

# Billeddiagnostisk udredning ved mistanke om akut lungeemboli

Jonas Munch Nielsen<sup>1</sup> & Jann Mortensen<sup>1,2,3</sup>

## STATUSARTIKEL

1. Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, Diagnostisk Center, Rigshospitalet  
 2. Det Sundhedsfaglige Fakultet, Københavns Universitet  
 3. Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Medicinsk Center, Landsygehuset, Torshavn

Ugeskr Læger  
 2017;179:V05170391

Diagnostik af lungeemboli (LE) er udfordrende, og både under- og overbehandling kan medføre alvorlige komplikationer. Mortaliteten er 2-10% med behandling og 10-30% uden behandling. Incidensen af LE skønnes at være 1-2 pr. 1.000 personer årligt [1-3]. Symptomerne varierer fra asymptomatisk til svær kredsløbspåvirkning og kan ligne det, der ses ved flere andre kardiopulmonale tilstande. Den kliniske tilstand afhænger af omfanget og varigheden af trombeokklusionen samt patientens forudgående kardiopulmonale status.

Disponerende faktorer er bl.a. dyb venetrombose (DVT), immobilisering, nylig kirurgi, traume, malign sygdom og hormonbehandling (herunder p-piller) [1, 4]. Diagnosen bygger på en triade af klinisk vurdering, D-dimertest og billeddiagnostik – i praksis enten LE-skanning med CT (CT-pulmonal angiografi (CTPA)) eller lungescintigrafi [1, 5, 6].

Traditionel todimensional lungescintigrafi af ventilation og perfusion (V/Q) var længe hjørnestenen i udredning af LE, mens klassisk pulmonal angiografi tidligere var guldstandard. CTPA har stor tilgængelighed og har gennemgået forbedringer med hurtigere CT-skannere med multiple detektorer (MDCT), nye billedrekonstruktionsmuligheder samt stråledosis- og røntgenkontrastbesparende tiltag. Af de grunde er CTPA mange steder nu det billeddiagnostiske førstevalg i udredningen af LE [5, 7, 8].

For nylig er tredimensional lungescintigrafi (*single photon emission-CT* (SPECT)) påvist at være todimensi-

## TABEL 1

Wells' score for den kliniske vurdering af sandsynligheden for lungeemboli [1, 6, 13].

Tegn	Score
Tidligere LE eller DVT	1,5
Puls $\geq$ 100 slag/min	1,5
Nylig kirurgi eller immobilisation $\leq$ 4 uger	1,5
Hæmoptyse	1
Aktiv cancer $\leq$ 6 mdr.	1
Kliniske tegn på DVT	3
Alternative diagnoser er mindre sandsynlige end LE	3
<i>2-udfaldsversion</i>	
LE usandsynlig: ~ lav sandsynlighed	$\leq$ 4
LE sandsynlig: ~ høj sandsynlighed	$>$ 4
<i>3-udfaldsversion</i>	
Lav sandsynlighed for LE	$<$ 2
Moderat sandsynlighed for LE	2-6
Høj sandsynlighed for LE	$>$ 6

DVT = dyb venetrombose; LE = lungeemboli.

onal lungescintigrafi overlegen til diagnostik af LE. Udføres V/Q-SPECT sammen med lavdosis-CT uden røntgenkontrast (V/Q-SPECT/CT) i en hybridscanner, kombineres den fysiologiske information fra V/Q-SPECT med den strukturelle information fra CT, hvilket yderligere forbedrer diagnostikken [2, 8, 9]. Vi vil kort gennemgå den diagnostiske udredning fra den initiale kliniske vurdering og D-dimertestning og derpå fokusere på de nye billeddiagnostiske muligheder.

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Udredningen af lungeemboli består af en triade af klinisk vurdering, måling af D-dimerniveau og billeddiagnostik. Den kliniske prætestsandsynlighed og skanningsresultatet skal være i overensstemmelse, for at man sikkert kan af- eller bekræfte diagnosen. Ved uoverensstemmelse bør en alternativ skanning udføres.
- ▶ Ventilation og perfusion (V/Q)-single photon emission-CT (SPECT), V/Q-SPECT/CT og CT-pulmonal angiografi (CTPA) har mange steder erstattet den

traditionelle todimensionale lungescintigrafi, og de er stort set ligeværdige mht. sensitivitet, specificitet og nøjagtighed. V/Q-SPECT/CT og især CTPA kan desuden bidrage med differentialdiagnostiske oplysninger.

- ▶ Valg af primæruddragningsmodalitet afgøres af undersøgelsesernes lokale tilgængelighed, ekspertise og særlige patientforhold, såsom hvor meget diagnosen haster, stråledosis, kontra-indikationer m.m.

## KLINISK VURDERING OG KLASSIFIKATION

Patienter med akut LE er en heterogen gruppe og kan have adskillige nonspecifikke symptomer, hyppigst hviledyspnø (50%), brystsmerte (39%), funktionsdyspnø (27%) og hoste (23%) [1, 10]. Den diagnostiske udredning af LE starter med en klinisk vurdering, hvori der kan indgå blodgasanalyse, ekg og røntgenoptagelse af thorax, især for at udelukke væsentlige differentialdiagnoser. Ændring af blodgasserne afhænger af trombernes påvirkning af perfusionen og derved ændringer i V/Q-ratioen. Lungeområder med LE har ingen eller lav perfusion, så deres V/Q-ratio bliver høj med relativ hyperventilation. Omvendt vil de resterende lungeområder få den tilsvarende ekstra perfusion, så V/Q-ratio

her bliver lav med relativ hypoventilation [11]. Oftest ses der hypoxæmi og ikke sjældent hypokapni, men blodgasserne kan være normale ved beskeden LE [1]. Bestemmelse af den alveolo-arterielle ilt-differens kan bidrage til udelukkelse (sensitivitet og negativ prædiktiv værdi (NPV) på 88%), men ikke til påvisning af LE (specificitet og positiv prædiktiv værdi < 30%) [12]. Ekg-forandringerne er også uspecifikke og inkluderer sinustakykardi, p-pulmonale, højresidig akse, inkomplet/komplet højresidigt grenblok med rSr-mønster i V1 og dyb S-tak i V6, højresidig belastningsmønster med inverterede T-takker i V1-V4, QR-mønster i V1 og S<sub>1</sub>Q<sub>III</sub>T<sub>III</sub>-mønster [1]. Ekg-forandringer ses hyppigst ved svære tilfælde, og mange patienter med LE har normalt ekg-resultat [1].

Den initiale kliniske vurdering består af to dele, dels en vurdering af den kliniske sandsynlighed for LE (f.eks. med Wells' score, som er beskrevet nedenfor), dels en risikostratificering i høj, intermediær eller lav risiko for 30-dagesmortalitet ved LE [13]. Der er høj mortalitetsrisiko, hvis højre ventrikel viser tegn til belastning, f.eks. på ekkokardiografi. Ved hæmodynamisk påvirkning/shock eller mistanke om højresidig belastning bør udredningen og behandlingen derfor foregå hurtigst muligt [1, 6]. For detaljeret udredningsalgoritme henvises der til European Society of Cardiology (ECS) guidelines [14] og den danske udgave [15].

Det simplificerede *pulmonary embolism severity index* er et klinisk vurderingsredskab, der bruges til identificering af højrisikopatienter ud fra følgende faktorer: alder > 80 år, cancer, kronisk hjertesvigt/ lungesygdom, puls ≥ 110, systolisk blodtryk < 100 mmHg, arteriel O<sub>2</sub>-mætning < 90%. Hvis én af disse faktorer er til stede, er der en høj risiko (11%) for 30-dagesmortalitet, mens der er en lav risiko (1%), hvis ingen af ovenstående faktorer er til stede [16].

Kliniske scoreværktøjer som f.eks. Wells' score, Geneva score og for nylig YEARS, der bygger på få anamnesticke og kliniske fund, kan med fordel bruges til prædiktering af den kliniske sandsynlighed for LE [17] (Tabel 1). Testudfaldet er enten høj, moderat eller lav klinisk sandsynlighed [13]. YEARS har i et nyt studie vist lovende resultater med en reduktion af behovet for billeddiagnostik på 14% i forhold til en kombination af Wells' score + D-dimertest.

Ved en høj klinisk sandsynlighed skal patienten udredes akut med billeddiagnostik, mens D-dimertestning er unødvendig, fordi posttestsandsynligheden selv ved en negativ D-dimertest vil være for stor til, at LE kan udelukkes. Er der derimod en lav eller moderat klinisk sandsynlighed for LE, kan udredningen suppleres med D-dimertest. En kombination af lav klinisk sandsynlighed og normalt D-dimerniveau udelukker LE-diagnosen, hvorved yderligere billeddiagnostik er unødvendig. Dette ses hos mindst 30% af patienterne

[1, 13]. Er D-dimertesten positiv, må der, jf. ECS-guidelines [14], udføres billeddiagnostik for at påvise eller udelukke LE [13, 17, 18].

## BILLEDDIAGNOSTIK

Billeddiagnostik udføres, hvis der er høj klinisk sandsynlighed for LE (hvor D-dimertest kan udelades) eller hos patienten med forhøjet D-dimerniveau og lav eller moderat klinisk sandsynlighed for LE (Tabel 2). Det billeddiagnostiske førstevalg til udredningen af LE er CTPA eller V/Q-lungescintigrafi, som enten udføres som todimensional V/Q-lungescintigrafi eller tredimensional V/Q-SPECT eller SPECT/CT [2, 5, 13].

Ved todimensional lungescintigrafi påvises der LE, hvis der ses en eller flere kileformede perfusionsdefekter med bevaret ventilation (såkaldt V/Q-mismatch) på gammakameraoptagelsen. Ses der derimod ingen perfusionsdefekt, kan LE udelukkes. Da mange af lungerne 19 segmenter er dækket af nabosegmenter i en todimensional afbildning, kan man med tredimensional lungescintigrafi, SPECT, mere sikkert identificere og lokalisere perfusionsdefekter [2, 4]. Flere sammenlignende undersøgelser har vist, at V/Q-SPECT giver langt færre inkonklusive svar samt har en højere specificitet, sensitivitet og nøjagtighed end todimensional lungescintigrafi [19]. På de fleste centre i Danmark, Australien, Canada og Frankrig har V/Q-SPECT og sær-

**TABEL 2**

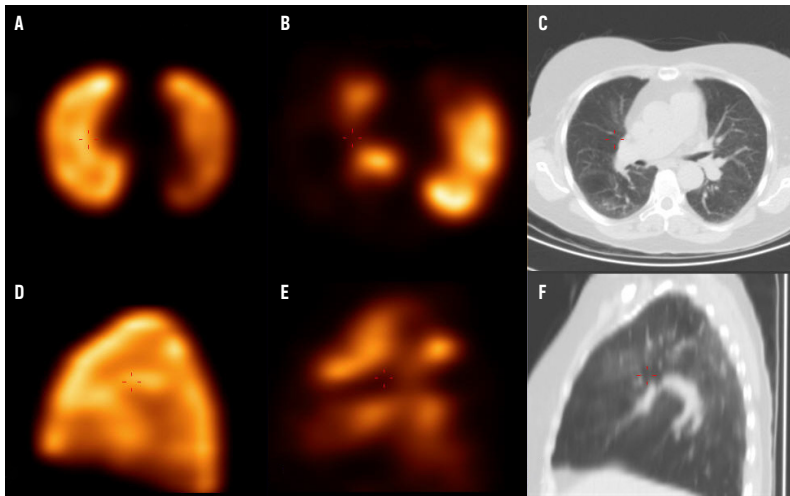
Oversigt over fordele, ulemper og kontraindikationer ved de fire hyppigst anvendte billeddiagnostiske undersøgelsesmodaliteter til udredning for lungeemboli.

Undersøgelses-modalitet	Fordele	Ulemper	Kontraindikationer
CTPA	Høj tilgængelighed Høj specificitet God mulighed for differentialdiagnostik Særlig anvendelig ved kendt lungesygdom	Moderat/høj sensitivitet Stråledosis 4-5 mSv Særlig høj stråledosis til mammae på 10-70 mSv	Jodkontrastallergi Nyreinsufficiens
Lungescintigrafi			Ingen
V/Q, planar, 2-dimensional	Høj sensitivitet	Mange inkonklusive svar Lavest specificitet Mindre anvendelig ved kendt lungesygdom Stråledosis ca. 2 mSv	
V/Q-SPECT	Højere sensitivitet end ved planar Få inkonklusive svar Særlig anvendelig hos gravide/strålefølsomme	Moderat/høj specificitet Stråledosis ca. 2 mSv	
V/Q-SPECT/CT	Højeste kombinerede specificitet og sensitivitet Færrest inkonklusive svar Mulighed for differentialdiagnostik Særlig anvendelig ved kendt lungesygdom	Lavest tilgængelighed Stråledosis ca. 3 mSv	

CTPA = CT-pulmonal angiografi; SPECT = *single photon emission-CT*; V/Q = ventilation/perfusion.

 **FIGUR 1**

Ventilations/perfusions-*single photon emission*-CT/CT ved akut lungeemboli viser multiple perfusionsdefekter med normal ventilation og lavdosis-CT. I øverst række med aksiale snit ses flere perfusionsdefekter i begge lunger og i nederste række med sagittale snit ses seks mismatchedede perfusionsdefekter i højre lunge. Jævn ventilation ses i de aksiale (A) og saggitale (C) snit. Kileformede perfusionsdefekter ses i de aksiale (B) og saggitale (E) snit. Der ses ingen andre forklaringer for perfusionsdefekterne i lungeparenkymet på CT'en i samme projekti-  
oner.



lig V/Q-SPECT/CT derfor erstattet todimensional lungescintigrafi til diagnostik af LE. Både todimensional og tredimensional lungescintigrafi er desuden velegnet til evt. behandlingskontrol af omfanget af perfusionsnedsættelsen.

Når V/Q-SPECT kombineres med lavdosis-CT (Figur 1), opnår man højere diagnostisk nøjagtighed, øget specificitet og lavere interobservatorvariabilitet end ved V/Q-SPECT eller CTPA [2, 8, 20]. Lavdosis-CT-delen bidrager til at af- eller bekræfte differentialdiagnoser ved at give et strukturelt overblik over lungerne. Det kan forklare V/Q-forandringer, der skyldes andre faktorer end LE, f.eks. pneumoni, emfysem, fibrose, efusion og solide processer [2, 8, 21]. I foreløbig fem SPECT/CT-studier af LE-udredning blev der hos median 27% (19-75% i de enkelte studier) af patienterne fundet en alternativ diagnose takket være SPECT/CT-kombinationen, foruden at LE blev diagnosticeret hos andre godt 25% [9]. I studierne er der indgået blandede patienttyper både med og uden såvel cancer som kronisk objektiv lungesygdom. Stråledosis ved V/Q-SPECT/CT er samlet ca. 3 mSv, hvoraf strålingen fra lavdosis-CT udgør ca. 1 mSv. Uanset typen er der ingen absolutte kontraindikationer for lungescintigrafi, mens kontrastallergi og nyreinsufficiens er kontraindikationer for CTPA (relativ ved S-kreatinin på 100-200 mikromol/l, kun på vital indikation ved > 200 mikromol/l) [2, 4, 5].

CTPA har gennemgået en teknologisk udvikling

med bl.a. hurtigere skanningstider, mindre kontrastforbrug, lavere stråledosis og færre inkonklusive svar [2]. En fordel ved CTPA er stor tilgængelighed, også i vagten. Sammenlignende studier viser, at CTPA og V/Q-SPECT (uden CT) har den samme diagnostiske nøjagtighed [2-4, 8, 22]. Det betyder, at man kan udelukke LE hos en patient med et normalt skanningsresultat, medmindre man fortsat har en høj klinisk mistanke om LE. I givet fald bør man udføre en alternativ skanning efterfølgende (hvis initial V/Q-SPECT/CT er negativ, udføres der CTPA, eller vice versa). Som hovedregel skal prætestandsynligheden (den kliniske mistanke) og skanningsresultatet være i overensstemmelse, for at posttestsandsynligheden er tilstrækkelig lav eller høj, til at man endeligt kan af- eller bekræfte diagnosen [5].

Højopløsningsbillederne ved CTPA kan desuden anvendes til af- eller bekræftelse af væsentlige differentialdiagnoser [2, 3, 23] that is, 'likely' or 'high' clinical probability for PE, an elevated D-dimer concentration, or both. METHODS: Studies that ruled out PE by normal CTPA, with or without subsequent normal bilateral compression ultrasonography (CUS. Parallelt med den store stigning i brugen af CTPA til LE-diagnostik og især med moderne MDCT-skannere bliver der nu diagnosticeret og behandlet væsentligt flere LE-tilfælde, uden at dødeligheden af LE har ændret sig, hvilket tyder på overdiagnostik. Mange af disse »ekstra« LE-tilfælde er lokaliseret i perifere subsegmentale kar [1, 3, 4]. Der mangler fortsat konsensus om, hvorvidt subsegmentære solitære LE er behandlingskrævende, eller om der er tale om overdiagnosticering [2, 24].

En ulempe ved CT er den relativt store stråledosis, som ved CTPA tidligere lå omkring 20 mSv, men nu er faldet til 4-5 mSv (tæt på den årlige baggrundsstråling i Danmark på 3-4 mSv) [22]. Med *state of the art*-udstyr kan man få dosis ned på ~ 1 mSv [2]. Særligt brystvævet modtager en betydelig stråledosis på 10-70 mSv [25]. Hos yngre kvinder, særligt gravide eller ammende kvinder, bør man derfor overveje alternative undersøgelser til CTPA, f.eks. V/Q-SPECT, hvor stråledosis til brystvævet er væsentligt lavere [20, 22, 25, 26]. Uanset om man benytter CTPA eller lungescintigrafi, er stråledosis til fosteret ret lav (0,1-0,7 mSv) [25].

Både gravide og puerperale kvinder har omtrent fire gange højere risiko for DVT og LE end ikkegravide kvinder, og risikoen stiger i løbet af graviditeten [27]. Akut LE hos en gravid kvinde er en alvorlig, potentielt livstruende tilstand, og derfor er hurtig, sikker diagnostik vigtigere end strålehygiejniske forbehold. Hos hæmodynamisk påvirkede patienter anbefaler man i guidelinies, at der foretages akut CTPA.

#### ANDEN BILLEDDIAGNOSTIK

Ekkokardiografi er et nyttigt *bedside*-værktøj til risikostificering af hæmodynamisk ustabile patienter. Hos

patienter med LE kan der ses højresidig belastning med dilateret højre ventrikel [1].

Ved MR-pulmonal angiografi (MRPA) benytter man ikke radioaktiv stråling eller jodholdige kontraststoffer. Teknologien anvendes ikke rutinemæssigt til diagnostik af LE pga. lav sensitivitet, mange inkonklusive svar og lav tilgængeligheden [3, 28].

Nye CT-skannere, hvormed man kan skanne i to samtidige energiniveauer (*dual-energy-CT*), vil kunne give surrogatmål for V/Q-forhold kombineret med anatomiske informationer fra CT-skanning på tilsvarende vis som V/Q-SPECT/CT. Der mangler yderligere studier af teknologiens sikkerhed og diagnostiske præcision, før den får større klinisk udbredelse [2, 7].

## KONKLUSION

Der er ikke større forskel i den diagnostiske sikkerhed mellem *state of the art*-udført V/Q-SPECT, V/Q-SPECT/CT eller CTPA, hvorfor valget af primær billeddiagnostisk strategi kan afgøres af undersøgelsesernes lokale tilgængelighed, ekspertise samt særlige forhold, f.eks. behov for hurtig diagnosticering hos ustabile patienter, stråledosis, kontraindikationer etc.

## SUMMARY

Jonas Munch Nielsen & Jann Mortensen:

The choice of diagnostic modality for acute pulmonary embolism

Ugeskr Læger 2017;179:V05170391

The diagnosis of pulmonary embolism (PE) relies on clinical assessment, D-dimer test and diagnostic imaging. Modern CT pulmonary angiography (CTPA), ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) and SPECT/CT are rather equal in terms of sensitivity, specificity and inconclusive results for the diagnosis of PE, outperforming planar lung scintigraphy. Furthermore, SPECT/CT and CTPA can both provide important information regarding differential diagnoses. Thus, the choice of primary diagnostic modality relies on local expertise, availability and special circumstances like radiation dose, contraindications and the clinical urgency.

**KORRESPONDANCE:** Jann Mortensen. E-mail: jann.mortensen@regionh.dk

**ANTAGET:** 26. oktober 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 19. februar 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-80.
2. Mortensen J, Gutte H. SPECT/CT and pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(suppl 1):S81-S90.
3. Den Exter PL, van Der Hulle T, Klok FA et al. Advances in the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2014;133(suppl 2):S10-S16.
4. Bajc M, Neilly JB, Miniati M et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. Part 1: Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1356-70.
5. Bajc M, Neilly JB, Miniati M et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. Part 2: Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/PSPECT and MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1528-38.
6. Hendriksen JMT, Geersing G-J, Lucassen WAM et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ* 2015;351:h4438.
7. Thieme SF, Hoegl S, Nikolaou K et al. Pulmonary ventilation and perfusion imaging with dual-energy CT. *Eur Radiol* 2010;20:2882-9.
8. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009;50:1987-92.
9. Le Roux P-Y, Robin P, Delluc A et al. Additional value of combining low-dose computed tomography to V/Q SPECT on a hybrid SPECT-CT camera for pulmonary embolism diagnosis. *Nucl Med Commun* 2015;36:922-30.
10. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EM-PEROR (multicenter emergency medicine pulmonary embolism in the real world registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700-6.
11. Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:94-107.
12. Cucchi F, Berg RMG, Mortensen J. The alveolar-arterial oxygen difference in acute pulmonary thromboembolism: a classical concept revisited. *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76:511-2.
13. Crawford F, Andras A, Welch K et al. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD010864.
14. European Society of Cardiology. <https://www.escardio.org/> (24. apr 2017).
15. Dansk Cardiologisk Selskab. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk) (8. nov 2017).
16. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M et al. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010324.
17. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97.
18. van der Pol LM, Mairuhu ATA, Tromeur C et al. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. *Blood Rev* 2017;31:31-6.
19. Stein PD, Freeman LM, Sostman HD et al. SPECT in acute pulmonary embolism. *J Nucl Med* 2009;50:1999-2007.
20. Hess S, Frary E, Gerke O et al. State-of-the-art imaging in pulmonary embolism: ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography versus computed tomography angiography – controversies, results, and recommendations from a systematic review. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:833-45.
21. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med* 2013;54:1588-96.
22. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol* 2015;84:1392-400.
23. Mos ICM, Klok FA, Kroft LJM et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8.
24. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171:831-7.
25. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010;40:442-54.
26. Kline JA, Richardson DM, Than MP et al. Systematic review and meta-analysis of pregnant patients investigated for suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2014;21:949-59.
27. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3-14.
28. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2010;152:434.