

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21764> holds various files of this Leiden University dissertation.

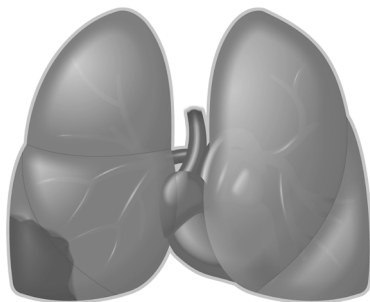
Author: Mos, Inge Christina Maria

Title: A more granular view on pulmonary embolism

Issue Date: 2013-09-18

CHAPTER 11

Nederlandse samenvatting



Bij patiënten met een verdenking acute longembolie zijn diverse diagnostische strategieën mogelijk om deze diagnose aan te tonen, danwel uit te sluiten. Het doel van dit proefschrift was het vereenvoudigen, het valideren en vergelijken van diagnostische strategieën bij patiënten met verdenking acute longembolie, met specifieke aandacht voor verdenking recidief longembolie. Vervolgens werd gekeken naar uitkomsten bij patiënten met een bewezen longembolie en werd de mogelijkheid van thuisbehandeling geëvalueerd. **Hoofdstuk 1** geeft een algemene introductie over de diagnostiek bij patiënten met een verdenking acute longembolie en de geeft punten weer waar verder onderzoek naar verricht moet worden.

DEEL I. DIAGNOSTIEK BIJ ACUTE LONGEMBOLIE

Hoofdstuk 2 beschrijft een uitgebreide stand van zaken wat betreft diagnostische methoden om een longembolie aan te tonen of uit te sluiten. Hierbij is er aandacht voor verschillende klinische beslisregels, de D-dimeer test en voor aanvullend radiologisch onderzoek. Tevens worden de mogelijke algoritmes besproken waarbij voorgaand genoemde onderzoeken worden gecombineerd. In de literatuur zijn verschillende beslisregels beschreven, een van de best gevalideerde en meest gebruikte regels is de Wells klinische beslisregel. Echter er blijft discussie bestaan doordat deze beslisregel een subjectieve variabele bevat waarbij de waarschijnlijkheid van de diagnose longembolie wordt beoordeeld en afgezet tegen de waarschijnlijkheid van een alternatieve diagnose. Zowel een beslisregel als D-dimeer test kunnen niet als enige test gebruikt worden, maar de combinatie van een lage score met een beslisregel met een normale D-dimeer test sluit een longembolie veilig uit. In alle andere gevallen is aanvullende beeldvorming aangevraagd met CTPA als eerste keus. In **hoofdstuk 3** wordt de vereenvoudigde gereviseerde Geneva score geëvalueerd, een klinische beslisregel met alleen objectieve variabelen. De originele gereviseerde score en de vereenvoudigde versie bevatten dezelfde variabelen, maar bij de vereenvoudigde versie wordt slechts één punt aan iedere variabele toegekend. Dit is gemakkelijker te onthouden en eenvoudiger toe te passen met minder risico op fouten met uitrekenen van de score. Bij 1049 patiënten met verdenking longembolie was het aantal patiënten dat als 'longembolie onwaarschijnlijk' werd geclassificeerd 36% met een 7.7% prevalentie van longembolieën in deze groep, dit was goed vergelijkbaar met de originele gereviseerde Geneva score. Ook het oppervlak onder de ROC curves was gelijk met 0.74 (95% BI 0.70-0.77) versus 0.75 (95% BI 0.71-0.78) wat laat zien dat de diagnostische accuraatheid niet verminderd door de simplificatie toe te passen. In dit cohort bleek te veilig om antistolling te onthouden aan patiënten met een lage, intermediaire (bij 3-delige regel) of onwaarschijnlijke (bij 2-delige regel) voorafkans op longembolie en een normale D-dimeer test. Tevens werd bij geen van deze patiënten met een lage

of intermediaire gereviseerde score en een normale D-dimeer uitslag, gedurende de 3-maanden follow-up een veneuze trombo-embolie gediagnosticeerd. Deze resultaten suggereren dat de gesimplificeerde regel toegepast kan worden in de klinische praktijk. In aansluiting hierop werd deze vereenvoudigde regel prospectief gevalideerd in **hoofdstuk 4**. In dit hoofdstuk worden vier klinische beslisregels (de Wells beslisregel, de gereviseerde Geneva score, de gesimplificeerde Wells beslisregel en de gesimplificeerde gereviseerde geneva score) direct met elkaar vergeleken voor het uitsluiten van een longembolie, in combinatie met de D-dimeer test. Verschillende variabelen die nodig zijn voor het berekenen van de vier scores werden verzameld en de D-dimeer test werd bij alle 807 geïnccludeerde patiënten verricht. Een computer programma berekende of de diagnose kon worden uitgesloten (onwaarschijnlijke volgens alle 4 de regels en een normale D-dimeer test) of dat een CT-scan nodig was (indien ten minste 1 regel longembolie waarschijnlijk aangaf of de D-dimeer waarde verhoogd was). Vervolgens werd voor iedere patiënt gekeken naar de uitkomst van de individuele beslisregels. Afhankelijk van de beslisregel varieerde het aantal patiënten met uitkomst 'longembolie onwaarschijnlijk' van 62% (vereenvoudigde Wells regel) tot 72% (Wells regel), de prevalentie van longembolie in de groep met longembolie onwaarschijnlijk waren vergelijkbaar (13-16%). Gecombineerd met een normale D-dimeer waarde kon de diagnose worden uitgesloten in 22-24% van de patiënten. De incidentie van VTE tijdens 3 maanden follow-up was vergelijkbaar, 0.5-0.6% (bovenste grens 95% BI 2.9-3.1). Ondanks het feit dat de uitkomst van de beslisregels in 30% van de patiënten met elkaar verschilde, werd in geen van deze patiënten met een discrepante regel en een normale D-dimeer waarde een longembolie gevonden. Geconcludeerd werd dat de vier beslisregels vergelijkbaar waren wat betreft veiligheid en klinische toepasbaarheid in het uitsluiten van een longembolie in combinatie met de D-dimeertest. De vereenvoudigde regels zijn hiermee ook prospectief getoetst en gevalideerd en kunnen in de klinische praktijk worden gebruikt.

Een CT-scan is meest gebruikte diagnostische test voor aantonen of uitsluiten van longembolie. De vraag was of bij een patiënt met hoge voorafkans een negatieve scan niet afdoende is om een longembolie uit te sluiten. In **hoofdstuk 5** hebben we de negatief voorspellende waarde van een CTPA voor longembolie onderzocht door een meta-analyse uit te voeren van studies die een longembolie uitsloten middels CTPA bij patiënten met een hoge of waarschijnlijke voorafkans en/of hoge D-dimeer waarde en studies waarbij CTPA nog door een compressie-echografie van de benen werd gevolgd. De negatief voorspellende waarde van CTPA alleen was 98.8% (95% BI 98.2-99.2), bij CTPA gevolgd door negatieve compressie-echografie van de benen was dit 98.9% (95% BI 98.0-99.4). dit komt overeen met de cijfers na negatieve pulmonalis angiografie, wat lange tijd de gouden standaard geweest. Het risico op een dodelijke longembolie in drie maanden na een negatieve CTPA was laag (0.6%) en toevoeging van compressie-echografie had hierbij geen meerwaarde (0.5%). Concluderend is een negatieve CTPA

alleen afdoende om een longembolie uit te sluiten bij patiënten met een indicatie voor CTPA om een longembolie uit te sluiten. Er is geen reden om na een negatieve CTPA aanvullend een echografie te verrichten bij deze patiënten.

DEEL II. RECIDIEF ACUTE LONGEMBOLIE

In deel II werd specifiek ingegaan op patiënten met een verdenking op recidief longembolie. In **hoofdstuk 6** werd gekeken naar de incidentie naar recidief trombose in de regio Leiden. Er werd een incidentie van recidief trombose gevonden van 0.22 per 1000 inwoners per jaar, van recidief longembolie bedroeg de incidentie 0.08 per 1000 inwoners per jaar. De incidentie van was hoger bij mannen dan vrouwen en de meerderheid van de recidieven treden op binnen 2 jaar na de vorige episode. Maligniteit was de meest frequent aanwezige risicofactor.

Hoofdstuk 7 beschrijft de evaluatie van het diagnostisch proces bij patiënten met verdenking recidief longembolie, hierbij gebruikmakend van de Wells klinische beslisregel, D-dimeer test en CTPA. Bij 17% van de 516 geïncludeerde patiënten met een verdenking recidief longembolie was sprake van een lage klinische verdenking in combinatie met een lage D-dimeer waarde en kon een recidief longembolie veilig uitgesloten worden zonder optreden van recidief trombose gedurende 3 maand follow-up. CTPA sloot een longembolie uit bij 253 patiënten, echter zeven van deze patiënten presenteerden zich binnen 3 maanden met een recidief trombose (2.8%; 95% CI 1.2-5.5%), waarvan één fataal (0.4%; 95% CI 0.02-1.9%). Geconcludeerd werd dat dit onderzoek aantoont dat het gebruikte algoritme effectief is bij patiënten met een verdenking op een recidief acute longembolie. Gegeven het lage risico op een fatale longembolie gedurende de follow-up en het hoge a priori risico in deze patiëntengroep het sluit veilig een longembolie uit.

DEEL III. UITKOMST BIJ ACUTE LONGEMBOLIE

Het stratificeren van patiënten met een bewezen longembolie die wel hemodynamisch stabiel zijn in een groep met een hoge en een groep met een lagere kans op complicaties kan van belang zijn voor het maken van keuzes bij de behandeling. In **hoofdstuk 8** wordt een meta-analyse beschreven waarin we de rol van (NT-pro-)BNP hebben geëvalueerd voor het maken van een risicoschatting voor klinische uitkomsten bij patiënten met bewezen een longembolie. Deze studie laat een onderscheidend vermogen zien met een verhoogd risico bij verhoogde (NT-pro)BNP waarden voor complicaties tijdens de ziekenhuisopname (odds ratio 6.8, 95% BI 4.4-10) en mortaliteit binnen 30 dagen na de diagnose (odds ratio 7.6, 95% BI 3.4-17) en het is een indicator voor rechter ventrikel

disfunctie bij patiënten met een acute longembolie. Of een hoge (NT-pro) BNP waarde op zichzelf aanleiding kan zijn om meer of minder intensieve behandeling te starten zal nog moeten worden aangetoond. In **Hoofdstuk 9** werden patiënten met een bewezen acute longembolie en een lage verdenking op complicaties volgens vooraf vastgestelde criteria thuis behandeld met de standaard behandeling met antistolling. In totaal werden 297 patiënten, 51% van de gescreende patiënten, thuis behandeld. Gedurende een 3 maanden follow-up ontwikkelden 6 patiënten een recidief VTE (2,0%; 95%-BI: 0,8-4,3%); 1 patiënt een DVT en vijf patiënten een longembolie. In totaal zijn tijdens de follow-up drie patiënten overleden, geen van dezen als gevolg van een longembolie; één patiënt door een intracraniale bloeding en twee anderen als gevolg van progressie van een maligniteit. Naast de patiënt met de intracraniale bloeding ontwikkelde één andere patiënt een ernstige bloeding (totaal 0,7%; 95%-BI: 0,1-2,4%). Concluderend lijkt thuisbehandeling met antistolling van patiënten met een acute longembolie, geselecteerd volgens de vastgestelde criteria, effectief en veilig te zijn.

TOEKOMSPERSPECTIEF

Het doel van het diagnostisch proces bij een verdenking longembolie is een gestandaardiseerd, accuraat en eenvoudige strategie die eenvoudig bij de grote meerderheid van de patiënten met een verdenking longembolie toegepast kan worden. Met de huidige diagnostiek bestaande uit beslisregels, D-dimeer testen en beeldvorming met de CTPA als eerste keus, hebben we een goed gevalideerde veilige en efficiënte strategie voor patiënten die zich presenteren met een verdenking longembolie. Er zijn echter nog steeds uitdagingen om deze strategie verder te optimaliseren. In de praktijk wordt nog niet optimaal en correct gebruik gemaakt van klinische beslisregels, dit kan verbeterd worden door het implementeren van de eerder beschreven gesimplificeerde beslisregels in de klinische praktijk. Tevens kan verdere optimalisatie plaatsvinden in verschillende subgroepen. Onderzoek kan zich hierbij richten op oudere patiënten waarbij de D-dimeer waarde minder accuraat wordt met het stijgen van de leeftijd, bij patiënten met verminderde nierfunctie is het beperken van het contrastmiddel wenselijk, en bij vrouwen in de fertile leeftijd is vermindering van de stralingbelasting door de CT-scans reden voor verder onderzoek. Tot slot zijn data schaars voor diagnostiek bij vrouwen tijdens de zwangerschap, met risico van straling voor de foetus. Gespecificeerde algoritmes of afkapwaarden kunnen helpen bij een betere voorspelling van de kans op een longembolie voor een individu, implementatie in de dagelijkse praktijk is echter moeilijker bij gebruik van verschillende afkapwaarden bij verschillende subgroepen. Met behulp van elektronische ondersteuning is hierbij verbetering mogelijk van op een individu gebaseerde risicostratificatie en management.

Met verdere ontwikkeling van de CTPA met hogere resoluties zullen meer kleinere embolieën gedetecteerd worden. Er zal verder onderzoek gedaan moeten worden naar de klinische relevantie hiervan, deze is vooralsnog onduidelijk. Mogelijk dat andere beeldvormende technieken als de MRI scan een alternatief gaan vormen voor de CTPA scan, de MRI scan is nu nog onvoldoende van kwaliteit voor implementatie in de klinische praktijk.

Volgende de huidige richtlijnen dient een patiënt met een bewezen longembolie opgenomen te worden, thuisbehandeling lijkt nu echter een reële mogelijkheid voor een groep goed geselecteerde patiënten. Er is verder – gerandomiseerd - onderzoek nodig om dit te optimaliseren, hierbij moet ook de toegevoegde waarde van markers als NT-proBNP of de pulmonary embolism severity index (PESI) moet worden geëvalueerd, met als doel om zo optimaal, eenduidig en op een simpele manier patiënten met laag risico op complicaties te selecteren.

