



**AALBORG UNIVERSITY**  
DENMARK

**Aalborg Universitet**

## **Diagnostisk præcision af forhøjet fibrin Ddimer**

Falster, Casper; Andersen, Niels Holmark

*Published in:*  
Ugeskrift for Læger

*Creative Commons License*  
CC BY-NC-ND 4.0

*Publication date:*  
2022

*Document Version*  
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

*Citation for published version (APA):*  
Falster, C., & Andersen, N. H. (2022). Diagnostisk præcision af forhøjet fibrin Ddimer. *Ugeskrift for Læger*, 184(18), 1690-1693. Artikel V01220074. <https://ugeskriftet-dk.auh.aub.aau.dk/videnskab/diagnostisk-praecision-af-forhojet-fibrin-d-dimer>

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at [vbn@aub.aau.dk](mailto:vbn@aub.aau.dk) providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V01220074

# Diagnostisk præcision af forhøjet fibrin D-dimer

Casper Falster<sup>1, 2</sup> & Niels Holmark Andersen<sup>3</sup>

1) Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Lungemedicinsk Forskningsenhed – ODIN, Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 3) Kardiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V01220074

### HOVEDBUDSKABER

- En normal D-dimer tillader at forkaste lungeembolismistanke ved lav til intermediær prætest-sandsynlighed.
- D-dimer begrænses af lav specificitet. Særligt hos ældre eller ved komorbiditet vil der være adskillige falsk positive.
- Vurder derfor prætest-sandsynligheden nøje før måling af D-dimer.

Det er blevet vanskeligere at stille en diagnose uden at læne sig op ad blodprøvesvar og en billedundersøgelse. Der er mindre tid til at lytte til patienten og foretage en grundig objektiv undersøgelse. Derfor erstattes klassisk diagnostik med algoritmer og scoresystemer, som patientens symptomer og kliniske fremtoning skal passe ind i [1].

Den subjektive fornemmelse af lufthunger sender mange til akut eller subakut udredning, og her er lungeemboli en hyppig differentialdiagnose. Patienter med bryst smerter fylder også i den akutte medicin. Her skal man bl.a. overveje aortadissektion, hvor dødeligheden er høj, hvis tilstanden overses.

Patienternes symptomer passer dog sjældent med åbenlyse diagnoser. Derfor skulle blodprøven fibrin D-dimer (D-dimer) kunne hjælpe med at indsnævre, hvorfor patienten har symptomer, og kan anvendes ved mistanke om venøs tromboemboli (VTE) eller dissektion i aorta. Hvis analysen er normal, er både lægen og patienten heldige, for så kan de mest alvorlige sygdomme ofte udelukkes. Hvis den er forhøjet, må billeddiagnostik benyttes, oftest i form af en CT af thorax. Det kan være en simpel sag, men kan også føre til tilfældige fund eller overdiagnostik [2].

I teorien er alting som regel enkelt, men i virkeligheden er akutte patienter ofte ældre, lungesygge, febrile, gravide, kræftsyge, har været udsat for et traume eller er nyligt opererede. I den kontekst præsterer D-dimer markant anderledes. Denne statusartikel vil derfor fokusere på den diagnostiske præcision af en forhøjet D-dimer.

### HVAD ER D-DIMER?

D-dimer er et nedbrydningsprodukt fra fibrinolysen [3]. Dette er en del af koagulationssystemets unikke balance mellem dannelse og opløsning af blodpropper [3]. D-dimer vil derfor være forhøjet ved tilstande med blodpropdannelse såsom venøse embolier og ved aortadissektion, hvor koagulationssystemet aktiveres ved dissektionsstedet.

D-dimer har været målbar siden 1970'erne og findes i dag i en række forskellige assays og som hurtige point of care-analyser [4]. I de fleste studier vurderes en D-dimer  $< 0,5$  mg/l FEU (fibrinogenækvivalentenhed) som normal.

## KLINISK BRUG VED MISTANKE OM LUNGEEMBOLI

I nylige fælles retningslinjer fra European Respiratory Society (ERS) og European Society of Cardiology (ESC) anbefales det, at patienter, hos hvem der er klinisk mistanke om lungeemboli, som det første får estimeret prætest-sandsynlighed, f.eks. med den hyppigt anvendte Wells score (Tabel 1) [5, 6].

**TABEL 1** To metoder til at udelukke mistanke om lungeemboli: Wells score til estimering af prætest-sandsynlighed<sup>a</sup> og The Pulmonary Embolism Rule Out Criteria til at identificere patienter med så lav risiko for lungeemboli, at fibrin D-dimer kan undlades. Lungeembolimistanke kan afkræftes, hvis man opfylder alle kriterier. Måling af niveauet af fibrin D-dimer kan derfor undlades.

	Score <sup>b</sup>
<i>Wells score</i>	
Kliniske tegn til DVT	+3
Alternativ diagnose mindre sandsynlig end lungeemboli	+3
Nylig immobilisering i $\geq 3$ dage eller kirurgi inden for 4 uger	+1,5
Tidligere DVT eller lungeemboli	+1,5
Puls $> 100$ slag/min	+1,5
Hæmoptyse	+1
Cancer: aktiv eller pallierende behandling inden for 6 mdr.	+1
<i>Pulmonary Embolism Rule Out Criteria</i>	
Alder $< 50$ år	-
Puls $< 100$ slag/min	-
SaO <sub>2</sub> $> 94\%$	-
Ingen unilateral hævelse af underekstremitet	-
Ingen hæmoptyse	-
Ingen tidligere lungeemboli eller DVT	-
Ingen nylig traume eller kirurgi	-
Intet brug af hormontilskud	-

DVT = dyb venøs trombose; SaO<sub>2</sub> = arteriel oxygenmætning.

a) Ved høj prætest-sandsynlighed (score  $> 6$ ) anbefales ikke undersøgelse med fibrin D-dimer pga. lav negativ prædiktiv værdi.

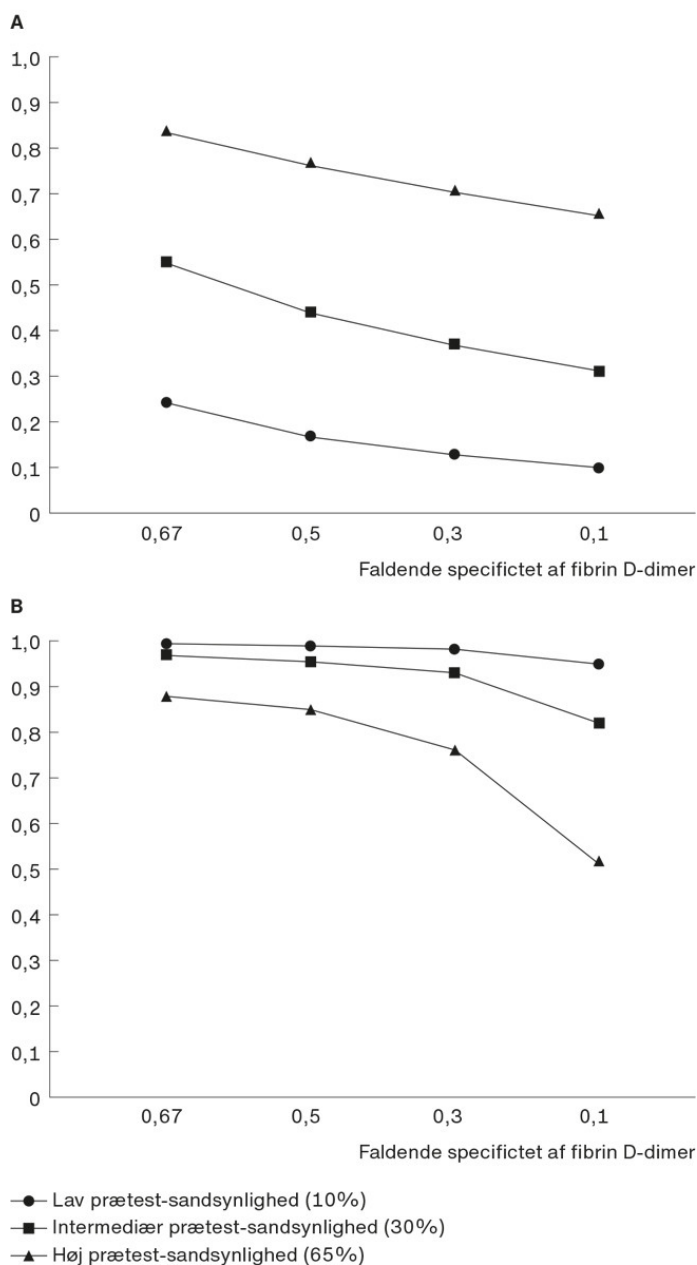
b)  $< 2$ : lav risiko (10%); 2-6: intermediær risiko (30%);  $> 6$ : høj risiko (65%).

Hos patienter med lav eller intermediær prætest-sandsynlighed bestilles D-dimer, hvis sensitivitet på 95% giver en tilstrækkeligt høj negativ prædiktiv værdi til at ekskludere mistanke om lungeemboli. Det anbefales ikke at supplere med D-dimer ved høj prætest-sandsynlighed (svarende til Wells score > 6), da den forventede prævalens på 65% reducerer den negative prædiktive værdi betragteligt [5].

Den kliniske anvendelighed af D-dimer kompliceres dog af specificiteten, der ikke er tilsvarende høj og falder fra 67% hos de  $\leq$  40-årige til 10% hos patienter på  $\geq$  80 år, hvilket medfører en betydelig andel falsk positive. Således er antallet af D-dimer-målinger, det kræver at udelukke en lungeemboli (number needed to test) 3 i den gennemsnitlige akutmedicinske population og  $\geq$  10 hos patienter med cancer, infektion eller inflammatorisk sygdom [5, 7] (Figur 1). Dette afspejles i europæiske tal, hvor lungeemboli blot påvises hos ca. 20% af de patienter, der er henvist til CT-angiografi [8], og hvor en andel af embolierne er tilfældige og ikke kræver behandling, da de er små og sidder perifert [2].

I flere studier har man forsøgt at reducere forbruget af radioaktiv billeddiagnostik. I 2004 udviklede *Kline et al*/The Pulmonary Embolism Rule Out Criteria (PERC) med det formål at identificere patienter med så lav risiko for lungeemboli, at brug af D-dimer kunne undlades [9]. To valideringsstudier viste, at lungeembolimistanke kunne afkræftes hos patienter med lav prætest-sandsynlighed, der samtidig opfyldte alle PERC-kriterier [10, 11]. Begge studiers generaliserbarhed var dog begrænset af lav sygdomsprævalens [10, 11]. Da D-dimer stiger med alderen, vil rutinemåling ved forpustede ældre give talrige falsk positive fund, og derfor har man afprøvet et aldersjusteret cutoff [12]. Fremfor det vanlige diagnostiske cutoff på 0,5 mg/l benyttedes  $\text{alder} \times 0,01$  mg/l hos patienter over 50 år. Særligt i gruppen af patienter over 75 år med lav eller intermediær prætest-sandsynlighed var resultaterne interessante [12]. Her kunne aldersjusteret D-dimer udelukke lungeembolimistanke hos 30% mod 6% ved konventionel tolkning uden øget antal falsk negative [12]. Det betaler sig derfor at investere tid i prætest-sandsynlighed og patientens alder, når man anvender D-dimer ved åndenødspatienter. Det er nyligt vist både i en metaanalyse og et klinisk studie [13, 14].

**FIGUR 1** Positiv (A) og negativ (B) prædiktiv værdi af fibrin D-dimer ved mistænkt lungeemboli, i relation til formodet prævalens og faldende specificitet med alder. Sensitiviteten er konstant 95%.



## KLINISK BRUG VED DYB VENØS TROMBOSE

Ved mistanke om dyb venøs trombose (DVT) anbefaler en nylig ESC-retningslinje vurdering af prætest-sandsynlighed, før der bestilles en D-dimer [6]. Igen anbefales en udgave af Wells score. Hvis denne er 0 (eller  $\leq 1$  ved dikotom tolkning), kan en normal D-dimer udelukke mistanke om DVT, mens en score på  $\geq 1$  (eller  $\geq 2$  ved dikotom tolkning) ikke afkræfter mistanke, hvorfor måling af D-dimer ikke anbefales i disse tilfælde [6].

## D-DIMER OG VENSTRESIDIGT HJERTESVIGT

Patienter med åndenød og venstresidigt hjertesvigt ses hyppigt i akut regi. Diagnosen stilles oftest ved kliniske observationer, røntgen af thorax og UL-skanning af hjerte og lunger. Supplerer man åndenødsudredningen med D-dimer blot for en god ordens skyld eller som led i en åndenødsstandardpakke, risikerer man at gå i en fælde. Forhøjet D-dimer ses nemlig ofte ved symptomatisk hjertesvigt, og i særdeleshed hvis der er pleuraeffusion [15]. Derfor kan blodprøven ikke anvendes i en generel biokemisk screening, da den vil give en stor mængde falsk positive svar og medføre unødige lungeembolismistanke.

## FIBRIN D-DIMER VED AORTADISSEKTION

Akut aortadissektion har høj dødelighed og er bedst diagnosticeret ud fra en anamnese og en ekg-gated CT-angiografi [16]. Der resterer dog en gruppe patienter, hvor der er beskedent mistanke om dissektion, og i denne kontekst har brugen af D-dimer været foreslået, men fungerer bedst, hvis den kombineres med kliniske observationer [17]. Amerikanske retningslinjer introducerede endnu et scoresystem, Aortic Dissection Risk Score, som er kombinationen af disponerende faktorer, såsom kendte aneurismer eller f.eks. Marfans syndrom (1 point), tilstedeværelse af pludseligt opståede smerter, som kan være svære, skærende eller flænsende (1 point) og slutteligt kliniske kendetegn, såsom neurologiske udfald, ændret blodgennemstrømning til den ene arm eller hypovolæmisk shock (1 point) [18]. Frikender man en patient med scoren 0 og en normal D-dimer, tager man kun fejl i 0,3% af tilfældene [19]. Ved en score på  $\geq 1$  og en normal D-dimer overser man pludselig en dissektion pr. 22 patienter [19]. At en normal D-dimer kan frikende en patient med en Aortic Dissection Risk Score på 0, overrasker ikke. Da mere åbenlys klinisk fremtoning peger mod, at patienten er syg trods normal D-dimer, synes det oplagt, at det er det kliniske billede, der er vigtigt ved mistanke om dissektion, og ikke en blodprøveanalyse.

I de kvalitetsmæssigt bedste studier er sensitiviteten af forhøjet D-dimer ved formodet aortadissektion 97,5%, men specificiteten er kun 57% [18]. Så en negativ værdi hjælper lægen, hvorimod en forhøjet værdi er til ringe nytte, hvis man vil vide, om der er en dissektion eller ej [17].

## INFEKTION OG SEPSIS

D-dimer er en akut fasereaktant og er forhøjet ved inflammationstilstande og infektioner [20]. En forhøjet D-dimer hos en inficeret, men ellers upåvirket patient kan derfor foranledige unødvendig udredning for lungeemboli. Man bør også huske, at forekomsten af incidentelle lungeembolier, som findes ved CT'er lavet på anden baggrund, er betydelig [21]. Da infektionssygdomme i sig selv disponerer til venøs trombose, skal man derfor have proportionerne i orden (Figur 2). Fund af lungeemboli uden klinisk betydning kan resultere i blodfortyndende behandling, uden det har påviselig effekt. Man kan sågar ende med anbefaling om livslang direkte oral antikoagulant i reduceret dosis, når der nu ikke var en oplagt årsag til lungeembolien [22]. Dette kan betyde, at patienten får øget blødningsrisiko på lang sigt grundet et tilfældigt fund [22].

**FIGUR 2** Miseries-præget mand på 56 år med åndenød og feber. Fibrin D-dimer blev en del af nogle screenings-blodprøver. Da værdien var forhøjet, blev der lavet CT-angiografi, som påviste en mindre lungeemboli i venstre pulmonalarterie (pil). Pneumokokkpneumonien i højre lunge var nok patientens egentlige problem.



### GRAVIDE

Gravide udgør en særlig diagnostisk udfordring, hvis de får åndenød. Risikoen for tromboembolisk sygdom stiger betydeligt i løbet af en graviditet, og særligt er kvinder med en tidligere østrogenassocieret venøs trombose i risiko for at få en ny trombose [23]. Det kliniske billede kan være vanskeligt at tolke, da åndenød og hævede ben ikke er sjældent, og da der samtidig er en naturlig tilbageholdenhed fra at ty til bestrålede billeddiagnostik, er man sat til vægs, hvis der er mistanke om lungeemboli.

D-dimer anbefales i europæiske retningslinjer, men har begrænset diagnostisk værdi, da måleværdien stiger ca. 40% for hvert trimester, men også kan være normal trods lungeemboli [24]. Da der desuden er betydelige udsving, selv i en normal population, øger det ikke den diagnostiske præcision at selekttere gravide med særligt høje D-dimer-målinger [25]. Ekkokardiografi har lav sensitivitet for lungeemboli hos hæmodynamisk stabile og er derfor ubrugelig [26]. Derfor må man pragmatisk vurdere prætest-sandsynligheden og UL-skane benene for at understøtte lungeembolimistanken [25]. Hvis alt andet svigter, foretages lavdosis CT eller scintigrafi for at få mistanken afklaret [23].



## HVORDAN SKAL ANALYSEN BRUGES?

I forbindelse med tolkning af D-dimer bør der være opmærksomhed på tilstedeværelse af de mange sygdomme og tilstande, der kan reducere den diagnostiske præcision (Tabel 2).

**TABEL 2** Alfabetisk oversigt over sygdomme og tilstande med forhøjet fibrin D-dimer-niveau, der således komplicerer fibrin D-dimers kliniske anvendelighed. Tabellen er tilpasset fra [30].

Alder (stigende)
Akut myokardieinfarkt
Akut respiratorisk distress syndrom
Aortadissektion
Apopleksi
Atrieflimren
Dissemineret intravaskulær koagulation
Graviditet
Hæmolyse
Hæmoragi
Infektion/sepsis
Kirurgi
Leversygdom
Lungeemboli
Malign sygdom
Perifer arteriopati
Præeklampsi
Traume
Tromboflebitis
Trombose
Trombolysebehandling
Venstresidig hjerteinsufficiens

Blandt faglige selskaber er der bred enighed om D-dimers plads i udredning af formodet VTE, og analysen bør aldrig være drivkraften bag den kliniske mistanke, men skal forudgås af vurdering af prætest-sandsynlighed [5, 6]. Dette særligt grundet den lave og aldersafhængige specificitet, der hyppigt giver falskt positive svar, men også grundet situationer med høj prætest-risiko, hvor en negativ D-dimer ikke yder tilstrækkeligt høj negativ prædiktiv værdi. For at øge specificiteten er aldersjusteret cutoff en rationel tilgang. Vi mangler i høj grad



videnskabeligt svar på, om meget høje D-dimerværdier kræver særlig opmærksomhed. Et enkelt studie peger på, at bag høje værdier gemmer der sig patienter med lungeembolier, men også patienter med traumer, cancer eller sepsis [27].

## FREMTIDEN

På trods af gennemgående konsensus har kun hver femte patient, der får foretaget en CT, en lungeemboli [8]. Som *Le Gal & Bounameux* i 2004 må man derfor overveje: »The question may be no more how should we investigate pulmonary embolism but rather in whom?» [8].

Så hvordan bliver vi bedre til at beslutte, om der overhovedet er grundlag for udredning for lungeemboli? Som kliniker bør man naturligvis stole på sin kliniske vurdering og have in mente, at D-dimers »number needed to test« er  $\geq 10$  hos patienter med cancer, infektion eller nyligt traume (Tabel 2).

Hertil kan PERC-kriterierne være en rettesnor, selvom de ikke er valideret i populationer med en repræsentativ prævalens [9]. UL-skanning er tilgængelig mange steder og har stor differentialdiagnostisk værdi hos den dyspnøiske patient [28]. På trods af endnu ikke at være valideret i randomiserede forsøg er man i en nylig metaanalyse kommet frem til, at normal multiorganultralyd af hjerte/lunger og dybe vener har høj negativ prædiktiv værdi ved lav prætest-sandsynlighed for lungeemboli, hvilket kan være et brugbart supplement til den indledende kliniske vurdering [29]. Konsekvensen ved at fortsætte den nuværende tilgang til D-dimer og CT-angiografi på selv beskedne mistanke er unødvendig eksponering for kontrast, radioaktiv stråling og risiko for tilfældige fund og overdiagnostik samt spild af dyrebar tid, som radiologer og radiografer kunne have brugt til noget fornuftigt.

**Korrespondance** *Niels Holmark Andersen*. E-mail: n.holmark@rn.dk

**Antaget** 8. juni 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 11. juli 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V01220074

## SUMMARY

### Diagnostic accuracy of fibrin D-dimer

Casper Falster & Niels Holmark Andersen

Ugeskr Læger 2022;184:V01220074

Dyspnoea and chest pain are common causes of referral to emergency departments. Both symptoms are non-specific and may be caused by ST elevation myocardial infarction, aortic dissection, pulmonary embolism, or infection. Fibrin D-dimer is often used for ruling out suspicion of acute diseases, but the clinical utility is limited by a modest specificity which lowers with age to approximately ten per cent at the age of 80 years. This review summarises the recommended approaches and highlights potential pitfalls when utilizing and interpreting fibrin D-dimer in the diagnostic work-up of commonly suspected medical conditions.

## REFERENCER

1. Renier W, Winckelmann KH, Verbakel JY et al. Signs and symptoms in adult patients with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2018;25(1):3-11.
2. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ.* 2013;347:f3368.
3. Olson JD. D-dimer: an overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications. *Adv Clin Chem.* 2015;69:1-46.
4. Sidelmann JJ, Gram J, Larsen A et al. Analytical and clinical validation of a new point-of-care testing system for determination of D-Dimer in human blood. *Thromb Res.* 2010;126(6):524-30.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647.
6. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4208-18.
7. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000;109(5):357-61.
8. Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1244-6.
9. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1247-55.
10. Penalzoza A, Soulié C, Moumneh T et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol.* 2017;4(12):e615-21.
11. Freund Y, Cachanado M, Aubry A et al. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the proper randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(6):559-66.
12. Righini M, Van Es J, Den Exter PL et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014;311(11):1117-24.
13. Stals MAM, Takada T, Kraaijpoel N et al. Safety and efficiency of diagnostic strategies for ruling out pulmonary embolism in clinically relevant patient subgroups: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2022;175(2):244-55.
14. Freund Y, Chauvin A, Jimenez S et al. Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326(21):2141-9.
15. Minami Y, Haruki S, Jujo K et al. Elevated D-dimer levels predict an adverse outcome in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;204:42-4.
16. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J England;* 2014;35(41):2873-926.
17. Watanabe H, Horita N, Shibata Y et al. Diagnostic test accuracy of D-dimer for acute aortic syndrome: systematic review and meta-analysis of 22 studies with 5000 subjects. *Sci Rep.* 2016;6:26893.
18. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* 2010;121(13):e266-369.
19. Nazerian P, Mueller C, Soeiro A de M et al. Diagnostic accuracy of the aortic dissection detection risk score plus D-dimer for acute aortic syndromes: the ADVISED prospective multicenter study. *Circulation.* 2018;137(3):250-8.

20. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(6):657-66.
21. Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2017;49(6):1700275.
22. Khan F, Tritschler T, Kimpton M et al. Long-term risk for major bleeding during extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2021;174(10):1420-9.
23. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-241.
24. Hedengran KK, Andersen MR, Stender S, Szecsi PB. Large D-dimer fluctuation in normal pregnancy: a longitudinal cohort study of 4,117 samples from 714 healthy Danish women. *Obstet Gynecol Int.* 2016;2016:3561675.
25. Goodacre S, Horspool K, Nelson-Piercy C et al. The DiPEP study: an observational study of the diagnostic accuracy of clinical assessment, D-dimer and chest x-ray for suspected pulmonary embolism in pregnancy and postpartum. *BJOG.* 2019;126(3):383-92.
26. Miniati M, Monti S, Pratali L 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(7):528-35.
27. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. *Neth J Med.* 2016;74(10):443-8.
28. Laursen CB, Sloth E, Lassen AT et al. Point-of-care ultrasonography in patients admitted with respiratory symptoms: a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):638-46.
29. Falster C, Jacobsen N, Coman KE et al. Diagnostic accuracy of focused deep venous, lung, cardiac and multiorgan ultrasound in suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2021 (online 8. sep 2021).
30. Giannitsis E, Mair J, Christersson C et al. How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6(1):69-80.