



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Diagnosing pulmonary embolism: establishing and consolidating the role of spiral CT**

Strijen, M. van

### **Citation**

Strijen, M. van. (2007, March 22). *Diagnosing pulmonary embolism: establishing and consolidating the role of spiral CT*. Department of Radiology, Leiden University Medical Center (LUMC), Faculty of Medicine, Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/11452>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/11452>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Summary / Nederlandse samenvatting

*M.J.L. van Strijen*





---

## Summary

---

### *Chapter 1.*

The introduction gives the reasons for performing the Antelope study. The first Dutch consensus strategy was introduced in 1993. Although accurate and cost-effective, the 'Dutch consensus' strategy was not widely applied. A survey in 1994 showed that not all hospitals had nuclear facilities available, and that Krypton ventilation scintigraphy was only limited available in other hospitals. Furthermore there was still reluctance to use pulmonary angiography in case of a non-high probability ventilation perfusion scintigraphy result. The diagnostic modalities, proposed in the consensus strategy were either not widely available or were considered invasive and therefore a potential risk for the patients clinically suspected for pulmonary embolism (PE). In 1996 the National Healthcare Council of the Netherlands suggested to join several research proposals that were all in a way linked to the clinical problem of pulmonary embolism. This was the first step in the design of the Antelope study: a large multicenter trial for evaluating current strategies in diagnosing pulmonary embolism and the accuracy of the new technologies D-dimer, technegas scintigraphy and helical CT of the chest. Divided into two separate phases, the objective was to further clarify the role of recent developments in diagnostic technique, such as D-dimer testing, clinical decision rule and the use of spiral CT in patients clinically suspected of pulmonary embolism. In the first phase these diagnostic tests were prospectively compared to the current available consensus diagnostic strategy in The Netherlands in a specifically for this purpose designed algorithm. The results of this part had to be used subsequently to design a new diagnostic algorithm that was to be more cost-effective and clinically acceptable than the current poorly used strategy. The trial was named Antelope, an acronym that stands for Advances in New Technologies Evaluating Localization Of Pulmonary Embolism.

The special focus of this thesis is the availability and use of spiral CT, the diagnostic accuracy compared to previously used tests and the additional value of this technique by means of transverse images and multiplane reconstructions of all anatomic structures of the thorax.

### *Chapter 2.*

In 1999 a questionnaire was sent to all Dutch hospitals (n=128). The questionnaire contained separate sections with questions for the hospital management and the medical practitioners at the departments of radiology, nuclear medicine, internal medicine and pulmonology. Five hundred and eighty-four questionnaires were



sent out to 128 hospitals with a total response rate of 68%. Fifty-four hospitals (43%) had no nuclear medicine facility, 13 (11%) had no pulmonary angiography facility, and 72 (59%) had no spiral CT scan. Seventy-two (57%) percent of the responding hospitals had a nuclear medicine facility, three of which used Technegas for ventilation studies. Twenty-two hospitals (18%) used the nuclear medicine facilities of a nearby hospital. Strategies with spiral CT were available in approximately 27% of the hospitals. Due to planned investments, on site availability of nuclear facilities could increase to approximately 55%. Strategies with Technegas were available in 2.4% of the hospitals, this number could increase to 25% if Technegas was proven accurate. The 'Dutch consensus' strategy was available in 68% of the hospitals. All other strategies were less feasible, because of lack of necessary diagnostic equipment.

### *Chapter 3.*

Apart from availability the questionnaire mentioned in chapter 2 also investigated the application of this consensus strategy. Therefore questions were posed to internists and pulmonologists regarding the number of patients with a clinical suspicion of pulmonary embolism, prevalence of pulmonary embolism and diagnostic strategy in the last patient. In total, 384 questionnaires were sent to internists and pulmonologists, with a response rate of 63% and 65%, respectively. The specialists reported to have followed the consensus strategy in 75% of the patients seen the month prior to the questionnaire. However, analysis of only the reported last patient with the suspicion of pulmonary embolism revealed that the consensus strategy was followed in 55 of the 162 reported patients (34%). Both an overuse and an underuse of the different diagnostic facilities were documented. Furthermore almost a quarter of the patients were treated without an ascertained diagnosis, whereas 11% were not treated despite an improper exclusion of venous thrombo-embolism. Compared to a survey in 1994, the use of the 'Dutch consensus strategy' has not improved substantially. In 34% of the patients, the consensus strategy was strictly followed; however in only 67% of the patients a proper diagnosis was made.

### *Chapter 4.*

Spiral CT has emerged as a potentially conclusive diagnostic test to exclude pulmonary embolism in patients with non-high probability perfusion ventilation scintigraphy (V/Q-scan) and is already widely used - sometimes as the sole primary diagnostic test in the diagnosis of suspected pulmonary embolism. Its true sensitivity and specificity has however not been evaluated previously in



a large cohort of consecutive patients. Part of phase 1 of the Antelope study was a study that determined the sensitivity and specificity of helical CT. Patients with normal perfusion scintigraphy were excluded from further analysis. Single detector spiral CT scanning and ventilation scintigraphy were then performed in all patients to diagnose pulmonary embolism, while pulmonary angiography was performed as the gold standard. The only exception were those patients who had both a high-probability V/Q-scan and a CT scan positive for pulmonary embolism: these patients were considered to have pulmonary embolism and did not undergo additional pulmonary angiography. All imaging tests were read by independent expert panels. 517 patients were available for complete analysis. The prevalence of pulmonary embolism was 32%. Spiral CT correctly identified 88 of 128 patients with pulmonary embolism, and 92 of 109 patients without pulmonary embolism, for a sensitivity and specificity of 69% (95% C.I. 63-75%) and 84% (95% C.I. 80-89%) respectively. The sensitivity of spiral CT was 86% (95% C.I. 80-92%) for segmental or larger pulmonary embolism and 21% (95% C.I. 14-29%) in the group of patients with subsegmental pulmonary embolism. In this study the overall sensitivity of spiral CT for pulmonary embolism is too low to endorse its use as the sole test to exclude pulmonary embolism. This holds true even if one limits the discussion to patients with larger pulmonary embolism in segmental or larger pulmonary artery branches. We conclude that in patients with clinically suspected pulmonary embolism and an abnormal perfusion scintigraphy single slice detector spiral CT is not sensitive enough to be used as the sole test to exclude pulmonary embolism.

### *Chapter 5.*

In everyday practice spiral CT is used in a routine clinical setting. In most hospitals (ventilation) perfusion scintigraphy is still the first test of choice in patients suspected of pulmonary embolism. We prospectively studied the role of spiral CT in 279 patients suspected of pulmonary embolism and with an abnormal perfusion scan. All patients started their diagnostic algorithm with chest radiographs and perfusion scintigraphy. Depending on the results of perfusion scintigraphy patients proceeded to subsequent levels in the algorithm: stop if perfusion scintigraphy was normal; CT and pulmonary angiography if subsegmental perfusion defects were seen; ventilation scintigraphy followed by CT when segmental perfusion defects were seen; and pulmonary angiography in this last group when results of ventilation perfusion scintigraphy and CT were incongruent.

The reference diagnosis was based on a normal perfusion scintigraphy, or a high



probability perfusion/ventilation scintigraphy in combination with abnormal CT, or pulmonary angiography. If pulmonary embolism was present, the largest involved branch was noted on pulmonary angiography, or on spiral CT-scan in case of a high-probability ventilation-perfusion scan and a positive CT-scan. A distinction was made between embolism in a segmental branch or larger, or subsegmental embolism.

In 27 patients spiral CT and/or pulmonary angiography was non-conclusive. Using spiral CT we correctly identified 116 of 133 patients with pulmonary embolism, and 107 out of 119 patients without pulmonary embolism. Sensitivity and specificity is therefore 87% and 90%. Prevalence of pulmonary embolism is 53%. Positive and negative predictive values are respectively 91% and 86%. In the high probability group, sensitivity and specificity increase to 97% and 100% with a prevalence of 90%. In the non-high probability group sensitivity and specificity decrease to 61% and 89% with a prevalence of 25%.

In a routine clinical setting current CT technology has limited value as a second diagnostic test because of low added value in patients with a high probability scintigraphy and low sensitivity in patients with non-high probability scintigraphy result.

### *Chapter 6.*

Shortly after the introduction of spiral computed tomography (CT) for diagnosing pulmonary embolism (PE) in the early nineties, diagnostic accuracies of CT similar to that of pulmonary angiography were reported. In later series observed sensitivities and specificities varied considerably, a part of which can be explained by observer agreement based on image quality. The aim of this study was to determine the relation of quality parameters of CT with observer agreement and sensitivity and specificity.

The following three quality items were scored on standard questionnaires: 1. Quantitative contrast enhancement analysis 2. Qualitative contrast enhancement analysis and 3. Motion artifacts.

To obtain a gold standard diagnosis the protocol required pulmonary angiography to be performed in all patients with a non-high probability V/Q-scintigram result and in patients with a high-probability V/Q scintigram result and a normal CT scan result.

Image parameters for CT image quality were scored in a subgroup of 129 CT scans. A diagnosis of PE was made in 128 of the 237 patients with a CT scan (54%) in whom the protocol was completed. The sensitivity and specificity of CT were respectively 69% and 84%. The overall image quality of the 129 CT scans



was considered to be good in 109 (46%), moderate in 118 (50%), and poor in 10 patients (4%). The sensitivity of CT with a good image quality was higher than in the group in which image quality was considered moderate or poor ( $p < 0.001$ ). The specificity was not significantly different between the two groups.

Sensitivity and specificity of CT in the detection of PE were higher when the two independent readers agreed than when a third observer was required ( $p = 0.045$  and  $p < 0.001$ , respectively). The observer agreement on the diagnosis was better when image quality was good (87%) than when the image quality was considered moderate or poor (73%,  $p = 0.01$ ).

The observer agreement was influenced by contrast enhancement in the interlobar arteries (HU) ( $p=0,045$ ), the presence of contrast medium in the aorta on the first slice ( $p=0,008$ ), presence of contrast medium in the lower subsegmental pulmonary arteries ( $p=0,01$ ), motion artifacts scored as being absent, few/moderate or severe ( $p=0,03$ ), and motion artefacts that were considered to interfere with PE assessment ( $p=0,04$ ). In a multiple regression analysis the following parameters were independently related to observer agreement: contrast enhancement in the interlobar arteries, presence of contrast medium in the lower subsegmental pulmonary arteries, and motion artifacts considered to interfere with PE assessment ( $p<0,05$ ).

In conclusion, the diagnostic accuracy was statistically significantly better when observers agreed on the presence of PE and when the image quality was good. The interobserver agreement was found to be better when image quality was considered good than when it was assessed as moderate or poor. Furthermore, the absence of breathing artifacts, adequate contrast enhancement in the interlobar arteries (HU), and the presence of contrast medium in the lower subsegmental pulmonary arteries all improve observer agreement and can be used to define minimum quality requirements.

The results of chapter 5 suggest that detection of PE on CT can be improved by improving the image quality. The contrast medium injection protocol could be optimized and/or the slice thickness could be reduced. For the moment, it seems that in case of a good image quality, the presence of PE can be reliably assessed by spiral CT. In all other cases, a negative spiral CT scan does not confidently exclude PE and should be followed up by further investigations.

### *Chapter 7.*

Decision analyses are used to determine the most appropriate sequence of procedures, such as V/Q-scan, spiral CT, pulmonary angiography, D-dimer measurement, and compression ultrasonography (CUS) to analyze



patients suspected to have pulmonary embolism. To assess the validity of the independence assumption in these decision analyses, we examined the diagnostic accuracy of non-invasive tests in patients with different V/Q-scan results, in particular when the result of the V/Q-scan is inconclusive. Data were obtained in a multicentre study in patients with suspected pulmonary embolism (n=627). Pulmonary embolism was excluded by a normal pulmonary angiogram or a normal V/Q-scan. The diagnosis was established in case of an abnormal angiogram or a high-probability V/Q-scan. The SimpliRed D-dimer test and CUS were performed upon inclusion in the study and a spiral CT was only performed in patients with an abnormal V/Q-scan. Test characteristics were recalculated in the entire population and in subgroups with non-diagnostic V/Q-scan results. The overall likelihood ratio of a normal SimpliRED test was 0.3 (95% CI 0.2-0.5). Whereas in the 115 patients with a non-diagnostic V/Q-scan the likelihood ratio was 1.0, showing no discriminatory potential of the test for the presence or absence of pulmonary embolism (95% CI 0.5-1.8). The overall likelihood ratio of an abnormal CUS was 9.3 (95% CI 4.4-19.6). The likelihood ratio decreased to 1.8 (95% CI 0.2-16.5) in patients with a non-diagnostic V/Q-scan. The overall likelihood ratio of an abnormal spiral CT was 4.9 (95% CI 3.1-7.7) and the non-diagnostic V/Q-scan subgroup estimate was 3.1 (95% CI 1.5-6.2). The differences between the subgroups were only significant for the SimpliRed D-Dimer when tested with a Breslow–Day test for homogeneity ( $p=0.03$ ). Although the overall performance of the evaluated non-invasive diagnostic tests seem promising, their discriminatory power in the subgroup of patients with non-diagnostic V/Q-scans was disappointing. Ignoring the dependencies between diagnostic tests in decision analyses can result in erroneous recommendations.

*Before the start of phase II of the Antelope study a cost-effectiveness analysis of the available data of phase I was made. In combination with results from other recent studies in literature two new strategies were designed. The six participating hospitals were divided in two groups each evaluating a newly designed strategy.*

#### Chapter 8.

To further validate and establish the role of spiral CT prospectively in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism a simple diagnostic algorithm, consisting of single-detector helical CT within 24 hours after inclusion followed by serial compression ultrasonography of the leg veins. In the event of a normal or inconclusive CT-result, compression ultrasonography



was performed on the same day, and on days 4 and 7 if the first compression ultrasonography examination was normal. To assess the safety of this diagnostic strategy a 3 month follow-up was obtained, and an independent adjudication committee analyzed mortality and morbidity.

Whenever the CT-scan was positive for pulmonary embolism, anticoagulant therapy was started. Whenever CT was negative for pulmonary embolism but indicated an alternative diagnosis that explained the clinical signs and symptoms, the diagnosis of pulmonary embolism was refuted and no anticoagulant therapy was started. The finding of deep vein thrombosis (DVT) at compression ultrasonography established a diagnosis of pulmonary embolism/venous thromboembolism and anticoagulant treatment was started. In patients with normal serial compression ultrasonography, anticoagulant treatment was withheld.

The CT scan showed pulmonary embolism in 124 of 510 patients (24.3%), an alternative diagnosis in 130 patients (25.5%) and was normal in 248 patients (48.6%). The CT scan was not interpretable in 8 patients (1.6%) and was not performed in 2. compression ultrasonography demonstrated DVT in two patients at the first examination, and the repeated compression ultrasonography examinations at days 4 and 7 were all normal. Three months follow-up was complete in all patients. Mortality in the patients with normal helical CT was 10/246 (4.1%); no patient died as a result of fatal pulmonary embolism; 1 patient developed a non fatal pulmonary embolism, venous thromboembolism occurrence 0.4% (95% CI 0% – 2.2%). In the group of patients with alternative diagnoses one patient had deep-vein thrombosis on objective testing during follow-up. Mortality in this group was 28/130 (21.5%) and in one of these patients pulmonary embolism could not be confidently ruled out as a contributing cause of death, for a venous thromboembolism occurrence of 1.5% (95% CI 0.2% – 5.6%).

Helical CT can be used safely as the primary diagnostic test in suspected patients to rule out pulmonary embolism. Serial compression ultrasonography had only limited additional value in our patient series.

### *Chapter 9.*

A clinical diagnosis of pulmonary embolism is confirmed objectively in 20 - 30% of patients. Unlike perfusion-ventilation scintigraphy or pulmonary angiography, helical CT is able to provide transverse images on all anatomical structures and show a possible alternative diagnosis in the remaining group of patients. The frequency and validity of alternative diagnoses on helical CT in



consecutive patients presenting with clinically suspected pulmonary embolism was assessed.

In all 512 prospectively analyzed patients of the study described in chapter 8, apart from presence or absence of pulmonary embolism, pathologic changes in lung parenchyma, mediastinum, cardiovascular system, pleura and skeleton were recorded. When possible an alternative diagnosis was given and compared with the final diagnosis after 3 months follow-up.

In 130 patients (25,4%) pulmonary embolism was excluded and an alternative diagnosis considered likely. In 123 of the 130 patients (94,6%) this diagnosis was unchanged at three months follow-up. The diagnoses included pneumonia (n=67), malignancy (n=22), pleural fluid (n=10), cardiac failure (n=10), COPD (n=6) and a variety of other causes (n=15). The diagnosis changed at follow-up in seven patients (5,4%). An initial diagnosis of pneumonia changed to malignancy in two patients and to pleuritis and cardiac failure in one patient each. In two other patients malignancy and COPD were ruled out and the diagnosis changed to pneumonia. In one patient the final diagnosis remained unknown after an initial suspicion of malignancy.

In clinically suspected pulmonary embolism helical CT allows a reliable alternative diagnosis to be made in 25,4% of patients. This feature is an unique advantage in comparison to other diagnostic tests and supports the decision of taking helical CT as first line test in suspected pulmonary embolism.

### *Chapter 10.*

After the initial investigation of availability and application (see chapter 1) we were interested in possible changes during the four years of the Antelope project. Again a questionnaire was sent to all departments of internal medicine and pulmonology in the Netherlands, who were then asked to describe in detail their diagnostic management in patients with suspected VTE. We asked specifically to comment on the local availability and application of D-dimer tests and helical CT.

64% of the physicians indicated to use D-dimer tests for patients with clinically suspected pulmonary embolism (overall availability 79%). A total of 31% used helical CT, while the availability of helical CT was 90%. In comparison with 1997 this is an increase, as internists and pulmonologists together performed a helical CT in only 44 patients (11%) and never as the first or sole test.

The main test for diagnosing pulmonary embolism was ventilation/perfusion scintigraphy.

In 1997 a perfusion scan was performed in 155 of 162 patients as a first line test.



Pulmonary angiography was carried out in only 3%, while in 1997 angiography was still used in 17 of 162 patients (10%).

The diagnostic strategies performed by the responding physicians in patients with suspected pulmonary embolism was in only 13% according to the national consensus. According to the availability a majority of the physicians performed D-dimer tests. Helical CT, in contrast with its general availability, was used by only one third of the physicians. For patients with clinically suspected pulmonary embolism, V/Q scanning is still the first line test by the majority of the respondents, but pulmonary angiography is nowadays rarely used.



## **Samenvatting**

---

### *Hoofdstuk 1.*

In de introductie worden de redenen beschreven voor de opzet en uitvoering van de Antelope studie. De eerste Nederlandse consensus strategie werd geïntroduceerd in 1993 en hoewel deze strategie accuraat en kosten-effectief was, werd deze niet algemeen toegepast. Een eerdere enquête in 1994 liet zien dat niet alle ziekenhuizen de beschikking hadden over een afdeling nucleaire geneeskunde, en dat krypton ventilatie scintigrafie slechts beperkt beschikbaar was in andere ziekenhuizen. Verder was er weerstand tegen het gebruik van de pulmonalis angiografie in het geval van een non-high probability perfusie-ventilatie scintigrafie uitslag. De diagnostische technieken, voorgesteld in de consensus strategie, waren ofwel niet overal beschikbaar of werden als invasief beschouwd en daardoor risicovol voor de patiënten met de klinische verdenking longembolie.

In 1996 werden verschillende onderzoeksvorstellen gerelateerd aan het klinische probleem longembolie samengebracht door de Nationale Ziekenfondsraad. Dit was de eerste stap in de opzet van de Antelope studie: een grote multicenter studie die de verschillende strategieën voor de diagnostiek bij verdenking longembolie en de accuratesse van nieuwe technieken als D-dimeer, klinische beslisregel, Technegas ventilatie scintigrafie en spiraal CT angiografie van de thorax onderzocht.

De studie werd verdeeld in twee afzonderlijke fasen. In de eerste fase werden de technieken prospectief beoordeeld ten opzichte van de huidige consensus strategie in Nederland in een speciaal voor dit doel bepaald algoritme. De resultaten van de eerste fase zouden dan gebruikt worden voor een nieuwe diagnostische strategie met een beter kosten effectiviteit en klinische acceptatie dan de huidige weinig toegepaste strategie. De studie kreeg de naam Antelope, een acroniem voor “Advances in New Technologies Evaluating Localization Of Pulmonary Embolism”.

Het specifieke onderwerp van dit proefschrift is de beschikbaarheid en het gebruik van spiraal CT voor de klinische verdenking longembolie, de diagnostische accuratesse vergeleken met de overige beschikbare technieken en de toegevoegde waarde door de transversale beeldvorming en reconstructiemogelijkheden van alle anatomische structuren van de thorax.

### *Hoofdstuk 2.*

In 1997 werden de beschikbaarheid van en de investeringsplannen voor de aanschaf van de verschillende diagnostische technieken uit de consensus



strategie opnieuw onderzocht. Ook werd gekeken naar de huidige en toekomstige beschikbaarheid van de genoemde nieuwe diagnostische technieken. Een enquête werd verstuurd naar alle Nederlandse ziekenhuizen (n=128). De enquête bestond uit verschillende onderdelen met vragen voor ziekenhuisdirectie en de radiologen, nucleair geneeskundigen, internisten en longartsen. Vijfhonderdvierentachtig enquêtes werden verstuurd naar 128 ziekenhuizen met een uiteindelijk respons percentage van 68%. Vierenvijftig ziekenhuizen (43%) beschikten niet over een afdeling nucleaire geneeskunde, 13 ziekenhuizen (11%) beschikten niet over apparatuur voor pulmonalis angiografie en 72 ziekenhuizen (59%) hadden geen spiraal CT-scan. Tweeënzeventig ziekenhuizen (57%) beschikten over een afdeling nucleaire geneeskunde, waarbij er op drie afdelingen Technegas beschikbaar was voor ventilatie studies. Tweeëntwintig ziekenhuizen (18%) maakten gebruik van de faciliteiten van een afdeling in een nabijgelegen ziekenhuis. Diagnostische strategieën met spiraal CT waren mogelijk in ongeveer 27% van alle ziekenhuizen. Tengevolge van geplande investeringen zou het aantal ziekenhuizen met een afdeling nucleaire geneeskunde toenemen tot ongeveer 55%. Strategieën met Technegas waren mogelijk in 2.4% van alle Nederlandse ziekenhuizen, en dit zou kunnen toenemen tot 25% als zou blijken dat Technegas accuraat is.

De Nederlandse consensus strategie kon uitgevoerd worden in 68% van alle ziekenhuizen. Alle andere strategieën waren minder toepasbaar, door het ontbreken van de benodigde diagnostische apparatuur.

### *Hoofdstuk 3.*

De enquête, genoemd in hoofdstuk 2, onderzocht tevens de toepassing van de consensus strategie, vier jaar na de introductie. Daartoe werden vragen gesteld aan internisten en longartsen, betreffende het aantal patiënten met de verdenking longembolie gezien in de maand voorafgaand aan de enquête, de prevalentie longembolie en de gevolgde strategie in de laatste behandelde patiënt. In totaal werden 384 enquêtes verstuurd. Het respons percentage van internisten en longartsen was respectievelijk 63% en 65%. De specialisten gaven aan dat de consensus strategie gevolgd werd in 75% van de patiënten gezien in de maand voorafgaande aan de enquête. Analyse van de gerapporteerde gegevens over de laatst behandelde patiënt met de verdenking longembolie per specialist liet zien dat slechts in 55 van de 162 patiënten (34%) de consensus gevolgd werd. Zowel ten onrechte nagelaten diagnostiek als overbodige diagnostiek werden gevonden. Verder werd in bijna een kwart van de patiënten behandeling gestart zonder een harde diagnose, terwijl 11% van de patiënten niet werden behandeld



terwijl veneuze thrombo-embolie onvoldoende was uitgesloten.

In vergelijking met een enquête uit 1994, was de toepassing van de consensus strategie niet duidelijk verbeterd. In 34% van de patiënten werd de consensus strategie strikt gevolgd; in slechts 67% van alle patiënten werd echter een goede diagnose gesteld.

#### *Hoofdstuk 4.*

Spiraal CT is de laatste jaren opgekomen als een potentieel geschikte test voor het uitsluiten van longembolie in patiënten met een niet-conclusieve scintigrafie. In de klinische praktijk wordt deze techniek al uitgebreid toegepast, soms als de eerste en enige diagnostische test bij de verdenking longembolie. De werkelijke sensitiviteit en specificiteit zijn echter nooit eerder onderzocht in een grote groep opeenvolgende patiënten.

In fase I van de Antelope studie werden in een multicenter prospectieve studie 627 opeenvolgende patiënten met de klinische verdenking longembolie onderzocht. Patiënten met een normale perfusie scintigrafie werden geëxcludeerd van verdere analyse. Single detector spiraal CT en ventilatie scintigrafie werden vervolgens verricht in alle patiënten om longembolie aan te tonen, met pulmonalis angiografie als gouden standaard. De enige uitzondering vormden die patiënten met zowel een high-probability perfusie-ventilatie scintigrafie en een CT-scan met aanwijzingen voor longembolie: deze patiënten werden beschouwd als hebbende longembolie en kregen verder geen aanvullende pulmonalis angiografie. De resultaten van alle beeldvormende onderzoeken werden beoordeeld door onafhankelijke panels van experts.

517 patiënten waren beschikbaar voor een complete analyse. De prevalentie longembolie was 32%. Spiraal CT vond terecht bij 88 van 128 patiënten een longembolie, en sloot longembolie juist uit bij 92 van 109 patiënten zonder longembolie, sensitiviteit en specificiteit waren respectievelijk 69% (95% betrouwbaarheidsinterval 63-75%) en 84% (95% betrouwbaarheidsinterval 80-89%). De sensitiviteit van spiraal CT was 86% (95% betrouwbaarheidsinterval 80-92%) voor segmentele en grotere longembolieën en 21% (95% betrouwbaarheidsinterval 14-29%) in de groep patiënten met subsegmentele longembolieën.

De resultaten van deze studie laten zien dat de overall sensitiviteit van spiraal CT voor longembolie te laag is om deze test te gebruiken als de enige test om longembolie uit te sluiten. Dit is ook het geval als de groep beperkt wordt tot alle patiënten met grotere thrombi in segmentele of grotere takken van de arteriae pulmonales.



Concluderend dat bij patiënten met de klinische verdenking longembolie en een abnormale perfusie scintigrafie single detector spiraal CT niet sensitief genoeg is als de enige test om longembolie uit te sluiten.

### *Hoofdstuk 5.*

In de meeste ziekenhuizen is perfusie (ventilatie) scintigrafie nog steeds het onderzoek van eerste keuze bij patiënten met de verdenking longembolie. In fase I van de Antelope studie werd ook de waarde van spiraal CT bestudeerd bij routinematig klinisch gebruik als tweede diagnostische procedure bij patiënten met de klinische verdenking longembolie en na een abnormale uitslag van de perfusie scintigrafie.

De studie populatie bestond uit 279 patiënten met de verdenking longembolie en een spiraal CT verricht. Alle geïnccludeerde patiënten begonnen volgens de diagnostische strategie met conventionele thoraxfoto's en een perfusie scintigrafie. Afhankelijk van het resultaat van de perfusie scintigrafie patiënten volgden de volgende stappen van het algoritme: geen verder onderzoek als de perfusie scintigrafie normaal was; CT en pulmonalis angiografie bij subsegmentele perfusie defecten; ventilatie scintigrafie gevolgd door CT bij segmentele perfusie defecten; en pulmonalis angiografie in de laatste groep als de uitslag van de perfusie-ventilatie scintigrafie en CT niet overeenstemden.

De gouden standaard werd gevormd door ofwel een normale perfusie scintigrafie, ofwel een high-probability perfusie-ventilatie scintigrafie uitslag in combinatie met een afwijkende uitslag van de CT, ofwel pulmonalis angiografie. Als er een longembolie gevonden werd, werd tevens het grootste aangedane niveau van de longslagaders vastgelegd op de pulmonalis angiografie, of op spiraal CT in het geval van een high-probability perfusie-ventilatie scintigrafie uitslag en een CT-scan positief voor longembolie. Er werd een onderscheid gemaakt tussen thrombus in een segmentele of grotere tak, of geïsoleerde subsegmentele embolieën.

Tweehonderd zeven-en-negentig patiënten hadden een afwijkende scintigrafie. Bij 27 patiënten waren de spiraal CT en/of de pulmonalis angiografie niet-diagnostisch. Met behulp van spiraal CT werden bij 116 van 133 patiënten terecht longembolieën gevonden, en werd bij 107 van 119 patiënten terecht longembolie uitgesloten. Sensitiviteit en specificiteit waren daarom 87% and 90%. Prevalentie van longembolie was 53%. Positieve and negatieve voorspellende waarden waren respectievelijk 91% en 86%. In de high-probability groep lag de sensitiviteit en specificiteit hoger op respectievelijk 97% en 100% bij een prevalentie van 90%. In de non-high probability groep waren sensitiviteit en specificiteit slechts



61% en 89% bij een beperkte prevalentie van 25%.

Concluderend valt te stellen dat bij routinematig gebruik in de kliniek de huidige CT technologie een beperkte waarde heeft als deze gebruikt wordt als tweede diagnostische test, tengevolge van de lage toegevoegde waarde bij patiënten met een high-probability uitslag van de scintigrafie en een lage sensitiviteit bij patiënten met een non-high probability uitslag.

### *Hoofdstuk 6.*

In de beschikbare literatuur is er sprake van een heterogeniteit in de gerapporteerde accuratesse van CT. Kort na de introductie van spiraal CT voor de diagnose longembolie in het begin van de jaren negentig werd de diagnostische accuratesse van CT beschreven als gelijk aan die van pulmonalis angiografie. Latere studies lieten aanzienlijke verschillen zien in de resultaten voor sensitiviteit en specificiteit, waarvan een deel valt te verklaren door verschillen in de samenstelling van de onderzochte populatie, de gebruikte CT techniek en protocollen, en ook de interobserver variatie op basis van de beeldkwaliteit.

Voor de in hoofdstuk 6 beschreven analyse maakten we gebruik van een subgroep van de beschikbare CT-scans uit twee van de drie deelnemende ziekenhuizen met dezelfde CT-scanners en software, om de relatie tussen overeenstemming tussen de beoordelaars en de individuele parameters voor de beeldkwaliteit en sensitiviteit en specificiteit te beoordelen.

Bij 237 van 282 patiënten waren een CT-scan en een uiteindelijke gouden standaard diagnose volgens protocol beschikbaar. Al deze scans waren beschikbaar voor analyse van de overall beeldkwaliteit. De parameters voor de beeldkwaliteit van de CT werden beoordeeld in een subgroep van 129 CT-scans. De diagnose longembolie met een gouden standaard referentie was beschikbaar bij 128 van de 237 patiënten met een CT-scan (54%) en een volledig gevolgd studie protocol. De overall beeldkwaliteit van de 237 CT-scans werden beoordeeld als goed bij 109 patiënten (46%), redelijk/matig bij 118 patiënten (50%), en slecht bij 10 patiënten (4%). In de analyse werden de twee laatstgenoemde groepen gecombineerd. De sensitiviteit van een CT met een goede beeldkwaliteit was hoger dan de sensitiviteit in de groep met een redelijke/matige of slechte beeldkwaliteit ( $p < 0.001$ ). De specificiteit was niet significant verschillend tussen beide groepen.

Bij 48 van de 237 patiënten (20%) waren de radiologen het niet eens over de aan- of afwezigheid van longembolie was een derde beoordeling nodig voor een definitieve diagnose. Sensitiviteit en specificiteit van CT bij de detectie van longembolie waren hoger als de twee onafhankelijke beoordelaars het eens



waren, dan in het geval van een noodzakelijke derde beoordeling (respectievelijk  $p = 0.045$  and  $p < 0.001$ ).

De overeenstemming tussen de beoordelaars voor het stellen van de diagnose was beter als de beeldkwaliteit goed was (87%) dan in het geval van redelijk/matige of slechte beeldkwaliteit (73%,  $p = 0.01$ ). De overeenstemming tussen de beoordelaars werd verder beïnvloed door contrast aankleuring in de interlobair arteriën (HU) ( $p=0,045$ ), de aanwezigheid van contrast in de aorta op eerste CT-coupe ( $p=0,008$ ), de aanwezigheid van contrast in de lagere subsegmentele pulmonale vaten ( $p=0,01$ ), geen bewegingsartefacten, weinig bewegingsartefacten of veel bewegingsartefacten ( $p=0,03$ ), en bewegingsartefacten die beschouwd werden te interfereren met de beoordeling voor de aan-of afwezigheid van longembolieën ( $p=0,04$ ). In een multipele regressie analyse werd voor de volgende parameters een onafhankelijk correlatie gevonden ten opzichte van overeenstemming tussen de beoordelaars: aankleuring van de interlobair arteriën aanwezigheid van contrast in de onderste subsegmentele pulmonale arteriën en bewegingsartefacten die de beoordeling van eventuele longembolieën bemoeilijkten ( $p<0,05$ ).

Concluderend was de diagnostische accuratesse significant beter als de beoordelaars overeenstemden in de aan-of afwezigheid van longembolie en bij een goede beeldkwaliteit. De overeenstemming tussen beoordelaars was beter als de beeldkwaliteit goed was, dan als deze beschouwd werd als redelijk/matig of slecht. Verder zorgden de afwezigheid van verademingsartefacten, adequate vulling van de interlobair arteriën met contrast en aanwezigheid van contrast in de lagere subsegmentele arterieën allen voor een verbetering van de overeenstemming tussen beoordelaars. Deze gegevens kunnen zo gebruikt worden voor het bepalen van minimum criteria voor goede kwaliteit CT-scans.

### *Hoofdstuk 7.*

Besliskundige analyses worden gebruikt voor het bepalen van de meest toepasselijke volgorde van procedures, zoals perfusie-ventilatie scintigrafie, spiraal CT, pulmonalis angiografie, D-dimeer bepaling, en compressie echografie voor de beoordeling van patiënten met de klinische verdenking longembolie. Voor het bepalen van de validiteit van de hypothese dat de gebruikte testen onafhankelijk van elkaar zijn bij deze besliskundige analyses, werd de diagnostische accuratesse van niet-invasieve testen bij patiënten met verschillende scintigrafie uitslagen beoordeeld, in het bijzonder als het resultaat van de scintigrafie inconclusief was.

Voor dit doel werden de resultaten van fase I van de Antelope studie gebruikt.



Longembolie werd uitgesloten door een normaal pulmonalis angiogram of een normale scintigrafie. De diagnose longembolie werd bevestigd door een afwijkend angiogram of een high-probability perfusie-ventilatie scan uitslag. De SimpliRed D-dimeer test en compressie echografie werden uitgevoerd bij inclusie in de studie en een spiraal CT werd alleen verricht bij patiënten met een afwijkende perfusie-ventilatie scan. Test karakteristieken werden berekend voor de gehele populatie en in subgroepen met niet-diagnostische perfusie-ventilatie scan uitslagen. De overall aannemelijkheids ratio van een normale SimpliRED test was 0.3 (95% CI 0.2-0.5). In de subgroep van 115 patiënten met een niet-diagnostische perfusie-ventilatie scan de aannemelijkheids ratio was 1.0 (95% CI 0.5-1.8), en deze test liet dus geen onderscheidend vermogen zien voor wat betreft de aan- of afwezigheid van longembolie. De overall aannemelijkheids ratio van een afwijkende compressie echografie was 9.3 (95% CI 4.4-19.6). De aannemelijkheids ratio daalde tot 1.8 (95% CI 0.2-16.5) bij patiënten met een niet-diagnostische perfusie-ventilatie scan. De overall aannemelijkheids ratio van een afwijkende spiraal CT was 4.9 (95% CI 3.1-7.7) en de schatting in de niet-diagnostische perfusie-ventilatiescan subgroep was 3.1 (95% CI 1.5-6.2). De verschillen tussen de subgroepen waren alleen significant voor de SimpliRed D-dimeer als getest werd met de Breslow–Day test voor homogeniteit ( $p=0.03$ ). Hoewel de algemene accuratesse van de beoordeelde niet-invasieve diagnostische testen veelbelovend lijkt, is hun onderscheidend vermogen in de subgroep van patiënten met een niet-diagnostische perfusie-ventilatie scans teleurstellend. Het negeren van de onderlinge afhankelijkheid van diagnostische testen bij besliskundige analyses kan leiden tot verkeerde conclusies en misleidende aanbevelingen.

*Voor de start van fase II van de Antelope studie werd een kosten-effectiviteits analyse verricht van de beschikbare data van fase I. In combinatie met resultaten van andere recente literatuurstudies werden twee nieuwe strategieën voorgesteld. De zes deelnemende ziekenhuizen werden in twee groepen verdeeld, die ieder één strategie verder onderzochten.*



### Hoofdstuk 8.

Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten van het onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van spiraal CT angiografie als eerste test in een eenvoudige strategie. Het diagnostisch algoritme bestond uit single-detector spiraal CT gevolgd door seriële compressie echografie van de beenvenen.

Deze studie werd uitgevoerd als een multicenter, prospectieve klinische management studie in twee academische ziekenhuizen en één groot opleidingsziekenhuis in Nederland en betrof 510 opeenvolgende klinische en poliklinische patiënten. Alle geïncludeerde patiënten ondergingen spiraal CT van de longvaten binnen 24 uur na inclusie in de studie. Bij een normale of inconclusieve CT uitslag werd compressie verricht dezelfde dag en op dag 4 en dag 7 na inclusie als het eerste compressie onderzoek negatief was. Om de veiligheid van deze strategie te bepalen werden alle patiënten gedurende drie maanden gevolgd, en bewaakte een onafhankelijke adjudicatie commissie de mortaliteit en morbiditeit.

Als de CT-scan positief was voor longembolie, werd gestart met antistollingsbehandeling. Als de CT negatief was voor longembolie maar een alternatieve diagnose liet zien, die de klinische bevindingen en symptomen kon verklaren, dan werd de diagnose longembolie verworpen en werd geen antistollingsbehandeling gestart. Een DVT bij compressie echografie bevestigde de diagnose longembolie/ veneuze thromboembolie en werd antistollingsbehandeling eveneens gestart. Bij patiënten met een normale seriële compressie werd geen antistolling gegeven.

De CT-scan liet een longembolie zien bij 124 van de 510 patiënten (24.3%), een alternatieve diagnose bij 130 patiënten (25.5%) en was normaal bij 248 patiënten (48.6%). De CT-scan was niet beoordeelbaar bij 8 patiënten (1.6%) en was niet verricht bij 2 patiënten. Compressie echografie liet een DVT zien bij twee patiënten bij het eerste onderzoek, en de herhaalde compressie echografie onderzoeken op dag 4 en 7 waren allen normaal. De follow-up van drie maanden was volledig voor alle patiënten. De mortaliteit bij patiënten met een normale spiraal CT was 10/246 (4.1%); geen enkele patiënt overleed tengevolge van een fatale longembolie; 1 patiënt ontwikkelde een niet fatale longembolie, veneuze thromboemboliën werden gevonden bij 0.4% (95% CI 0% – 2.2%). In de groep patiënten met een alternatieve diagnose had één patiënt een diep veneuze thrombose gedurende follow-up. Mortaliteit in deze groep was 28/130 (21.5%) en bij één van deze patiënten kon een longembolie niet betrouwbaar uitgesloten worden als medeverantwoordelijk voor het overlijden (recidiefkans 1.5% (95% CI 0.2% – 5.6%)).

De resultaten van het tweede deel van de Antelope studie laten zien dat



spiraal CT veilig gebruikt kan worden als eerste diagnostische test bij patiënten met de verdenking longembolie om longembolie uit te sluiten. Seriële compressie echografie had slechts een beperkte aanvullende waarde in onze patiëntengroep.

### *Hoofdstuk 9.*

De klinische diagnose longembolie wordt objectief bevestigd bij 20 - 30% van de patiënten met een klinische verdenking. Spiraal CT maakt het echter ook mogelijk een alternatieve diagnose te stellen. De frequentie en de waarde van deze alternatieve bevindingen bij spiraal CT onderzoek van opeenvolgende patiënten met de klinische verdenking longembolie is nog niet eerder onderzocht.

Bij alle patiënten van fase II van de Antelope studie werd naast de beoordeling voor longembolie op de CT-scan ook beoordeeld of er sprake was van pathologische veranderingen in het longparenchym, mediastinum, hart en grote vaten, pleura en skelet. Indien mogelijk werd een alternatieve diagnose gesteld en werd deze vergeleken met de definitieve ontslagdiagnose na drie maanden follow-up.

Bij 130 patiënten (25,4%) werd longembolie uitgesloten en een alternatieve diagnose waarschijnlijker geacht. Bij 123 van de 130 patiënten (94,6%) was deze diagnose onveranderd na drie maanden follow-up. De diagnoses betroffen pneumonie (n=67), maligniteit (n=22), pleuravocht (n=10), hartfalen (n=10), COPD (n=6) en een verscheidenheid van andere oorzaken (n=15). De diagnose wijzigde gedurende de follow-up bij zeven patiënten (5,4%). De diagnose pneumonie wijzigde in maligniteit in twee patiënten en in pleuritis en hartfalen elk in één patiënt. In twee andere patiënten werden maligniteit en COPD uitgesloten en wijzigde de diagnose in pneumonie. In een patiënt bleef de uiteindelijke diagnose onbekend na de eerste verdenking van maligniteit.

Bij de klinische verdenking longembolie is het met spiraal CT mogelijk betrouwbaar een alternatieve diagnose te geven bij 25,4% van alle patiënten. Deze mogelijkheid van spiraal CT is een uniek voordeel in vergelijking met andere diagnostische testen en ondersteunt de beslissing om spiraal CT als eerste diagnostische test te gebruiken bij de verdenking longembolie.

### *Hoofdstuk 10.*

De diagnose longembolie is nog steeds een complex diagnostisch probleem, waarvoor verschillende diagnostische technieken beschikbaar zijn. In de literatuur worden verschillende strategieën genoemd en beoordeeld, en de laatste paar jaar is in het bijzonder ook de rol van spiraal CT onderzocht. Sinds het begin van



de Antelope studie zijn daarnaast D-dimeer testen steeds meer beschikbaar. Gezien de verstreken tijd sinds het begin van de Antelope studie en de wijzigingen in beschikbaarheid van CT en D-dimeertesten hebben we nogmaals de behandeling van patiënten met de klinische verdenking longembolie onderzocht, met de nadruk op de beschikbaarheid van CT en D-dimeertest.

Deze enquête werd opnieuw gestuurd naar alle afdelingen interne geneeskunde en longziekten in Nederland, met het verzoek om informatie betreffende de diagnostische strategie bij patiënten met de verdenking longembolie en de lokale beschikbaarheid van D-dimeertest en spiraal CT. Ter vergelijking waren de resultaten van de eerdere enquête (hoofdstuk 2 en 3) beschikbaar. De enquêtes werden verstuurd naar 245 groepen internisten en longartsen in 126 ziekenhuizen, en 149 reacties werden ontvangen (61%). D-dimeer testen waren beschikbaar voor 117 groepen (79%), en overeenkomend de beschikbaarheid gaven 96 groepen aan (64%) de D-dimeertest te gebruiken voor patiënten met de klinische verdenking longembolie. Hoewel spiraal CT beschikbaar was voor 134 (90%) groepen, gebruikte slechts 46 groepen (31%) spiraal CT. Dit is echter wel een duidelijke toename in vergelijking met de 6% in diagnostische work-up van 1997. Analyse van de verrichtte onderzoeken bij de laatste patiënt met de verdenking longembolie (beschikbaar in 123 van de 149 enquêtes) liet zien dat perfusie-ventilatie scintigrafie nog steeds de eerste diagnostische test is bij de meerderheid van de respondenten (82 van de 123 groepen, 66%).

Pulmonalis angiografie wordt tegenwoordig nog maar zelden gebruikt (2% in vergelijking met 17% in 1997). In vergelijking met 1997 was er een afname in de toepassing van de Nederlandse consensus strategie zichtbaar, van 34% naar 13%.