

## Een bruikbare klinische beslisregel voor longembolie

### Samenvatting

Hendriksen JM, Geersing GJ, Lucassen WA, Erkens PM, Stoffers HE, van Weert HC, Büller HR, Hoes AW, Moons KG. Een bruikbare klinische beslisregel voor longembolie. *Huisarts Wet* 2016;59(5):200-3.

**DOEL** Om overdiagnostiek te voorkomen, is in de huisartsenpraktijk behoefte aan een bruikbare, efficiënte en veilige beslisregel om longembolie bij een patiënt met klachten uit te sluiten. Wij valideerden in de eerste lijn een aantal klinische beslisregels die gebruikt worden in de tweede en derde lijn.

**METHODE** In een systematisch literatuuronderzoek zochten wij naar klinische beslisregels voor longembolie. De beslisregels die bruikbaar leken voor de huisarts, valideerden we in een cohort van 598 deelnemers aan het AMUSE-2-onderzoek, allen met vermoede longembolie, uit 300 Nederlandse huisartsenpraktijken in 2007-2010. Van iedere beslisregel bepaalden we de efficiëntie, dat wil zeggen het percentage laagrisicopatiënten dat de beslisregel identificeerde, en de veiligheid, dat wil zeggen het percentage patiënten met een longembolie dat de beslisregel ten onrechte als laagrisicopatiënt categoriseerde.

**RESULTATEN** In de literatuur vonden wij tien klinische beslisregels voor longembolie, waarvan er vijf gevalideerd konden worden in onze dataset: de originele, gemodificeerde en gesimplificeerde Wells-beslisregel, de gereviseerde Geneva-score en de gesimplificeerde gereviseerde Geneva-score. Alle beslisregels sloten, in combinatie met een D-dimeersneltest, longembolie uit bij 43-48% van de patiënten, het percentage foutnegatieven lag tussen 1,2% (95%-BI 0,2-3,3) voor de gesimplificeerde Wells-beslisregel en 3,1% (95%-BI 1,4-5,9) voor de gesimplificeerde gereviseerde Geneva-score.

**CONCLUSIE** De vijf klinische beslisregels die wij valideerden voor de huisartsenpraktijk waren alle ongeveer even efficiënt. Het veiligst zijn de drie Wells-beslisregels. Met deze beslisregels, in combinatie met een D-dimeersneltest, kan de huisarts bij ongeveer 4 op de 10 patiënten longembolie uitsluiten met een percentage foutnegatieven van nog geen 2%, hetgeen naar omstandigheden acceptabel is.

### INTRODUCTIE

Patiënten met klachten die op een longembolie kunnen wijzen, gaan meestal eerst naar de huisarts. De huisarts moet vervolgens besluiten bij welke patiënten aanvullend onderzoek nodig is. Dit kan erg lastig zijn, want een longembolie geeft vaak

aspecifieke klachten, waardoor het risico op het missen van de diagnose groot is.<sup>1</sup> Van de weeromstuit verwijzen huisartsen, juist omdat het risico aanwezig is dat ze een ernstige aandoening missen, de patiënt al snel voor verdere diagnostiek – in de tweede lijn volgt dan meestal een CT-scan. Uiteindelijk wordt op de scan slechts bij een minderheid van de patiënten daadwerkelijk een longembolie gevonden.<sup>2</sup> Intussen is de patiënt wel blootgesteld aan stralingsbelasting, is er kostbaar onderzoek verricht en is er soms zelfs iatrogene schade toegebracht, denk aan contrastnephropathie bij spiraal-CT.<sup>3</sup>

Er zijn verschillende niet-invasieve methoden ontwikkeld om arts en arts bij te staan in het diagnostisch proces, waaronder klinische beslisregels waarmee de voorafkans op longembolie kan worden geschat. Als die kans laag is, kan aanvullend onderzoek achterwege blijven zonder dat de veiligheid van de patiënt in het geding komt: van de patiënten met een lage voorspelde kans blijkt slechts 1-2% toch een longembolie te hebben.<sup>4</sup> Dergelijke beslisregels kunnen het aantal CT-scans van de longen met 35% verlagen.

Alle diagnostische beslisregels voor het veilig uitsluiten van longembolie zijn ontwikkeld en gevalideerd in de ziekenhuissituatie. Die beslisregels functioneren echter vaak minder goed als ze worden toegepast in een andere omgeving zoals de huisartsenpraktijk, bijvoorbeeld doordat de patiënten vaak minder ernstig ziek zijn, maar ook doordat huisartsen minder ervaring hebben met de betreffende aandoening dan specialisten.<sup>5,6</sup> Daarom is het belangrijk beslisregels goed te testen voordat ze worden ingezet in een andere omgeving. Zo'n evaluatie noemt men wel 'externe validatie'.<sup>7,8</sup>

De misschien wel bekendste beslisregel voor longembolie is de Wells-beslisregel.<sup>9</sup> Deze regel is recentelijk voor het eerst

### Wat is bekend?

- De diagnose longembolie is voor de huisarts lastig te stellen omdat de klachten vaak aspecifiek zijn. Dat leidt tot overdiagnostiek.
- Met behulp van de Wells-beslisregel en een point-of-care D-dimeerbepaling kan de huisarts een longembolie veilig uitsluiten bij ongeveer 4 op de 10 patiënten.
- Er zijn meer klinische beslisregels, maar deze zijn ontwikkeld in de tweede lijn en niet gevalideerd voor de huisartsenpraktijk.

### Wat is nieuw?

- De gereviseerde Geneva-scores, in combinatie met een D-dimeerbepaling, zijn ongeveer even efficiënt als de Wells-beslisregel, maar missen een groter percentage longembolieën.
- De originele, de gemodificeerde en de gesimplificeerde Wells-beslisregels, in combinatie met een D-dimeersneltest, missen minder longembolieën, al blijft het percentage foutnegatieven ongeveer 1,5%.

UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, afdeling Klinische epidemiologie en afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht: dr. J.M.T. Hendriksen, huisarts in opleiding; dr. G.J. Geersing, huisarts en onderzoeker; prof.dr. A.W. Hoes, hoogleraar Klinische epidemiologie; prof.dr. K.G.M. Moons, hoogleraar Klinische epidemiologie. AMC Amsterdam, afdeling Huisartsgeneeskunde en afdeling Vasculaire geneeskunde: dr. W.A.M. Lucassen, huisarts en onderzoeker; prof.dr. H.C.P.M. van Weert, hoogleraar Huisartsgeneeskunde; prof.dr. H.R. Büller, hoogleraar Vasculaire geneeskunde. UMC Maastricht, afdeling Huisartsgeneeskunde, CAPRI School for Public Health and Primary Care: dr. P.M.G. Erkens, klinisch epidemioloog; dr. H.E.J.H. Stoffers, huisarts-epidemioloog • Correspondentie: j.m.t.hendriksen-9@umcutrecht.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel werd eerder gepubliceerd als: Hendriksen JM, Geersing GJ, Lucassen WA, Erkens PM, Stoffers HE, Van Weert HC, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: Systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ* 2015;351:h4438. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.



gevalideerd voor de eerste lijn in de Amsterdam, Maastricht, Utrecht Study on Thrombo-Embolic (AMUSE-2).<sup>10</sup> Er zijn echter nog verschillende andere beslisregels voor longembolie ontwikkeld, die mogelijk ook bruikbaar zijn in de huisartsenpraktijk. Die beslisregels zijn tot op heden echter nog niet extern gevalideerd.

Ons onderzoek had tot doel alle beslisregels voor het uitsluiten van longembolie te valideren in de huisartsenpraktijk. Om te beginnen deden wij een systematisch literatuuronderzoek volgens de actuele richtlijnen over beslisregelonderzoek.<sup>11</sup> Vervolgens valideerden we alle gemakkelijk toepasbare beslisregels in de dataset van AMUSE-2, een groot onafhankelijk prospectief cohort van patiënten bij wie de huisarts de diagnose longembolie overwoog.

## METHODE

### Literatuuronderzoek

Wij herhaalden een eerder uitgevoerd systematisch literatuuronderzoek om aanvullingen te vinden op de eerder gevonden beslismodellen.<sup>4</sup> Alleen beslisregels met variabelen die makkelijk toepasbaar zijn voor de huisarts (zoals items uit anamnese en lichamelijk onderzoek) namen we mee in de verdere analyse.

### Validatiecohort

De inclusie van AMUSE-2, een cohort voor prospectieve validatie van de Wells-beslisregel in de Nederlandse eerste lijn, vond plaats tussen 1 juli 2007 en 31 december 2010. Het cohort bestond uit 662 volwassen patiënten die zich bij een van de deelnemende huisartsenpraktijken presenteerden met klachten die konden wijzen op longembolie, te weten: acute benauwdheid, pijn bij inademen en/of onverklaard hoesten. Van deze patiënten werden er 64 geëxcludeerd omdat ze antistollingsmiddelen gebruikten, zwanger waren, niet beschikbaar waren voor follow-up of niet in staat of bereid waren schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven. Details over het cohort en de berekening van de populatiegrootte zijn elders te vinden.<sup>10</sup>

### Variabelen van beslisregels

In AMUSE-2 verzamelde de huisarts bij elke deelnemer relevante informatie over de algehele gezondheid en specifieke cardiopulmonale klachten en symptomen die konden passen bij veneuze trombose, vulde de Wells-beslisregel in op een standaardformulier en voerde vervolgens een point-of-care D-dimeerbepaling uit. Daarna werden alle variabelen door de huisarts vastgelegd, blind voor de uitkomst. De exacte definities en meetmethoden zijn elders beschreven.<sup>10</sup>

### Uitkomst

Het onderzoeksprotocol van AMUSE-2 adviseerde alle patiënten bij wie de huisarts longembolie vermoedde te verwijzen naar de tweede lijn, onafhankelijk van de uitkomsten van de Wells-beslisregel en de D-dimeertest. Bij de verdere diagnostiek in het ziekenhuis volgde men het lokale protocol zonder expliciete

blinding voor de bevindingen van de huisarts. De primaire uitkomst was de aanwezigheid veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose en/of longembolie), zoals blijkt uit een samengestelde referentiestandaard die alle ziekenhuisdiagnostiek omvatte, waaronder spiraal-CT, ventilatie-perfusiescan, pulmonaire angiografie, compressie-echografie van het been en de tweedelijns Wells-beslisregel met of zonder D-dimeertest, dan wel uit het ontstaan van veneuze trombo-embolie in de drie maanden na dit aanvullend onderzoek.

### Analyse

Retrospectief berekenden wij voor alle beslisregels de individuele score van elke deelnemer op basis van de aan- of afwezigheid van de variabelen van elke regel. Vervolgens gebruikten wij het diagnostische algoritme dat in de huidige richtlijnen wordt aanbevolen: eerst een classificatie volgens de gebruikelijke afkapwaarden van elke beslisregel, daarna een D-dimeertest bij patiënten die volgens de beslisregel een lage voorspelde kans hebben op longembolie. Als de D-dimeertest negatief is, valt de patiënt in de laagrisicocategorie en is verwijzing naar het ziekenhuis niet nodig. In alle andere gevallen is het risico hoog en is verwijzing geïndiceerd.

Vervolgens analyseerden we de efficiëntie en de veiligheid van de diverse beslisregels. 'Efficiëntie' definieerden we als het percentage patiënten uit het gehele cohort met een lage voorspelde kans op longembolie. 'Veiligheid' definieerden we als het percentage dat geclassificeerd was als laagrisicopatiënt maar toch een longembolie bleek te hebben. Hoe lager dit percentage, hoe groter de veiligheid. Wij berekenden ook de verschillen in veiligheid tussen beslisregels.

Voor gedetailleerde informatie over de gebruikte statistische methodes en de omgang met ontbrekende waarden verwijzen wij naar de oorspronkelijke publicatie.<sup>10</sup> Wij gebruikten SPSS versie 21 en 'R' versie 3.2.0 voor de verschillende analyses.

## RESULTATEN

### Literatuuronderzoek

In ons systematische literatuuronderzoek vonden wij geen nieuw ontwikkelde beslisregels naast de tien die al eerder gevonden waren.<sup>4</sup> Twee van deze tien, de Pisa-regel en de Geneva-score, sloten wij uit van verdere analyse omdat ze moeilijk toepasbaar zijn in de huisartsenpraktijk. De overige acht, namelijk de Wells-beslisregel in originele, gemodificeerde en gesimplificeerde versie, de gereviseerde Geneva-score in een originele en een gesimplificeerde versie, de gereviseerde Pisa-regel, de Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (PERC) en de Charlotte-regel, voldeden wel aan onze eerstelijns-selectiecriteria.

Omdat in de dataset van AMUSE-2 gegevens over zuurstofsaturatie en lichaamstemperatuur ontbraken, konden wij de gereviseerde Pisa-regel, de PERC en de Charlotte-regel niet valideren. De vijf regels die overbleven, waren de drie versies van de Wells-beslisregel en de twee versies van de gereviseerde Geneva-score [tabel 1].

**Tabel 1** Beslisregels voor longembolie die bruikbaar zijn in de eerste lijn

Variabelen	Score		
	Origineel	Gemodificeerd	Gesimplificeerd
Wells-beslisregel			
■ klinische verdenking DVT	3,0	2	1
■ alternatieve diagnose minder waarschijnlijk	3,0	2	1
■ hartfrequentie > 100 slagen per minuut	1,5	1	1
■ immobilisatie	1,5	1	1
■ eerdere VTE	1,5	1	1
■ hemoptoë	1,0	1	1
■ maligniteit	1,0	1	1
Afkapwaarde 'longembolie onwaarschijnlijk'	≤ 4	≤ 2	≤ 1
Gereviseerde Geneva-score			
■ leeftijd > 65 jaar	1	-	1
■ eerdere VTE	3	-	1
■ operatie/fractuur	2	-	1
■ maligniteit	2	-	1
■ unilaterale pijn onderste extremiteit	3	-	1
■ hemoptoë	2	-	1
■ hartfrequentie 75-94 slagen per minuut	3	-	1
■ hartfrequentie ≥ 95 slagen per minuut	5	-	1
■ pijn bij diep veneuze palpatie en unilateraal oedeem	4	-	1
Afkapwaarde 'longembolie onwaarschijnlijk'	≤ 5	-	≤ 2

DVT= diepe veneuze trombose; VTE= veneuze trombo-embolie.

**Externe validatie**

In het validatiecohort werd gedurende de drie maanden follow-up bij 73 (12%) van de 598 patiënten veneuze trombo-embolie gediagnosticeerd: 72 keer longembolie, 1 keer diepe veneuze trombose.

[Tabel 2] laat zien hoe de door ons gevalideerde beslisregels presteerden in dit cohort. De gesimplificeerde gereviseerde Geneva-score bleek de meest efficiënte beslisregel met 287 niet-verwezen patiënten (48%; 95%-BI 44 tot 52), maar ook de minst veilige met 9 gemiste longembolieën op 287 niet-verwezen patiënten (3,1%; 95%-BI 1,4 tot 5,9). De veiligste beslisregel was de gesimplificeerde Wells-beslisregel met 3 gemiste longembolieën op 257 niet-verwezen patiënten (1,2%; 95%-BI 0,2 tot 3,3).

[Tabel 3] toont de absolute verschillen in veiligheid. Het verschil tussen de veiligste en de onveiligste regel is -1,98% (95%-BI -3,33 tot -0,74).

**Tabel 2** Efficiëntie en veiligheid van vijf beslismodellen voor longembolie in combinatie met een 'point-of-care' D-dimeertest

	Efficiëntie*	Veiligheid†
Wells-beslisregel		
■ origineel (score ≤ 4)	46 (41 tot 50)	1,5 (0,4 tot 3,7)
■ gemodificeerd (score ≤ 2)	45 (41 tot 49)	1,5 (0,4 tot 3,8)
■ gesimplificeerd (score ≤ 1)	43 (39 tot 48)	1,2 (0,2 tot 3,3)
Gereviseerde Geneva-score		
■ origineel (score ≤ 5)	44 (40 tot 48)	2,7 (1,1 tot 5,4)
■ gesimplificeerd (score ≤ 2)	48 (44 tot 52)	3,1 (1,4 tot 5,9)

\* Percentage (95%-BI) van het totale cohort (n = 598) met een laag voorspeld risico.

† Percentage (95%-BI) van het aantal patiënten met laag voorspeld risico dat toch longembolie bleek te hebben.

**BESCHOUWING**

Wij onderzochten de bruikbaarheid voor de huisarts van vijf eerder ontwikkelde beslisregels door deze te valideren in een cohort van 598 patiënten bij wie de huisarts een longembolie vermoedde. Met alle vijf de beslisregels, in combinatie met een D-dimeertest, kan in de huisartsenpraktijk de diagnose 'longembolie' worden uitgesloten bij ongeveer vier op de tien patiënten met longklachten. Wij observeerden wel een verschil in veiligheid: de drie Wells-beslisregels zijn veiliger dan de twee gereviseerde Geneva-scores. De gesimplificeerde Wells-beslisregel is het veiligst en ook het gemakkelijkst in gebruik, aangezien alle items van deze regel dezelfde weging hebben.

Dit is - voor zover ons bekend - het eerste onderzoek naar de validiteit van verschillende beslisregels voor het uitsluiten van longembolie in de eerste lijn. We hebben deze beslisregels geselecteerd op basis van een gestructureerd literatuuronderzoek en ons gericht op de klinische effectmaten 'efficiëntie' en 'veiligheid'. Deze maten geven het effect van de beslisregel op de praktijk het best weer, en wij denken dat dit onze resultaten relevant maakt voor de huisarts.

Er zijn enkele belangrijke aandachtspunten. Ten eerste valideerden wij maar vijf van de tien beslisregels die in de tweede lijn ontwikkeld zijn. Twee van de uitgesloten beslisregels zijn in de eerste lijn beperkt bruikbaar omdat ze uitgaan van bepalingen die in de eerste lijn niet direct beschikbaar zijn, zoals een thoraxfoto of bloedgasanalyse. Drie andere beslisregels konden wij niet valideren omdat de variabelen 'zuurstofsaturatie' en 'koorts' niet routinematig waren uitgevraagd in onze bronpopulatie.

Ten tweede bestaat er geen echte consensus over welke grenzen men in de dagelijkse praktijk moet stellen aan de

**Tabel 3** Verschil in veiligheid tussen de verschillende beslisregels (model 1 versus model 2) als absoluut percentage (95%-BI)

Model 2 → Model 1 ↓	Wells, gesimplificeerd	Wells, gemodificeerd	Gereviseerde Geneva, origineel	Gereviseerde Geneva, gesimplificeerd
Wells, origineel	0,32 (-0,08 tot 1,04)	-0,02 (-0,04 tot 0,00)	-1,21 (-2,49 tot 0,14)	-1,67 (-3,21 tot -0,27)
Wells, gesimplificeerd		-0,33 (-1,06 tot 0,06)	-1,53 (-2,80 tot -0,36)	-1,98 (-3,33 tot -0,74)
Wells, gemodificeerd			-1,20 (-2,47 tot 0,18)	-1,65 (-3,21 tot -0,25)
Gereviseerde Geneva, origineel				-0,45 (-1,23 tot 0,21)

Gebaseerd op 200 bootstrap samples uit het AMUSE-2 cohort. Veiligheid is gedefinieerd als het percentage dat geclassificeerd was als laagrisicopatiënt maar toch een longembolie bleek te hebben: hoe lager het percentage, hoe veiliger de beslisregel. Weergegeven zijn de absolute verschillen tussen deze percentages.

veiligheid van een test. Sommigen beschouwen de veiligheid onvoldoende als het percentage gemiste longembolieën groter is dan 3%, hoewel in eerder, toonaangevend onderzoek percentages van rond de 4% zijn gevonden.<sup>9</sup> Anderen prefereren een puntschatting van het percentage gemiste longembolieën. Dit percentage is op zijn best 2%, aangezien zelfs met de meest invasieve diagnostische procedures, zoals digitale substractieangiografie, nog ongeveer 2% van alle patiënten met een longembolie gemist wordt.<sup>12</sup> Voor de Wells-beslisregel vonden wij percentages van 1,2-1,5%, dat is ruim onder de 2%. De bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval ligt echter boven de 3%. Het is belangrijk te vermelden dat deze grenzen niet per se de werkelijke waardes weerspiegelen: ze geven slechts de bestaande onzekerheid rondom de puntschatting weer.

Een laatste opmerking is dat de Wells-beslisregel voorschrijft het subjectieve item 'longembolie meest waarschijnlijke diagnose' pas te scoren als de uitkomsten van het ECG, het algemeen bloedonderzoek én de thoraxfoto bekend zijn. In de huisartsenpraktijk zijn deze gegevens niet vaak voorhanden, en dat kan het scoren van dit subjectieve item bemoeilijken. Toch zagen wij dat de Wells-beslisregel ook in de eerste lijn goed werkt. Het zou interessant zijn na te gaan hoe huisartsen dit subjectieve item interpreteren: mogelijk weerspiegelt het de contextuele kennis die de huisarts heeft van de klachtenpresentatie van zijn patiënt. Uit kwalitatief onderzoek is al eens naar voren gekomen dat een vermoeden van longembolie eerder opkomt wanneer de patiënt zich anders presenteert dan gebruikelijk.<sup>33,34</sup> Deze contextuele kennis is vaak sterker aanwezig in de eerste lijn door de langdurige relatie die de meeste huisartsen hebben met hun patiënten.

#### Relatie met eerder onderzoek

De vijf beslisregels zijn in verschillende onderzoeken geëvalueerd in een tweede- of derdelijnssetting. De veiligheidspercentages die wij vonden voor de Wells-beslisregel in combinatie met een D-dimeertest komen grotendeels overeen met die uit eerder onderzoek in de tweede lijn. In dat onderzoek was het percentage gemiste longembolieën rond de 1% (range 0,5-2,2);<sup>25</sup> wij vonden percentages rond de 1,5%.

De gereviseerde Geneva-scores waren in ons cohort echter iets minder veilig dan uit eerder onderzoek naar voren kwam. Mogelijk is dit het gevolg van verschillen in het type patiënt: de Geneva-scores zijn ontwikkeld in een derdelijns omgeving

met een hogere prevalentie, waarin patiënten met bijvoorbeeld een ernstigere ziektepresentatie zijn voorgeselecteerd.

#### Conclusie

Wij denken dat de beide gereviseerde Geneva-scores voor de huisartsenpraktijk minder geschikt zijn dan de Wells-beslisregels. Met de gesimplificeerde, de gemodificeerde of de originele Wells-beslisregel, in combinatie met een D-dimeersneltest, kan de huisarts bij ongeveer 4 op de 10 patiënten longembolie uitsluiten met een percentage foutnegatieven van nog geen 2%, hetgeen naar omstandigheden acceptabel is. ■

#### LITERATUUR

- Schiff G, Hasan O, Kim S, Abrams R, Cosby K, Lambert B, et al. Diagnostic error in medicine: analysis of 583 physician-reported errors. *Arch Intern Med* 2009;169:1881-7.
- Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. *J Thromb Haemost* 2004;2:1244-6.
- Lencioni R, Fattori R, Morana G, Stacul F. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing computed tomography (CONNECT): a clinical problem in daily practice? A multicenter observational study. *Acta Radiol* 2010;51:741-50.
- Lucassen W, Geersing G-J, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448-60.
- Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med* 2005;143:100-7.
- Knottnerus JA. Between iatrogenic stimulus and interiatric referral: the domain of primary care research. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1201-6.
- Altman D, Vergouwe Y, Royston P, Moons K. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009;338:b605.
- Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ* 2009;338:b606.
- Wells P, Andersen D, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
- Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen W, Buller H, Ten Cate H, Hoes A, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e6564.
- Moons KG, De Groot JA, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: The CHARMS Checklist. *PLoS Med* 2014;11:e1001744.
- Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiere AL, et al. Multi-detector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8.
- Barais M, Morio N, Cuzon Breton A, Barraine P, Calvez A, Stolper E, et al. 'I can't find anything wrong: it must be a pulmonary embolism': diagnosing suspected pulmonary embolism in primary care, a qualitative study. *PLoS One* 2014;9:e98112.
- Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2990.
- Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2011;154:709-18.