

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:
<http://hdl.handle.net/1887/80156>

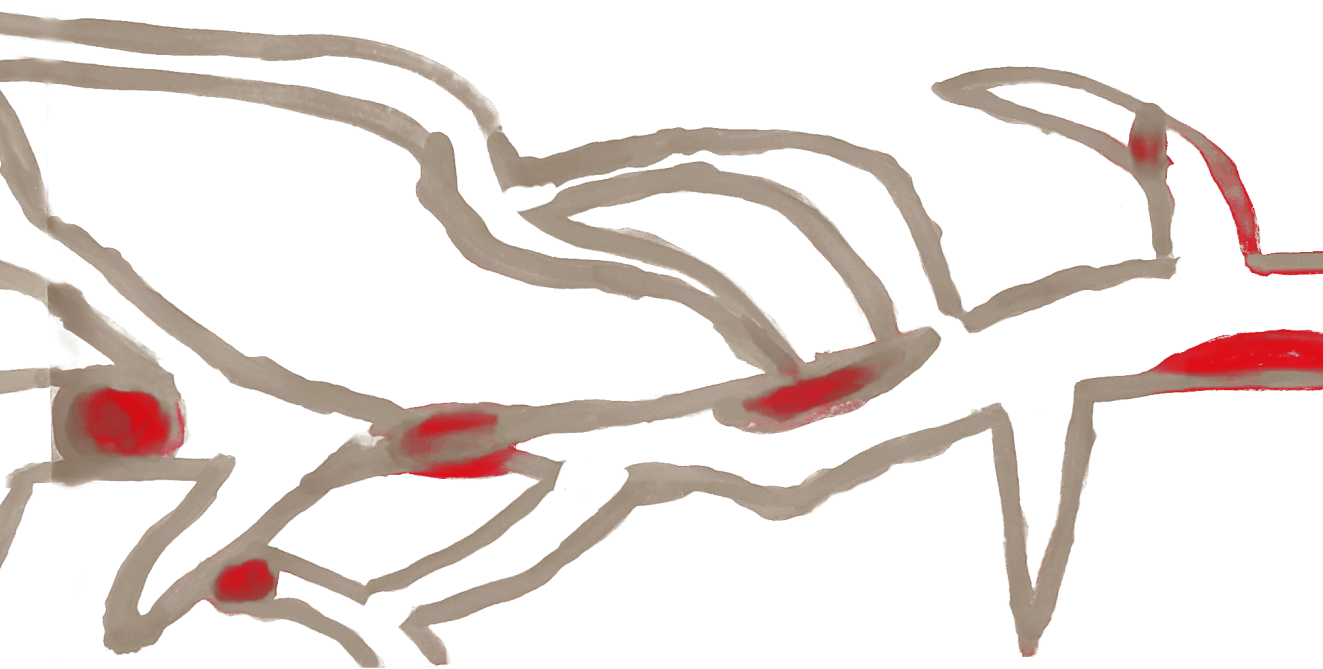
Author: Ende-Verhaar, Y.M.

Title: Prediction of long-term complications of venous thromboembolism

Issue Date: 2019-11-07

Chapter 10

Nederlandse samenvatting



Het posttrombotisch syndroom (PTS) en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) zijn de belangrijkste lange termijn complicaties van respectievelijk een diepeveneuze trombose (DVT) en een longembolie. Het doel van dit proefschrift was het verkrijgen van een accurate weergave van de incidentie van deze post-veneuze trombo-embolische (VTE) syndromen en te evalueren hoe de uitkomst van deze patiënten verbeterd kan worden door 1) identificatie van relevante risicofactoren, 2) ontwerpen van risico stratificatie modellen en 3) verbetering en verkorting van het diagnostisch traject dat patiënten afleggen voordat de diagnose CTEPH gesteld wordt. **Hoofdstuk 1** geeft een algemene introductie van CTEPH en PTS en een overzicht van de beschreven studies.

Hoofdstuk 2 beschrijft een overzicht van de literatuur van argumenten voor en tegen het routinematig screenen naar CTEPH bij patiënten met een acute longembolie gebaseerd op de criteria van Wilson en Jungner. Deze criteria geven richting in de selectie van ziektebeelden die geschikt zouden kunnen zijn voor screening. Screening naar CTEPH voldoet aan de meeste van deze criteria. Ten eerste ervaren patiënten met CTEPH een evidente vermindering van kwaliteit van leven en hebben ze een kortere levensverwachting dan de algemene populatie. Ten tweede zijn de faciliteiten om CTEPH te diagnosticeren makkelijk beschikbaar: echocardiografie en ventilatie perfusie (V/Q) long scintigrafie zijn testen die in ieder ziekenhuis in de Westerse wereld uitgevoerd kunnen worden. Wanneer deze testen aanwijzingen laten zien voor CTEPH dient een rechtskatheterisatie (RHC) te worden verricht, bij voorkeur in een centrum gespecialiseerd in de diagnostiek en behandeling van pulmonale hypertensie (PH). Ten derde is de ziekte goed te behandelen als de diagnose tijdig wordt gesteld. Pulmonalisendarteriëctomie (PEA) is een chirurgische procedure, waarbij het trombotisch materiaal uit de longslagaders wordt verwijderd. Behandel mogelijkheden voor patiënten die niet in aanmerking komen voor PEA zijn ballonpulmonalisangioplastiek (BPA), een procedure waarbij de obstruerende afwijkingen in de longarteriën met een katheter geopend worden, of medicamenteuze behandeling.

Een belangrijke vraag in de argumentatie voor en tegen routinematig screenen naar CTEPH die nog onbeantwoord is, is wat de optimale screeningstest zou zijn. Voorgestelde screeningsmethoden voor vroegtijdige CTEPH diagnose zijn echocardiografie, V/Q long scintigrafie, CT-pulmonalisangiografie (CTPA), elektrocardiogram (ECG), het meten van biomarkers in het bloed en tenslotte klinische risico stratificatie. Vanwege financiële kosten, blootstelling aan röntgenstraling, gebrek aan ervaring of een lage sensitiviteit zijn deze testen onafhankelijk van elkaar niet geschikt als screeningsmethode voor CTEPH. Op dit moment wordt een screeningsalgoritme bestaand uit de combinatie van een klinische beslisregel en een set 'rule out' criteria (ECG en N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide [NT-proBNP] meting) geëvalueerd in een internationale multicenter

prospectieve management studie (Clinical Trials.gov identifier NCT02555137). Dit zou de kosteneffectieve, eenvoudige en sensitieve screeningstest kunnen zijn die de klinische praktijk gaat veranderen. Een andere methode zou een uitgebreide beoordeling van de index CTPA scan, verricht op het moment van de longembolie diagnose, naar vroege kenmerken van CTEPH kunnen zijn.

De incidentie van CTEPH in het klinisch beloop na een acute longembolie is ook van belang in de discussie of er een indicatie is voor het routinematig screenen naar CTEPH na longembolie. In **hoofdstuk 3** beschrijven we een systematisch review en meta-analyse die als doel had om een accuraat overzicht te geven van de gerapporteerde incidentie van CTEPH na een doorgemaakte longembolie. In deze studie zijn drie van tevoren gedefinieerde subgroepen geëvalueerd: 1) de *'all comers'*; dit zijn alle opeenvolgende patiënten met een symptomatische longembolie zonder exclusiecriteria, 2) de *'survivors'*; dit zijn alle opeenvolgende patiënten die de initiële follow-up duur van 3-6 maanden hebben overleefd en 3) de *'survivors without major comorbidities'*; dit zijn alle opeenvolgende survivors zonder ernstige cardiale, pulmonale, oncologische of reumatologische comorbiditeit. De incidentie van CTEPH in het *all comers* cohort geeft de beste weergave van de incidentie van CTEPH op populatie niveau terwijl de incidentie van CTEPH in het *survivors* en *survivors without major comorbidities* cohort het meest relevant is voor de klinische praktijk omdat dit de patiënten zijn die op de polikliniek teruggezien worden. De gewogen gemiddelde incidentie van CTEPH was 0.56% in 1186 *all comers*, 3.2% in 999 *survivors* en 2.8% in 1775 *survivors without major comorbidities*. Dit betekent dat van de 100 patiënten bij wie een longembolie is gediagnosticeerd en op de polikliniek voor controle worden teruggezien, er 3 CTEPH zullen ontwikkelen. Daarnaast hebben we het doormaken van een niet uitgelokte longembolie (Odds Ratio [OR] 4.1) en een recidief VTE (OR 3.2) als sterke risicofactoren voor het ontwikkelen van CTEPH bevestigd.

De relatief lage CTEPH incidentie van ~3% in de longembolie *survivors* maakt het moeilijk de sensitiviteit van een screeningsinstrument naar deze ziekte vast te stellen, omdat de negatief voorspellende waarde per definitie hoog zal zijn. In **hoofdstuk 4** hebben we de sensitiviteit van een recent ontwikkelde screenings strategie daarom getoetst in een cohort patiënten met CTEPH met een voorgaande diagnose van een acute longembolie. In 54 opeenvolgende patiënten had het algoritme een hoge sensitiviteit van 91%. Dit zou kunnen betekenen dat bij het uitvoeren van dit screeningsalgoritme in 1000 random longembolie *survivors* met een CTEPH incidentie van 3%, 27 van de 30 patiënten met CTEPH gedetecteerd worden met een geprojecteerde negatief voorspellende waarde van 99.7%. Voor een uitgebreide toepassing van het screeningsalgoritme in de klinische praktijk is het van belang dat de berekende overeenstemming voor het invullen van de beslisregel, het meten van de diameter ratio van de rechter ventrikel ten opzichte

van de linker ventrikel (RV/LV) van ≥ 1.0 en het beoordelen van het ECG in deze studie uitstekend bleek met een kappa van respectievelijk 0.96, 0.95 en 0.89.

Een onderdeel van de klinische beslisregel is de aanwezigheid van een verwijd rechter ventrikel op de CTPA scan ten tijde van de acute longembolie gemeten als een RV/LV diameter ratio van ≥ 1.0 . In **hoofdstuk 5** beschrijven we een studie naar de accuraatheid van het meten van de RV/LV diameter ratio ($\geq 1,0$ of $<1,0$) in CTPA scans van patiënten met een acute longembolie diagnose door drie arts assistenten interne geneeskunde vergeleken met een ervaren thorax radioloog. Deze studie is van belang omdat bij veel patiënten bij wie de diagnose longembolie gesteld wordt, de arts assistent interne geneeskunde, cardiologie, longziekten of eerste hulp geneeskunde verantwoordelijk is voor het vaststellen van het risicoprofiel van de patiënt. Deze vaak nog relatief onervaren artsen hebben geen jarenlange training in het beoordelen van CTPA scans gehad. Na een eenmalige instructie door de thorax radioloog is de RV/LV diameter ratio gemeten in de CTPA scans van 100 hemodynamisch stabiele patiënten met een symptomatische longembolie. Met een kappa coëfficiënt van 0,86, 0,94 en 0,83 tussen de 3 arts assistenten en de thorax radioloog hebben we aangetoond dat arts assistenten interne geneeskunde na een simpele instructie in staat zijn de aanwezigheid van een verwijding van de rechter ventrikel accuraat vast te stellen.

In **hoofdstuk 6** stellen we een andere manier van screenen naar CTEPH voor, gebaseerd op aanwijzingen dat er op de initiële CTPA scan gemaakt voor de longembolie diagnose al kenmerken van CTEPH aanwezig zouden zijn. In deze studie hebben drie geblindeerde ervaren thoraxradiologen radiologische kenmerken van CTEPH gescoord op de initiële CTPA scan gemaakt ten tijde van de longembolie diagnose van 50 patiënten bij wie later de diagnose CTEPH gesteld werd en van 50 patiënten die geen CTEPH kregen. De CTPA scans van deze twee groepen patiënten waren gematched op basis van RV/LV diameter ratio om classificatie bias te voorkomen. Met de gescoorde radiologische kenmerken hebben de expert radiologen 36 van de 50 patiënten die later de diagnose CTEPH kregen geïdentificeerd, en werd CTEPH in 47 van de 50 controle patiënten correct uitgesloten. De aanwezigheid van drie of meer van de volgende radiologische kenmerken was met een sensitiviteit van 70% en een specificiteit van 96% (C-statistic 0,92) sterk voorspellend voor de diagnose CTEPH: intravasculaire webs, arteriële intrekkingen, verwijding van de bronchiaal arteriën, verwijding van de long arterie, hypertrofie van de rechter ventrikel en afplatting van het septum tussen de ventrikels. Op basis van deze resultaten zou een meer uitgebreide beoordeling van de CTPA scan ook een relevant screeningsinstrument naar CTEPH kunnen zijn om de huidige vertraging in CTEPH diagnose kunnen verminderen.

De mediane diagnostische vertraging in CTEPH diagnose is vaak langer dan 1 jaar. Zo'n vertraging is voor geen enkele dodelijk hart- en vaatziekte acceptabel. Meer inzicht in

het diagnostisch traject dat patiënten voorafgaande aan de diagnose CTEPH doorlopen zal meer duidelijkheid geven in het proces en in patiënt specifieke factoren geassocieerd met deze diagnostische vertraging. Hiervoor hebben we in **hoofdstuk 7** het traject dat 40 CTEPH patiënten doorlopen hebben vanaf het moment van eerste klachten tot het moment waarop de diagnose CTEPH is gesteld gereconstrueerd. De belangrijkste bevinding van deze studie was dat de meerderheid van de patiënten 4 verschillende artsen heeft geconsulteerd met een mediaan aantal van 13 polibezoeken voordat de correcte diagnose werd gesteld. Met een mediaan van 21 maanden was het diagnostisch traject in deze patiënten veel langer dan elders gerapporteerd. Tijdens het diagnostisch traject werden testresultaten, die kunnen wijzen op CTEPH (bijvoorbeeld een echocardiogram met tekenen van PH), niet altijd gevolgd door aanvullende diagnostische testen, zoals aanbevolen wordt in de huidige richtlijnen. Het was opmerkelijk dat in de meerderheid van deze patiënten er radiologische aanwijzingen waren voor CTEPH op de initiële CTPA scan gemaakt ten tijde van de longembolie diagnose. Daarnaast ervaren bijna alle patiënten al klachten lang voordat de diagnose longembolie gesteld werd en de patiënten herstelden niet volledig na behandeling van de longembolie. Dit betekent dat deze patiënten waarschijnlijk al CTEPH hadden ten tijde van de longembolie diagnose.

Hoofdstuk 8 gaat over de ontwikkeling van PTS bij patiënten met een eerste DVT in de onderste extremiteit. Patiënten geïncludeerd in de Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA) en de MEGA follow-up studie hebben 1- en 8 jaar na DVT diagnose vragen beantwoord over kenmerken en symptomen van PTS. De 0-1 jaar cumulatieve incidentie van PTS was 21,8%. Na een gemiddelde follow-up duur van 8 jaar heeft nog eens 7% van de patiënten PTS ontwikkeld. Tijdens de follow-up periode verbeterden de symptomen van PTS in 69% van de patiënten en verslechterde dit in 7% van de patiënten. Relevante risicofactoren voor het ontwikkelen van PTS na 1 jaar follow-up waren het vrouwelijk geslacht, kortere lichaamslengte en obesitas. Na 1-8 jaar follow-up was alleen obesitas een relevante risicofactor voor het ontwikkelen van PTS. De resultaten van deze studie laten zien dat patiënten ook na lange tijd PTS kunnen ontwikkelen en dat de symptomen van PTS door de tijd heen vaak verbeteren.

TOEKOMST PERSPECTIEF

Beschikbare onderzoeksresultaten suggereren dat patiënten bij wie CTEPH werd vastgesteld een ander soort longembolie doormaakten dan patiënten die niet deze complicatie ontwikkeld hebben: in het algemeen ervaren patiënten met CTEPH al lang klachten voordat de diagnose longembolie werd gesteld en waren er op de initiële CTPA scan gemaakt voor de diagnose longembolie al kenmerken van CTEPH aanwezig. Het is op

basis van deze gegevens waarschijnlijk dat de CTEPH al aanwezig was op het moment van de longemboliediagnose. Op basis van deze hypothese zou het mogelijk moeten zijn de diagnose CTEPH eerder te stellen. In de op dit moment lopende InShape 2 study (ClinicalTrials.gov identifier NCT02555137) wordt een nieuw screeningsalgoritme om de diagnose CTEPH eerder vast te stellen prospectief gevalideerd. Deze bestaat uit een klinische beslisregel en een set 'rule out' criteria. Dit screeningsalgoritme omvat geen uitgebreide beoordeling van de initiële CTPA scan behoudens het meten van de RV/LV diameter ratio. Voor een toekomstige studie zou het interessant zijn te evalueren of de combinatie van het algoritme van de InShape 2 studie met een uitgebreide beoordeling van de initiële CTPA scan nog verder kan bijdragen aan het eerder vaststellen van CTEPH. De beste studieopzet om deze vraag te beantwoorden is een gerandomiseerde klinische studie waarbij het screenen naar CTEPH volgens het algoritme van de InShape 2 studie vergeleken wordt met het algoritme van de InShape 2 studie in combinatie met een uitgebreide beoordeling van de initiële CTPA scan.

Opvallend genoeg is de toegevoegde waarde van het sneller vaststellen van CTEPH nog niet aangetoond. Om deze vraag definitief te beantwoorden is een vergelijkende studie noodzakelijk waarin patiënten met CTEPH na een longembolie uit centra die een screeningsstrategie toepast vergeleken worden met patiënten met CTEPH na longembolie uit vergelijkbaar centra waar geen screening wordt toegepast. Uitkomstmaten van deze studie zouden duur tot diagnose, operabiliteit, hartfunctie, functionele status (bijvoorbeeld de 6 minuten looptest), kwaliteit van leven ten tijde van de diagnose en na behandeling, en totale overleving kunnen zijn.

Patiënten met chronisch trombo-embolische ziekte (CTED) hebben na het doormaken van een longembolie persisterende obstructieve afwijkingen in de longslagaders, verminderde inspanningscapaciteit zonder PH in rust en ervaren een verminderde kwaliteit van leven. Deze patiënten kunnen PH hebben tijdens inspanning en/of dode ruimte ventilatie als voornaamste verklaring voor hun functionele beperkingen. Op dit moment zijn er geen aanbevolen behandel mogelijkheden voor patiënten met CTED. Het zou interessant zijn te onderzoeken of deze patiënten vroegtijdig behandeld kunnen worden met PEA of BPA. De meest optimale studie opzet hiervoor is een gerandomiseerde klinische studie waarbij patiënten met CTED gerandomiseerd worden tussen PEA, BPA of geen interventie, met als uitkomstmaten de functionele status van de patiënten, kwaliteit van leven en behandelcomplicaties na 6 maanden.

Op basis van de huidige richtlijnen over VTE behandeling wordt de meerderheid van de patiënten met een VTE diagnose op dit moment behandeld met directe orale anticoagulantia (DOAC) in plaats van met een vitamine K antagonist. Doordat er sprake is van een stabielere niveau van antistolling wordt er gesuggereerd dat behandeling van een DVT met een DOAC de incidentie van PTS zal verlagen. Een andere aanpassing in de huidige richtlijn is de aanbeveling om patiënten met een spontane VTE voor

onbepaalde duur met antistolling te behandelen om zo het risico op een recidief te voorkomen. Zoals in dit proefschrift staat beschreven en in de literatuur wordt gerapporteerd, zijn zowel het doormaken van een spontane VTE als het doormaken van een recidief VTE risicofactoren voor het krijgen van PTS/CTEPH. Hieruit kan gesteld worden dat 'moderne' antistollingsbehandeling de incidentie van PTS/CTEPH kan verlagen. Er is een grote nationale registratie studie nodig om de incidentie van PTS en CTEPH te kunnen beoordelen voor en na de introductie van de nieuwe richtlijn over de duur van antistolling en het gebruik van DOACs als het nieuwe middel van voorkeur voor de behandeling van VTE.

