billeddiagnostikum ved mistanke om LE [1].

En normal lungeskintigrafi afkræfter diagnosen, og en lungeskintigrafi med høj sandsynlighed for LE bekræfter diagnosen, idet sensitivitet og specificitet for disse to resultater er henholdsvis 98% og 97% [4]. Imidlertid falder kun et mindretal af undersøgelsesresultaterne inden for disse to veldefinerede grupper, mens de resterende fordeler sig i to undergrupper med enten lav eller intermediær sandsynlighed for LE. Fra *Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis* (PIOPED)-studiet fra 1990 ved man, at den reelle forekomst af LE er på 14% og 30% i grupperne med henholdsvis lav og intermediær skintigrafisk sandsynlighed for LE [4], og i flere kliniske retningslinjer anbefales yderligere udredning hos gruppen med intermediær sandsynlighed for LE. Der mangler imidlertid viden om, hvorledes disse patienter håndteres i klinisk praksis. I denne retrospektive opgørelse søges dette belyst.

MATERIALE OG METODER

Alle patienter, der blev henvist til lungeskintigrafi ved Nuklearmedicinsk Afdeling på Odense Universitetshospital i 2004, blev inkluderet (n = 416) i dette retrospektive studie. Heraf ekskluderedes 55 (13%), der enten ikke var tilgængelige i Fyns Amts patientadministrative system (FPAS) (n = 39), var henvist fra praktiserende læge (n = 3), fik foretaget undersøgelse som led i kontrol efter tidligere LE (n = 7), eller hvor undersøgelsen var insuffi-cient (n = 6). Yderligere 40 ambulante patienter blev ekskluderet. Den endelige studiepopulation blev på 321 patienter.

Ud fra patientjournaler registrerede vi blandt andet symptomer, kliniske fund, komorbiditet, udførte undersøgelser samt behandling. Undersøgelserne indbefattede spiral computertomografi (spiral-CT), røntgen af thorax, arterieblodgasanalyse, D-dimer og andre koagulationsmarkører, ekkokardiografi, ultralyd af over- eller underekstremitet og pulmonal angiografi.

Lungeskintigrafien udførtes som ventilations-skintigrafi med kulstofmikropartikler mærket med ^{99m}technetium (Technegas) efterfulgt af perfusions-skintigrafi efter intravenøs indgift af makroaggreget albumin ligeledes mærket med ^{99m}technetium.

Til dataregistrering anvendtes Microsoft Excel. Alle p-værdier er tosidede og beregnet i GraphPad [5]

ved hjælp af χ^2 -test, Fischers eksakte test samt uparret t-test. $p < 0,05$ blev betragtet som signifikant.

RESULTATER

Der var 298 (93%) patienter med dyspnø, 116 (36%) med brystmerter, 14 (4%) havde hæmoptyse, og der var 16 (5%) tilfælde af synkope. Lungskintigrafi viste hos 21 (7%) patienter normale forhold, hos 124 (39%) lav sandsynlighed, hos 98 (30%) intermediær sandsynlighed og hos 78 (24%) høj sandsynlighed for LE (kategorierne for luskintigrafierne var som angivet i PIOPED-studiet [4]). **Figur 1** viser, hvor store andele patienter i hver af disse fire kategorier, der fik foretaget yderligere undersøgelser efter luskintigrafi, og hvor store andele patienter der fik behandling. Kun 14 (14%) med intermediær sandsynlighed fik foretaget yderligere udredning omfattende spiral-CT ($n = 8$), ekkokardiografi ($n = 5$), enkeltstående ultralyd af underekstremiteterne ($n = 4$), udredning for koagulationsforstyrrelse ($n = 4$) og måling af D-dimer ($n = 2$). I gruppen med lav sandsynlighed blev tre yderligere udredt, heraf to med spiral-CT, en med ekkokardiografi, en med enkeltstående ultralyd af underekstremiteterne, en blev udredt for koagulationsforstyrrelse og en fik målt D-dimer. Af de 28, der fik skintigrafisvaret *høj sandsynlighed*, blev 14 yderligere udredt for koagulationsforstyrrelse, ni fik foretaget enkeltstående ultralyd af underekstremiteterne, otte blev udredt med ekkokardiografi og fire med spiral-CT. Flere af de patienter, der blev udredt yderligere fik foretaget mere end en supplerende undersøgelse.

Tabel 1 viser væsentlige patientkarakteristika. Sammenligning af patientkarakteristika for de med intermediær sandsynlighed og for de øvrige viste, at førstnævnte gruppe havde en højere gennemsnitsalder, henholdsvis 67 år (21-98 år) og 61 år (15-95 år) ($p < 0,01$), hyppigere kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), henholdsvis 33 (34%) og 27 (12%) ($p < 0,01$) og hyppigere anden kardiopulmonal sygdom, henholdsvis 39 (40%) og 61 (27%) ($p = 0,04$).

Tabel 2 viser for gruppen med intermediær sandsynlighed forskelle i patientkarakteristika og undersøgelser, der blev foretaget før skintigrafi. Tabellen er opdelt efter, om der blev givet behandling for LE eller ej. Der var ingen signifikant forskel på de to grupper. Hos de 28 (29%) patienter, der fik behandling, blev denne i 17 tilfælde (61%) givet på baggrund af skintigrafisvar, og hos syv af disse havde den behandlende læge anført høj klinisk mistanke om LE. Fjorten (50%) var på anden indikation, heraf tre dog på baggrund af både skintigrafisvar og anden indikation, mens 11 (39%) fik behandling udelukkende på an-

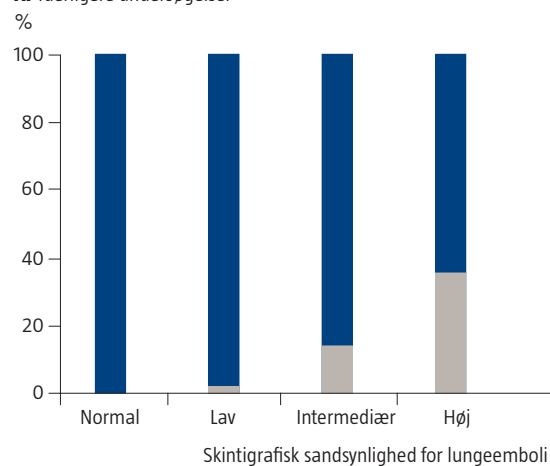
den indikation, hvilket gjaldt verificeret atrieflimren eller dyb venøs trombose (DVT) hos patienten. Hos de 70 (71%) ikkebehandlede patienter var baggrunden hos 61 (87%) resultatet af luskintigrafi, hos 11 (16%) ud fra en samlet klinisk vurdering, hos syv (10%) yderligere undersøgelser og hos en (1%) blev antikoagulans (AK)-behandling vurderet som kontraindiceret på grund af patientens generelle almentilstand. Nogle patienter faldt i mere end en kategori.

Hos de 61 patienter med intermediær sandsynlighed, hvor behandling blev fravalgt på baggrund af skintigrafisvar, var der 29 (30%), hvor det fremgik af journalen, at intermediær sandsynlighed var ensbetydende med afkræftelse af LE. **Tabel 3** viser forskelle i patientkarakteristika og undersøgelser, der blev foretaget før skintigrafi mellem de, der fik vurderet LE som afkræftet på baggrund af luskintigrafien og resten af den intermediære gruppe. Der var ingen signifikant forskel mellem disse to grupper.

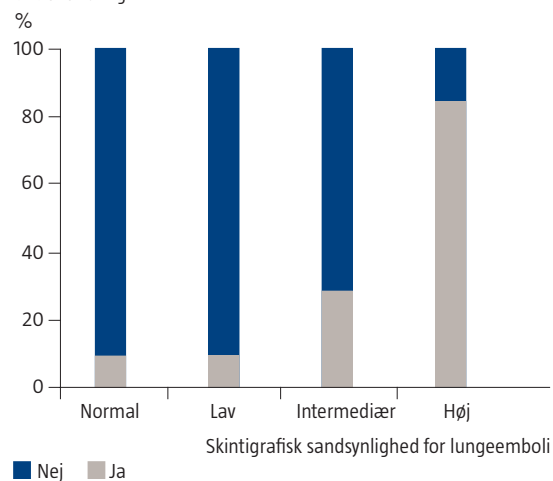
FIGUR 1

A. Andele, der fik foretaget yderligere undersøgelser efter luskintigrafi. **B.** Andele, der fik opstartet behandling efter luskintigrafi.

A. Yderligere undersøgelser



B. Behandling





TABEL 1

Patientkarakteristika.

	Mænd	Kvinder	I alt
I alt, n (%)	158 (100)	163 (100)	321 (100)
Gennemsnitsalder, år (spændvidde)	62 (15-91)	63 (17-98)	63 (15-98)
Kronisk obstruktiv lungelidelse, n (%)	39 (25)	21 (13)	60 (19)
Hjerteinsufficiens, n (%)	40 (25)	21 (13)	61 (19)
Anden kardiopulmonal sygdom, n (%)	55 (35)	45 (28)	100 (31)
I heparinbehandling ^a , n (%)	1 (1)	3 (2)	4 (1)
I antikoagulationsbehandling ^a , n (%)	10 (6)	12 (7)	22 (7)

a) På indlæggelsesdagen.



TABEL 2

Forskelle på behandlede og ikkebehandlede patienter med intermediær sandsynlighed for lungeemboli.

	Behandling	Ikkebehandling	p-værdi
I alt, n (%)	28 (100)	70 (100)	–
Gennemsnitsalder, år (spændvidde)	68 (21-88)	66 (24-98)	0,60
Kronisk obstruktiv lungelidelse, n (%)	7 (25)	26 (37)	0,35
Hjerteinsufficiens, n (%)	5 (18)	17 (24)	0,67
Anden kardiopulmonal sygdom, n (%)	8 (29)	31 (44)	0,23
I heparinbehandling ^a , n (%)	0	1 (1)	1,00
I antikoagulationsbehandling ^a , n (%)	0	5	0,32
Røntgen af thorax – ikke normal, n (%)	21 (75)	58 (83)	0,55
PaO ₂ < 9,0 kPa/saturation < 90%, n (%)	16 (57)	54 (77)	0,08
D-dimer > 0,5 mikrog/l, n (%)	20 (71)	45 (64)	0,66
Højresidig belastning ved ekkokardiografi, n (%)	9 (32)	16 (23)	0,49
Dyb venetrombose ved ultralydsskanning, n (%)	2 (7)	1 (1)	0,20
Puls > 100 slag/min, n (%)	10 (36)	24 (34)	0,89
Systolisk blodtryk < 100 mmHg, n (%)	5 (18)	10 (14)	0,89
Første behandling rettet mod lungeemboli, n (%)	5 (18)	21 (30)	0,33

PaO₂ = partialtrykket af ilt i arterieblod.

a) På indlæggelsesdagen.

DISKUSSION

Hos patienter, hvor lungeskintigrafi viste intermediær sandsynlighed for LE, fik 14 (14%) foretaget yderligere undersøgelser med henblik på at af- eller bekræfte den kliniske mistanke om LE. Ifølge anbefalingen fra *American Thoracic Society* fra 1999 [6] bør alle patienter med intermediær sandsynlighed for LE udredes yderligere med pulmonal angiografi, hvis de er hæmodynamisk ustabile – og med gentagne ultralydsundersøgelser af underekstremiteterne, hvis de er stabile. Hvis ultralydsskanningen er normal, anbefales undersøgelsen gentaget, idet en enkelt negativ ultralydsundersøgelse for DVT ikke betragtes som suffcient til udelukkelse af LE. I kliniske retningslinjer fra *British Thoracic Society* fra 2003 [7] og *The*

European Society of Cardiology fra 2000 [2] anbefales det, at en inkonklusiv lungeskintigrafi følges op med pulmonal angiografi eller gentagne ultralydsskanninger af underekstremitets- og bækkenvenner. De kliniske retningslinjer fra Dansk Cardiologisk Selskab [8], som var gældende i 2004, tilrådede, at et inkonklusivt skintigrafiresultat kombineres med spiral-CT eller ultralydsskanning af underekstremiteterne. Denne anbefaling er fortsat er at finde i den nyeste udgave af disse retningslinjer [1].

Kemper et al [9] lavede i 1997 et studie på 413 patienter, hvoraf 111 havde intermediær sandsynlighed for LE, og kun 12 (11%) blev yderligere udredt, hvilket svarer til dette studies resultater. *Murchinson et al* [10] observerede dog i et lignende studie fra 1997 med 650 patienter, hvoraf 94 havde intermediær sandsynlighed for LE, at 36 (38%) blev videre udredt. Dette forholdsvis lave antal supplerende udredninger kan måske forklares ved, at den kliniske tilstand alligevel ikke stemte overens med diagnosen LE, eller at resultatet af andre undersøgelsesresultater i mellemtiden havde sandsynliggjort andre diagnoser.

I gruppen af patienter med intermediær sandsynlighed har vi ikke kunnet påvise forskel på de patienter, der modtog behandling, og de, der ikke gjorde. Det synes dermed tilfældigt, hvem der fik behandling. Samlet set lå andelen af behandlede patienter tæt på den i PIOPED-studiet fundne forekomst af LE [4], men da antallet, der blev behandlet på indikationen LE, var væsentligt lavere, kunne man mistænke underbehandling af sygdommen.

Svarende til resultater fra *Calvo-Romero et al* [11] fandt vi ved sammenligning af gruppen med intermediær sandsynlighed med de øvrige en signifikant højere gennemsnitsalder, hyppigere forekomst af KOL og hyppigere forekomst af anden kardiopulmonal sygdom i gruppen med intermediær sandsynlighed. Tolkning af lungeskintigrafi er vanskelig ved samtidig forekomst af KOL, hvorfor det ved intermediær sandsynlighed hos denne patientgruppe er vigtigt at erindre, at op mod en fjerdedel af de patienter, der har uforklaret eksacerbation i KOL, har LE [12, 13].

Det var overraskende, at svaret intermediær sandsynlighed hos 30% blev tolket som afkræftelse af LE. *Kemper et al* [9] fandt et tilsvarende resultat. Der fandtes ingen signifikant forskel mellem de, der ifølge journalen havde fået afkræftet diagnosen, og de resterende – fraset en tendens til hyppigere forekomst af abnormiteter på røntgen af thorax. Dette kunne tyde på, at der blev fundet andre forklaringer på symptomerne hos de, hvor diagnosen blev vurderet at være afkræftet. Det paradoksale var dog, at samme gruppe i højere grad havde fået første be-

handling rettet mod LE, det vil sige før lungeskintigrafien blev udført, hvilket tyder på en initial større klinisk mistanke blandt disse patienter. Baggrunden for, at nogle patienter med intermediær sandsynlighed ikke får behandling, er formentlig ofte reel, men ifølge de tidligere nævnte kliniske retningslinjer, bør man ikke sidestille et inkonklusivt skintigrafisvar med, at LE er afkræftet.

En begrænsning ved vort studie er, at det er retrospektivt. Ikke alle efterstræbte registreringer var tilgængelige, idet data registreredes som positive/til stede, hvor en læge havde noteret det i journalen og som negativt/ikke tilstede, hvor det ikke var nævnt, hvilket kunne give en underregistrering.

Tidligere blev pulmonal angiografi anset for guldstandard i diagnosticeringen af LE, men *multislice*-CT-teknik har mange steder overtaget denne plads, og pulmonal angiografi anvendes nu kun sjældent. Begge metoder har dog flere kontraindikationer end lungeskintografi, herunder nedsat nyrefunktion og graviditet. En konklusiv skintografi (normal eller høj sandsynlighed) er velegnet til at af- eller bekræfte LE. Der er dog næppe tvivl om, at en væsentlig årsag til CTs hastige implementering ved denne indikation er antallet af inkonklusive skintigrafisvar, som traditionelt volder vanskeligheder, hvilket også dette studie har vist. Det kan forventes at CT, der ud over diagnosen LE også kan bidrage med differentialdiagnoser, vil overtage en del af lungeskintografiens rolle. Sidstnævnte bør dog fortsat have en plads i udredningen af LE – specielt hvis der kan opnås en mere præcis resultatrapportering med færre inkonklusive, hvilket har været forsøgt imødekommet på flere måder [1, 14, 15].

KONKLUSION

Lungeskintografi kan ikke altid be- eller afkræfte LE ved klinisk mistanke om denne sygdom, idet undersøgelsen i en del tilfælde er inkonklusiv. Disse patienter bør videreudredes, men i vores opgørelse var det kun tilfældet hos 14%. Hos en tredjedel blev det inkonklusive svar taget til indtægt for, at diagnosen LE var afkræftet.

KORRESPONDANCE: Søren Hess, Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitets-hospital, 5000 Odense C. E-mail: hess@dadlnet.dk

ANTAGET: 5. oktober 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Husted SE, Christiansen T, Hassager C et al. Lungeemboli. Klaringsrapport fra en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Thoraxkirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, 2004.
- Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B et al. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.
- Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the 7th ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:287-310.



TABEL 3

Forskelle på patienter, hvor lungeemboli blev vurderet som afkræftet henholdsvis ikkeafkræftet på baggrund af et intermediært skintigrafisvar.

	Afkræftet	Ikkeafkræftet	p-værdi
I alt, n (%)	29 (100)	69 (100)	–
Gennemsnitsalder, år (spændvidde)	68 (33-91)	66 (21-98)	0,79
Kronisk obstruktiv lungelidelse, n (%)	14 (48)	19 (28)	0,08
Hjerteinsufficiens, n (%)	10 (34)	12 (17)	0,11
Anden kardiopulmonal sygdom, n (%)	13 (45)	26 (38)	0,67
I heparinbehandling ^a , n (%)	1 (3)	0	0,30
I antikoagulationsbehandling ^a , n (%)	2 (7)	3 (4)	0,63
Røntgen af thorax – ikke normal, n (%)	27 (93)	52 (75)	0,05
PaO ₂ < 9,0 kPa/saturation < 90%, n (%)	21 (72)	49 (71)	0,89
D-dimer > 0,5 mikrog/l, n (%)	20 (69)	45 (65)	0,90
Højresidig belastning ved ekkokardiografi, n (%)	8 (82)	17 (25)	0,96
Dyb venetrombose ved ultralydsskanning, n (%)	1 (3)	2 (3)	1,00
Puls > 100 slag/min, n (%)	9 (31)	25 (36)	0,79
Systolisk blodtryk < 100 mmHg, n (%)	4 (14)	11 (16)	1,00
Første behandling rettet mod lungeemboli, n (%)	12 (41)	14 (20)	0,06

PaO₂ = partialtrykket af ilt i arterieblod.

a) På indlæggelsesdagen.

- The PIOPED investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
- www.graphpad.com (januar, 2008).
- Tapson VF, Caroll BA, Davidson BL et al. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Crit Care Med* 1999;160:1043-66.
- Campbell IA, Fennerty A, Miller AC et al. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-84.
- Husted SE, Christiansen T, Hesse B et al. Lungeemboli. Klaringsrapport. Dansk Cardiologisk Selskab. 1996.
- Kemper PG, Euinton HA, Morcos SK. Clinicians' interpretation of the indeterminate ventilation-perfusion scan report. *Br J Radiol* 1997;70:1109-11.
- Murchinson JT, Gavan DR, Reid JH. Utilization of the non-diagnostic lung scintigram. *Clin Radiol* 1997;52:295-8.
- Calvo-Romero JM, Lima-Rodriguez EM, Bureo-Dacal P et al. Predictors of an intermediate ventilation/perfusion lung scan in patients with suspected acute pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med* 2005;12:129-31.
- Tillie-Leblond I, Marcuette CH, Perez T et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-6.
- Hartmann UC, Hagen PJ, Mellissant CF et al. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2232-7.
- Strashun AM. A reduced role of V/Q scintigraphy in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Nucl Med* 2007;48:1405-7.
- Freeman LM. Don't bury the V/Q scan: It's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. *J Nucl Med* 2008;49:5-8.