

Percorso diagnostico nell'embolia polmonare acuta: le raccomandazioni dei ricercatori dello studio PIOPED II

Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators

M. Campanini *

SCDO Medicina Generale e d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

KEY WORDS

Pulmonary embolism
Clinical probability
D-dimer
CT angiography/
CT venography
Pulmonary scintigraphy
Venous ultrasound

Summary **BACKGROUND** Pulmonary embolism (PE) is a potentially fatal disease. Diagnosis is challenging for clinicians because clinical presentation is variable and there is no diagnostic test that combines sufficiently high sensitivity and specificity to be used alone in clinically suspected PE. **AIM OF THE STUDY** PIOPED II investigators have formulated recommendations for the diagnostic approach to patients with suspected PE based on randomized trials. **METHODS** Diagnostic work-up recommendations were formulated based on the results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II and outcomes studies. **RESULTS** In many patients that present the combination of low or moderate clinical probability with negative D-dimer PE can be safely excluded. In other patients with suspected PE and positive D-dimer a CT angiography in combination with CT venography is recommended. PIOPED II investigators have also formulated recommendations for patients with suspected PE and allergy to iodinated contrast medium, with impaired renal function, and for women at fertile age and during pregnancy. In patients with discordant findings between clinical assessment and CTA o CTA/CTV, and with segmental or sub-segmental EP, further evaluation may be necessary and the diagnosis should be re-assessed. **DISCUSSION AND CONCLUSIONS** PIOPED II recommendations are of particular interest because consider, after the right clinical evaluation necessary for risk stratification of PE, the most recent, sensitive and specific imaging techniques for definitive diagnosis, such as CTA and CTV. D-dimer evaluation is recommended but, however, its low specificity is not underlined. The importance of combining CTA and CTV for a complete evaluation of the deep venous system is stated, but the difficulties of a routinary similar approach are not considered and alternative techniques, like compressive ultrasound and Colour Doppler ultrasound, are not proposed. The study faces also the issue of segmental and sub-segmental embolism, that presents a difficult clinical interpretation: the recommendations are, before starting the therapy, to re-evaluate and confirm the diagnosis, to avoid the risk of overtreatment.

Introduzione

In studi autoptici la prevalenza di embolia polmonare (EP) fatale o comunque concausa di morte varia fra il 3 e l'8%. Sempre dati autoptici, anche recenti, hanno dimostrato che oltre il 70% di EP maggiori non era stato diagnosticato in vita. Mentre la mortalità per EP non trattata è pari al 30%, il trattamento adeguato la riduce al 2-8%. Assume, pertanto, fondamentale importanza un corretto approccio diagnostico al paziente con sospetta EP.

La diagnosi clinica di EP è difficile e poco sicura; infatti l'EP è presente solo in un terzo dei pazienti nei quali viene sospettata [1]. Il sospetto clinico è però fondamentale per un iniziale processo diagnostico corretto, che permetta di valutare in modo preciso il grado di probabilità di EP, così da guidare poi gli ulteriori accertamenti per arrivare alla diagnosi di certezza. La possibilità di porre diagnosi sicura di EP si è affermata nel 1960 con l'utilizzo dell'angiografia polmonare. In seguito la scintigrafia polmonare ventilatoria/perfusoria (V/Q) è divenuta la tecnica più diffusa e lo studio *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED) [2], nel 1990, ha valutato quale fosse il ruolo di questa metodica nella diagnosi di EP.

Lo studio PIOPED II ha invece affrontato la diagnosi di EP, dopo una precisa stratificazione del rischio clinico, con

* Corrispondenza:

Mauro Campanini, SCDO Medicina Generale e d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, c.so Mazzini 11, 28100 Novara, e-mail: mauro.campanini@maggioreosp.novara.it

le tecniche più recenti quali l'angiografia polmonare con tomografia multistrato (CTA), da sola o associata alla venografia con tomografia multistrato delle vene pelviche e della coscia (CTV).

Altri elementi di difficoltà nella diagnosi di EP sono correlati alle caratteristiche dei pazienti, che in alcuni casi pongono il medico in grande imbarazzo diagnostico in rapporto alla possibilità di produrre un danno legato alle procedure impiegate: il riferimento è alle pazienti gravide e ai pazienti con insufficienza renale o con allergia ai mezzi di contrasto. Le raccomandazioni dello studio PIOPED II forniscono una risposta anche a questi quesiti.

Lo studio

Lo scopo principale dello studio PIOPED II è stato quello di formulare raccomandazioni ai clinici sull'approccio diagnostico del paziente con sospetta EP attraverso una rigorosa analisi dei principali e più recenti trial randomizzati sull'argomento. Gli autori hanno posto l'attenzione innanzitutto sulla valutazione clinica del paziente con sospetta EP, che permette di stratificare il suo rischio clinico e diventa fondamentale per il prosieguo degli accertamenti; essa deve basarsi su metodi oggettivi e deve sempre precedere lo studio per immagini. Questa valutazione consente di riconoscere tre livelli di probabilità di EP:

- bassa probabilità;
- moderata probabilità;
- elevata probabilità.

Pazienti con bassa probabilità clinica di EP

In questi pazienti è fondamentale lo studio del D-dimero con metodo ELISA, in rapporto alla sua elevata sensibilità, pari al 95%.

- Un valore di D-dimero normale si associa a una probabilità di una EP dopo i test strumentali variabile dallo 0,7% al 2% [3]. Pertanto, nei pazienti con bassa probabilità clinica di EP e D-dimero normale, non è necessario proseguire le indagini.
- Se il D-dimero è positivo, viene raccomandato lo studio combinato di CTA/CTV. Una CTA presenta una sensibilità solamente dell'83%, pertanto potrebbe essere inadeguata senza una valutazione clinica o una CTV [4].
- La dose di radiazioni assorbite può essere ridotta non studiando con la CTV la vena cava inferiore e le vene iliache. Infatti, in assenza di trombi nella vena femorale o poplitea, è poco probabile la presenza di trombi nelle vene iliache o nella vena cava.
- Nei pazienti con bassa probabilità e con CTA negativa, una EP è presente nel 4% dei casi. Se sono negative sia la CTA sia la CTV, una EP è presente nel 3% dei casi. Negli studi prospettici in pazienti non trattati con CTA normale e valutazione clinica di bassa probabilità, si manifesta una trombosi venosa profonda (TVP) nell'1,3% dei casi e una EP nell'1,5% dei casi a tre mesi [5,6].

Raccomandazioni

- Dosare il D-dimero con il metodo rapido ELISA.
- Se il D-dimero è normale, non sono necessari altri test.
- Se il D-dimero è positivo, è raccomandato lo studio combinato di CTA/CTV.
- È preferibile eseguire la CTV delle sole vene femorali e poplitee, per ridurre la dose di radiazioni assorbite.
- Se la CTA e la CTV sono negative, non è necessario iniziare un trattamento.
- In presenza di emboli nel ramo principale o lobare alla CTA, è indicato un trattamento.
- La diagnosi di certezza di EP deve essere rivalutata qualora siano presenti emboli polmonari segmentali o subsegmentali.
- Se la qualità delle immagini della CTA e della CTV non è ottimale, le stesse devono essere ripetute.
- Nei pazienti con emboli polmonari segmentali o subsegmentali, sottoposti solo a una CTA, devono essere effettuati altri accertamenti, quali una scintigrafia polmonare, uno studio ultrasonografico venoso, valutazioni ultrasonografiche ripetute o l'angiografia polmonare digitale da sottrazione.

Pazienti con moderata probabilità clinica di EP

Questi pazienti presentano una EP nel 29-38% dei casi [7]. Se il D-dimero è normale, la probabilità di una EP è pari al 5% [3]. Se una CTA è negativa, l'EP è presente nell'11% dei casi. Se la combinazione CTA/CTV è negativa, l'EP è presente nell'8% dei casi [4].

Studi prospettici, con follow-up a tre mesi, hanno dimostrato che se una CTA è negativa l'EP si manifesta in una quota < 1,5% dei pazienti [5,7]. Anche nei pazienti con moderata probabilità, se sono presenti emboli segmentali o subsegmentali, valgono le considerazioni svolte per i pazienti a bassa probabilità clinica di EP.

Raccomandazioni

- Studiare il D-dimero con il metodo rapido ELISA.
- Se il D-dimero è negativo, non è necessario effettuare ulteriori test diagnostici, ma è opzionale uno studio ultrasonografico o una risonanza magnetica nucleare (RMN) venosa.
- Se il D-dimero è positivo, è raccomandata una CTA/CTV.
- Il trattamento con anticoagulanti può essere iniziato prima del completamento degli accertamenti diagnostici, soprattutto se questi non possono essere effettuati immediatamente.
- Se una CTA o la combinazione CTA/CTV è negativa, non è necessario un trattamento, ma è raccomandato uno studio ultrasonografico venoso per i pazienti che hanno effettuato solo una CTA e questa è risultata negativa.
- Se la CTA o la combinazione CTA/CTV è positiva, è indicato un trattamento.
- In presenza di emboli segmentali o subsegmentali, la diagnosi di EP deve essere rivalutata con gli stessi accertamenti raccomandati per i pazienti a bassa probabilità.

Pazienti con elevata probabilità clinica di EP

La valutazione del D-dimero non è necessaria in quanto, anche se il risultato è negativo, non esclude l'EP in una quota di pazienti > 15% [4]. Se una CTA è negativa, l'EP è presente nel 40% dei casi. Se la combinazione CTA/CTV è negativa, l'EP è presente nel 18% dei casi [5].

Raccomandazioni

- Il D-dimero non deve essere dosato, poiché in questa categoria di pazienti un suo valore negativo non esclude una EP.
- Si deve iniziare la terapia anticoagulante prima del completamento dei test diagnostici.
- Viene raccomandato lo studio combinato con CTA/CTV.
- Se la CTA è negativa o la combinazione CTA/CTV non è tecnicamente adeguata, oppure non è possibile eseguirla, è raccomandata un'ultrasonografia venosa o una RMN venosa.
- Se la CTA o la combinazione CTA/CTV è negativa, si devono considerare altri accertamenti, quali ultrasonografie seriate, l'angiografia polmonare digitale per sottrazione e la scintigrafia polmonare.
- Se la CTA o la combinazione CTA/CTV è positiva, è raccomandato il trattamento anticoagulante.

Percorsi opzionali in tutti i pazienti

Uno studio ultrasonografico venoso evidenzia una TVP nel 13-15% dei pazienti con sospetta EP e nel 29% dei pazienti con EP dimostrata [8].

Raccomandazione

- In tutti i pazienti uno studio ultrasonografico venoso prima dello studio con CTA o con CTA/CTV è opzionale e, se positivo, può condizionare il trattamento.

Pazienti con allergia ai mezzi di contrasto iodati

I pazienti con allergia moderata ai mezzi di contrasto iodati possono essere trattati con steroidi prima di eseguire una CTA. I pazienti con allergia severa devono essere sottoposti a scintigrafia.

Una scintigrafia polmonare a bassa probabilità combinata con una valutazione clinica di bassa probabilità dimostra una EP solo nel 4% dei casi [2]. Una scintigrafia ad alta probabilità in pazienti con score clinico di elevata probabilità dimostra una EP nel 96% dei casi [2].

In tutte le altre combinazioni, una EP può essere presente in percentuali variabili dal 16 all'88% e sono pertanto necessarie altre indagini per confermare la diagnosi di EP [9]. Dati preliminari sembrano dimostrare che la risonanza magnetica con gadolinio possa essere molto utile [10,11].

Raccomandazioni

- La valutazione clinica con lo studio del D-dimero è raccomandata per escludere una EP.

- I pazienti con allergia ai mezzi di contrasto iodati di entità lieve o moderata possono essere preparati con la terapia steroidea prima di eseguire una tomografia computerizzata.
- In presenza di allergia severa, la scintigrafia polmonare può costituire un'alternativa.
- Opzioni alternative sono lo studio ultrasonografico seriato e l'angiografia CT con gadolinio.

Pazienti con insufficienza renale

Nello studio PIOPED II, solo 1 dei 824 pazienti sottoposti a CTA ha sviluppato insufficienza renale [1]. I mezzi di contrasto (MdC) non ionici paiono essere meno nefrotossici [12] e generalmente meglio tollerati rispetto ai MdC ionici, anche se alcuni autori non dimostrano una differente nefrotossicità [13]. L'idratazione con sodio bicarbonato, come profilassi prima della procedura diagnostica con MdC, riduce il rischio di sofferenza renale nei pazienti con insufficienza renale cronica. È consigliata la somministrazione di una soluzione isotonica di sodio bicarbonato, 3 mL/kg/ora un'ora prima e 1 mL/kg/ora per 6 ore dopo la somministrazione di MdC [14].

I farmaci antinfiammatori devono essere sospesi il più presto possibile prima dell'iniezione dei MdC. Anche la metformina deve essere sospesa prima dell'iniezione dei MdC, poiché può accumularsi nei tessuti e determinare acidosi lattica [15].

Raccomandazioni

- Per escludere una EP è raccomandata la valutazione clinica associata al D-dimero.
- È raccomandato lo studio ultrasonografico venoso. Se questo è positivo, è indicato il trattamento.
- Se l'ultrasonografia è negativa, è raccomandato lo studio scintigrafico.

Donne in età fertile

Durante una CTA esiste un'esposizione a radiazioni, che è pari a 10-50 mGy a livello mammario, ma il rischio di morte per EP supera il rischio di indurre una neoplasia maligna con le radiazioni. La scintigrafia polmonare riduce il rischio di radiazioni a livello mammario, con una dose media assorbita pari a 0,28 mGy. Recentemente è stato dimostrato che una scintigrafia V/Q positiva, associata a una radiografia del torace normale, può essere diagnostica nel 91% dei pazienti con sospetta EP [16].

Raccomandazioni

- Se il D-dimero con test rapido ELISA è positivo, è da considerare quale ulteriore test l'ultrasonografia venosa.
- La scintigrafia polmonare è raccomandata, dalla maggior parte degli sperimentatori PIOPED II, quale successiva tecnica di immagine.
- Se la CTV è necessaria, è preferibile iniziare dall'acetabolo per ridurre l'irradiazione gonadica.

Pazienti gravide

Nelle donne gravide il D-dimero può aumentare in modo aspecifico in rapporto alla gravidanza stessa.

L'ecodoppler venoso è in grado di evidenziare una TVP nel 13-15% dei casi con sospetta EP e nel 29% dei casi con EP dimostrata [8].

La dose assorbita dal feto con una CTA è pari a 0,24-0,47 mGy a zero mesi e a 0,31-0,32 mGy a 3 mesi; la dose assorbita con una scintigrafia V/Q è della stessa entità e pari a 0,25-0,36 mGy a zero mesi e a 0,31-0,32 mGy a 3 mesi; la dose assorbita con una scintigrafia perfusoria è pari a 0,21 mGy a zero mesi e a 0,30 mGy a 3 mesi [16]. Altri autori indicano invece che la dose assorbita dal feto è inferiore con una CTA rispetto alla scintigrafia perfusoria (0,01 mGy vs 0,12 mGy) [17].

Raccomandazioni

- Devono essere sempre effettuati una valutazione clinica e il dosaggio del D-dimero.
- Se il D-dimero è positivo, è raccomandato l'utilizzo dell'ultrasonografia venosa prima delle indagini radiologiche con mezzi iodati.
- Alcuni ricercatori dello studio PIOPED II raccomandano la scintigrafia polmonare, altri la CTA.

Pazienti critici

La sensibilità dell'ecocardiografia transtoracica, nei pazienti con EP massiva o comunque instabili, per dimostrare una dilatazione o una disfunzione ventricolare destra è pari al 100%. Se almeno 2 di 3 elementi diagnostici sono positivi (probabilità clinica elevata, ecocardiogramma e ultrasonografia venosa), la sensibilità per una EP massiva è del 97% e il valore predittivo negativo del 98% [18].

Raccomandazioni

- Si raccomandano sia un'ecocardiografia sia un'ultrasonografia degli arti inferiori effettuata al letto del paziente.
- Una dilatazione ventricolare destra o una funzione ventricolare destra ridotta, in un contesto clinico adeguato, può essere interpretata come conseguenza di una EP.
- Un'ultrasonografia venosa positiva, in un contesto clinico adeguato, può indicare la presenza di una EP.
- È raccomandato il trasferimento in un laboratorio di emodinamica interventistica.
- Se un'ecocardiografia e un'ultrasonografia sono negative, è indicato eseguire una CTA.
- Prima di iniziare uno studio per immagini, il paziente deve essere stabilizzato clinicamente.

Discussione

Le raccomandazioni dello studio PIOPED II rivestono particolare interesse in quanto affrontano il problema della diagnosi di EP alla luce degli studi che hanno valutato le tec-

niche più recenti e dotate di maggiore sensibilità e specificità, quali la CTA e la CTV.

- Gli autori sottolineano che una valutazione clinica è l'elemento iniziale e imprescindibile per un corretto approccio diagnostico. Anche se nelle raccomandazioni viene indicata la necessità di ricorrere a tecniche di valutazione oggettive, si rimarca altresì che un clinico esperto in EP dimostra risultati simili sia con una valutazione empirica sia con una valutazione oggettiva.

Questo dato, se da un lato mette in risalto che l'esperienza clinica è un elemento fondamentale nell'affrontare un problema insidioso come è la diagnosi di EP, dall'altro espone al rischio di trascurare nella valutazione clinica i reperti obiettivi, inserendo un criterio di soggettività che può essere pericoloso. Compito del clinico deve essere quello di integrare i segni clinici, le alterazioni emogasanalitiche, la radiografia del torace e i segni elettrocardiografici, sulla base della propria esperienza, per arrivare a un giudizio di probabilità. È importante sottolineare che il giudizio di probabilità è essenziale non solo per la prosecuzione delle indagini diagnostiche, ma anche per permettere in alcuni casi, ove sussistano fattori di particolare criticità, di iniziare il trattamento anticoagulante nel più breve tempo possibile, anche prima del completamento delle indagini diagnostiche.

- Altro elemento fondamentale è lo studio del D-dimero. Gli autori non sottolineano con adeguata forza la scarsa specificità del D-dimero. Infatti, se il D-dimero è veramente specifico per la formazione di fibrina, è quest'ultima a non essere specifica per il tromboembolismo venoso (TEV), in quanto è prodotta in molte situazioni cliniche quali il cancro, le infiammazioni, le infezioni e le necrosi. Non viene inoltre precisato il valore di cut-off da utilizzare, mentre, com'è noto, un valore < 500 µg/L possiede un modesto potere predittivo per il TEV. Altro elemento che può condizionare i valori del D-dimero è l'età. Questo fattore, che non viene considerato nello studio, è fondamentale per una corretta interpretazione dell'esame, tenuto conto che l'età media della popolazione è in continua crescita. L'avanzare dell'età rende il D-dimero meno utile dal punto di vista diagnostico; infatti, lo studio del D-dimero esclude una EP solo nel 5% dei pazienti con età > 80 anni, rispetto al 60% dei soggetti con età < 40 anni [19]. Lo studio PIOPED II, però, non affronta in generale il fattore età nella diagnosi di EP. Infatti anche la scintigrafia polmonare V/Q presenta una percentuale di immagini non diagnostiche 2 volte maggiore (58%) nei pazienti con età > 70 anni in confronto a quelli più giovani [19]. Questa scarsa attenzione degli autori al problema dell'età potrebbe anche dipendere dal fatto che, al contrario, non influenza l'accuratezza diagnostica sia della valutazione di probabilità clinica sia dell'ecografia con compressione (CUS) e della CTA.

- La CTA svolge un ruolo ormai fondamentale, consolidato e centrale nella diagnosi di EP. Nello studio PIOPED II, tuttavia, vengono sottolineati i limiti della diagnosi di EP con la sola CTA e si propone l'integrazione con la CTV

quale raccomandazione dotata delle maggiori evidenze. Tale raccomandazione richiede alcune precisazioni. In realtà la CTA multistrato presenta un'eccellente specificità (pari al 96%) con una ridotta sensibilità (pari all'83%) nella diagnosi di EP. Se la CTA viene associata alla CTV la specificità scende al 95%, mentre la sensibilità sale al 90% [4]. Il vantaggio assoluto derivante dall'utilizzare anche la CTV in associazione con la CTA è modesto; in effetti il ricorso alla combinazione CTA/CTV, nel PIOPED II, permette di identificare 14 nuovi casi di EP su 824 pazienti studiati. In definitiva l'associazione CTA/CTV consente solo un piccolo miglioramento nel valore predittivo negativo, che è pari al 95% con la CTA da sola e al 97% con la CTA/CTV. Inoltre, se si effettua anche una valutazione clinica secondo lo score di Wells, non si dimostrano sostanziali vantaggi rispetto alla CTA da sola.

A prescindere dalle difficoltà logistiche per poter effettuare una CTV, in quanto in Italia è una tecnica ancora poco diffusa, essa espone il paziente a un'ulteriore dose cumulativa di radiazioni, pari a 8,3-9,3 mSv, che equivale a circa 100 radiografie del torace a due proiezioni; inoltre è una metodica difficilmente ripetibile e costosa. Invece il ricorso a una CUS, che nello studio PIOPED II viene considerato in modo marginale, in associazione alla CTA permette di impiegare una metodica ampiamente diffusa, facilmente eseguibile, ripetibile, a basso costo e affidabile grazie all'elevata sensibilità.

Infatti, anche recentemente, uno studio canadese ha dimostrato, in un gruppo di pazienti con CTA negativa e CUS negativa per TVP prossimale, un rischio di TEV pari allo 0,5% a tre mesi [20]. Altri autori sottolineano altresì che nei pazienti a probabilità clinica di EP non alta, anche senza il ricorso alla CUS, lo studio del D-dimero e della CTA permette, se sono negativi, di escludere con sicurezza una EP. Per la maggior parte dei pazienti con sospetta EP, pertanto, una strategia che combini la valutazione del rischio clinico con lo studio del D-dimero e una CTA multistrato è sicura e consente di riservare test addizionali solo ai pazienti con elevata probabilità clinica e con immagini CTA discordanti [21].

- Lo sviluppo di tecniche sempre più sensibili – quali la CTA e, in futuro, l'angiorisonanza magnetica polmonare o l'ultrasonografia della vena cava – espone il clinico alla possibilità di una "overdiagnosi" e quindi di un "overtreatment", con i rischi iatrogeni connessi alla terapia anticoagulante. Lo studio, pertanto, affronta il problema degli emboli segmentali e subsegmentali, sottolineando come spesso la presenza di questi piccoli trombi richieda il ricorso ad altre tecniche diagnostiche, oltre alla CTA, soprattutto nei pazienti a bassa probabilità clinica di EP. Il significato clinico di tali trombi non è chiaro. Studi prospettici sembrano suggerire che piccoli trombi subsegmentali non richiedano un trattamento anticoagulante [22,23].
- Le considerazioni sulla diagnosi della EP nel paziente con insufficienza renale, nelle donne in età fertile, nelle

gravide e nei pazienti critici paiono estremamente complete e di grande ausilio nella pratica clinica quotidiana.

Conclusioni

Le raccomandazioni degli autori dello studio PIOPED II sottolineano con forza che la sequenza di accertamenti clinici atti a confermare o escludere una EP dipende da un preciso inquadramento clinico del paziente, attraverso una corretta stratificazione del suo rischio di EP. Una CTA, data la sua ridotta sensibilità ma elevata specificità, richiede, per aumentare il suo potere predittivo negativo, che venga valutato anche il sistema venoso profondo. Gli autori consigliano una CTV in associazione con la CTA. Nella pratica clinica, ove questo non fosse possibile, si può ricorrere alla CUS o all'ecodoppler venoso degli arti inferiori. È inoltre necessario affrontare con studi adeguati le EP dei vasi segmentali o subsegmentali, al fine di evitare al paziente il pericolo di un *overtreatment*.

Bibliografia

- [1] Clemens S, Leeper KV Jr. Newer modalities for detection of pulmonary emboli. *Am J Med* 2007;120(10 Suppl 2):S2-12.
- [2] 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(20):2753-9.
- [3] Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(8):589-602.
- [4] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317-27.
- [5] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352(17):1760-8.
- [6] Writing Group for the Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172-9.
- [7] 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(2):98-107.
- [8] Turkstra F, Kuijter PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Büller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997;126(10):775-81.
- [9] 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(12):997-1005.
- [10] Stein PD, Woodard PK, Hull RD, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism: an in-depth review. *Chest* 2003;124(6):2324-8.

- [11] Oudkerk M, van Beek EJ, Wielopolski P, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 359(9318):1643-7.
- [12] Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus non-ionic agents. *Radiology* 1991;179(3):849-52.
- [13] Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a non-ionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989;320(3):149-53.
- [14] Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(19):2328-34.
- [15] Heupler FA Jr. Guidelines for performing angiography in patients taking metformin. Members of the Laboratory Performance Standards Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 43(2):121-3.
- [16] Cook JV, Kyriou J. Radiation from CT and perfusion scanning in pregnancy. *BMJ* 2005;331(7512):350.
- [17] Hurwitz LM, Yoshizumi T, Reiman RE, et al. Radiation dose to the fetus from body MDCT during early gestation. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):871-6.
- [18] Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, 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(10):1230-5.
- [19] Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(6):1039-45.
- [20] Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, et al. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med* 2005;29(4):399-404.
- [21] Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism: in transition. *Curr Opin Hematol* 2006;13(5):344-50.
- [22] Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116(5):291-9.
- [23] Ghanima W, Almaas V, Aballi S, et al. Management of suspected pulmonary embolism (PE) by D-dimer and multislice computed tomography in outpatients: an outcome study. *J Thromb Haemost* 2005;3(9):1926-32.