



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The diagnostic and therapeutic management of pulmonary embolism**

Hulle, T. van der

### **Citation**

Hulle, T. van der. (2018, January 10). *The diagnostic and therapeutic management of pulmonary embolism*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/61127>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/61127>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:  
<http://hdl.handle.net/1887/61127>

**Author:** Hulle, T. van der

**Title:** The diagnostic and therapeutic management of pulmonary embolism

**Issue Date:** 2018-01-10



# CHAPTER 13

Nederlandse samenvatting



De studies beschreven in dit proefschrift zijn gericht op het verbeteren van de diagnostiek bij patiënten met een klinische verdenking op acute longembolie en het optimaliseren van de behandeling van patiënten met bewezen acute longembolie. **Hoofdstuk 1** bevat een algemene introductie en een overzicht van de studies in dit proefschrift. **Hoofdstuk 2** betreft een uitgebreid overzicht van de huidige diagnostiek bij verdenking op acute longembolie en de behandeling. Hierbij komen de verschillende klinische beslisregels, de D-dimeer test en het radiologisch onderzoek aan de orde. Wat betreft de behandeling van bewezen acute longembolie worden de huidige stand van zaken betreffende risicostratificatie, de mogelijkheid van thuisbehandeling, de indicaties voor trombolyse, de beschikbare antistollingsbehandeling en de optimale behandelduur besproken.

### **Deel 1: Diagnostiek bij verdenking acute longembolie**

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten beschreven van een systematische review en individuele patiënten-data meta-analyse naar de efficiëntie en veiligheid van het uitsluiten van longembolie op basis van een Wells score in combinatie met de D-dimeer test. Dit is wereldwijd de meest gebruikte strategie voor het uitsluiten van longembolie zonder het verrichten van radiologisch onderzoek. De resultaten van deze studie bevestigen de resultaten van eerdere studies waarin de veiligheid en efficiëntie van deze strategie voor de totale groep patiënten was aangetoond. In aanvulling op de individuele studies bevestigt deze studie de veiligheid van de strategie in verschillende klinisch relevante subgroepen, te weten klinische patiënten, patiënten met kanker, chronische obstructieve longziekte (COPD), veneuze trombo-embolie in de voorgeschiedenis en patiënten die zich relatief laat hebben gepresenteerd. In alle groepen was het risico op veneuze trombo-embolie minder dan 3% gedurende 3 maanden nadat longembolie was uitgesloten op basis van de Wells score en de D-dimeer test. Daarnaast toont deze studie dat gebruik van de leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde (te berekenen door de leeftijd van een patiënt te vermenigvuldigen met 10 voor patiënten ouder dan 50 jaar) in plaats van een vaste afkapwaarde van 500 µg/L voor de totale groep leidt tot een toename van 28% naar 33% van de patiënten waarbij longembolie kan worden uitgesloten zonder het verrichten van radiologisch onderzoek. Ten slotte laat de studie zien dat de winst van de leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde verschilt tussen belangrijke subgroepen, waarbij de winst logischerwijs voornamelijk gezien wordt bij patiënten op hogere leeftijd. **Hoofdstuk 4** heeft betrekking op de veiligheid van het uitsluiten van longembolie op basis van een normale CT-scan. Voor de meeste patiënten met een normale CT-scan is de veiligheid onomstreden, maar voor patiënten met een hoge voorafkans op longembolie is de veiligheid van een normale CT-scan nog altijd omstreden in de literatuur. Om dit te onderzoeken werden de resultaten van 4 eerder verrichte studies naar de veiligheid en efficiëntie van de diagnostiek bij verdenking

longembolie gecombineerd. De resultaten van deze studie bevestigde dat voor de totale groep patiënten waarbij longembolie wordt uitgesloten door middel van een normale CT-scan het risico op veneuze trombo-embolie erg laag is, namelijk 2,0% gedurende de 3 maanden nadien. Echter in specifieke patiëntgroepen is er sprake van een hoger risico op veneuze trombo-embolie ondanks een normale CT-scan, in het bijzonder patiënten met een zeer hoge vooraf kans (op basis van een Wells score  $>6$  punten), patiënten met klachten verdacht voor een diep veneuze trombose en patiënten met kanker. Het is echter niet vast te stellen of en in welke mate dit hogere risico wordt veroorzaakt door gemiste diagnoses van veneuze trombo-embolie bij presentatie of door nieuw ontwikkelde veneuze trombo-embolie in de periode nadien. Ook is het onduidelijk hoe dit risico op veneuze trombo-embolie verlaagd zou kunnen worden.

In de twee volgende hoofdstukken worden 2 studies beschreven waarin onderzocht is of de diagnostiek bij verdenking longembolie verder verbeterd kan worden. In **hoofdstuk 5** wordt een studie beschreven welke heeft onderzocht of het mogelijk is de D-dimeer afkapwaarde te verhogen in patiënten met een lage voorafkans op longembolie. Hiervoor werden de resultaten van 2 eerder verrichte studies gebruikt. In plaats van de dichotome algoritme werd het trichotome algoritme op basis van de Wells score gebruikt. Voor patiënten met een lage vooraf kans op longembolie op basis van een Wells score  $<2$  punten werd een D-dimeer afkapwaarde van  $<1000$   $\mu\text{g/L}$  gebruikt, in patiënten met een matig risico op longembolie op basis van een Wells score van 2-6 punten werd een D-dimeer afkapwaarde van  $<500$   $\mu\text{g/L}$  gebruikt en alleen patiënten met een hoog risico op longembolie op basis van een Wells score  $>6$  punten werd direct een CT-scan verricht. De studie laat zien dat deze strategie leidt tot een verbetering van de efficiëntie van de diagnostiek, het percentage van de patiënten waarbij longembolie kan worden uitgesloten zonder CT-scan stijgt van 26% naar 36%. Tevens laat de studie zien dat dit mogelijk zal leiden tot een klein aantal gemiste diagnoses longembolie, maar om vast te stellen of dit inderdaad het geval zal zijn is een prospectieve validatie studie noodzakelijk. In **hoofdstuk 6** worden de resultaten van de YEARS studie beschreven. Dit betreft een prospectieve validatie studie van een sterk vereenvoudigd diagnostisch algoritme voor verdenking longembolie. In het YEARS algoritme is de Wells score vervangen door slechts 3 YEARS items, te weten: klinische tekenen van diep veneuze trombose, hemoptoë en of een longembolie de meest waarschijnlijke diagnose is volgens de verantwoordelijk arts. Vervolgens wordt bij alle patiënten een D-dimeer test verricht. Wanneer geen van de YEARS items aanwezig is en de D-dimeer concentratie  $<1000$   $\mu\text{g/L}$  is kan een longembolie worden uitgesloten zonder het verrichten van een CT-scan. Voor patiënten waarbij één of meer van de YEARS items aanwezig is moet er sprake zijn van een D-dimeer concentratie  $<500$   $\mu\text{g/L}$  om een longembolie uit te kunnen sluiten zonder het verrichten van een CT-scan. In de YEARS studie is dit algoritme prospectief onderzocht in 3465 patiënten. De studie heeft aangetoond dat dit algoritme

veilig kan worden toegepast: het risico op veneuze trombo-embolie nadat longembolie was uitgesloten was slechts 0,61%. Het voordeel van het YEARS algoritme is de sterke vereenvoudiging van de diagnostiek, in plaats van de bestaande Wells score hoeven nu maar 3 items te worden bekeken en in alle patiënten kan direct een D-dimeer test worden verricht in plaats van alleen in patiënten met een lage voorafkans op longembolie. De grootste winst van het YEARS algoritme is echter de grote toename van het percentage patiënten waarbij longembolie kan worden uitgesloten zonder CT-scan. In vergelijking met het meest gebruikte algoritme bestaande uit de Wells score en een D-dimeer afkapwaarde van  $<500 \mu\text{g/L}$  leidt het YEARS algoritme tot een toename van 34% naar 48% van de patiënten waarbij longembolie kan worden uitgesloten zonder CT-scan, een verschil van 14%.

## Deel 2: Behandeling van bewezen acute longembolie

Een van de belangrijkste ontwikkelingen van de afgelopen jaren met betrekking op de behandeling van longembolie en diep veneuze trombose betreft de introductie van de directe orale anticoagulantia. Deze orale middelen remmen direct trombine (factor IIa) of factor Xa en hebben als grootste voordeel een stabielere farmacokinetiek en farmacodynamiek, waardoor routinematige controle van het antistollingseffect zoals bij het gebruik van vitamine K antagonisten niet noodzakelijk is. Daarnaast lijkt er sprake van lager risico op bloedingscomplicaties in de afzonderlijke studies. In **hoofdstuk 7** wordt een meta-analyse beschreven van de individuele studies van de directe orale anticoagulantia voor de behandeling van acute longembolie en diep veneuze trombose. De resultaten van de meta-analyse bevestigen dat de directe orale anticoagulantia even effectief zijn in het voorkomen van een recidief veneuze trombo-embolie met een relatief risico van 0,88 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,74-1,05). Tevens bevestigt de meta-analyse de aanwijzingen uit de individuele studies dat het risico op bloedingscomplicaties lager is bij gebruik van de directe orale anticoagulantia. Zo is het relatief risico op majeure bloedingscomplicaties 0,60 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,41-0,88). Overigens dient vermeld te worden dat de absolute risico's op zowel een recidief veneuze trombo-embolie als een majeure bloeding klein zijn en daarmee het verschil in absolute risico's relatief klein is.

In **hoofdstuk 8** wordt een heel specifieke aanbeveling uit de Nederlandse richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-Embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose onderzocht. In het algemeen kan gesteld worden dat het wereldwijd gebruikelijk is om patiënten met een recidief veneuze trombo-embolie te adviseren om de antistollingstherapie levenslang te continueren. In de genoemde Nederlandse richtlijn wordt echter geadviseerd om bij patiënten waarbij het recidief veneuze trombo-embolie meer dan 1 jaar het staken van de antistollingstherapie voor de eerste veneuze trombo-embolie is opgetreden een beperkte behandelduur van 12

maanden te overwegen. Voor deze aanbeveling bestond echter alleen indirect bewijs. In hoofdstuk 8 worden de uitkomsten beschreven van het toepassen van deze aanbeveling in het Leids Universitair Medisch Centrum. Van de 131 patiënten met een recidief veneuze trombo-embolie meer dan 1 jaar het staken van de antistollingstherapie die werden geïnccludeerd in de studie werden 77 patiënten voor een beperkte duur behandeld. Na staken van de antistollingstherapie was het incidentie cijfer voor veneuze trombo-embolie 9,4 per 100 patiëntjaren (95% betrouwbaarheidsinterval 6,1-14) waarbij het risico in patiënten met een idiopathische tweede veneuze trombo-embolie nog hoger lijkt en het risico in patiënten met een uitgelokte tweede veneuze trombo-embolie lager. Hoewel het een observationele studie betreft is het zeer aannemelijk dat dit hoge risico op een recidief veneuze trombo-embolie de risico's, met name bloedingscomplicaties, van het continueren van de antistollingstherapie overtreft. Daarmee biedt deze studie geen ondersteuning voor deze specifieke aanbeveling in de Nederlandse richtlijn.

De volgende drie hoofdstukken hebben betrekking op de behandeling van kanker-geassocieerde veneuze trombo-embolie. In **hoofdstuk 9** wordt een cohort studie beschreven waarbij met name onderzocht is of het veilig is om de antistollingstherapie voor een kanker-geassocieerde veneuze trombo-embolie te staken in patiënten die genezen zijn van kanker. Van de 358 geïnccludeerde patiënten met een kanker-geassocieerde veneuze trombo-embolie kon de antistollingstherapie gestaakt worden in 68 patiënten nadat zij genezen waren van kanker. Het risico op een recidief veneuze trombo-embolie in deze patiënten was laag met een incidentie cijfer van 3,2 per 100 patiëntjaren (95% betrouwbaarheidsinterval 1,5-5,9). Opvallend hierbij is dat bij 7 van de 10 patiënten met een recidief veneuze trombo-embolie ook een recidief van de kanker werd vastgesteld voor of kort na de diagnose recidief veneuze trombo-embolie. Deze studie ondersteunt de huidige richtlijn om de antistollingstherapie voor kanker-geassocieerde veneuze trombo-embolie te staken in patiënten die genezen zijn van kanker. In **hoofdstuk 10** wordt een meta-analyse beschreven naar het gebruik van de directe orale anticoagulantia voor kanker-geassocieerde veneuze trombo-embolie. De methode van deze studie is identiek aan de methode van de studie uit hoofdstuk 7, maar nu is voor de resultaten specifiek gekeken naar patiënten met een kanker-geassocieerde veneuze trombo-embolie. In de vijf afzonderlijke studies zijn in totaal 19.060 patiënten geïnccludeerd waarvan er 973 bekend waren met een actieve kanker. In vergelijking met patiënten zonder actieve kanker waren het risico op een recidief veneuze trombo-embolie en bloedingscomplicaties relatief hoog, wat overigens geheel in overeenkomst is met bestaande literatuur. Het relatief risico voor directe anticoagulantia vergeleken met vitamine K antagonisten voor recidief veneuze trombo-embolie was 0,66 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,38-1,2) en voor majeure en klinisch relevante bloedingen 0,94 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,70-1,3). Belangrijk om hierbij te vermelden is dat er zeer beperkte informatie beschikbaar was over de soort, uitgebreidheid en de behandeling voor de kanker. Daarnaast is

de behandeling in de controle arm, vitamine K antagonisten, niet de behandeling van eerste keuze voor kanker-geassocieerde veneuze trombo-embolie. Om deze redenen dienen de resultaten van deze studie voorzichtig geïnterpreteerd te worden. Wel dienen ze als sterke aansporing om de directe anticoagulantia te onderzoeken voor de behandeling van kanker-geassocieerde veneuze trombo-embolie, wat overigens op dit moment ook gebeurt. **Hoofdstuk 11** richt zich tenslotte op bij toeval gevonden longembolie, dit is een relatief nieuwe klinische presentatie voornamelijk optredend bij patiënten met kanker. Dit wordt veroorzaakt door het relatief hoge risico op veneuze trombo-embolie in patiënten met kanker en door het frequent toepassen van steeds van betere kwaliteit zijnde CT-scans in deze patiëntengroep. Op basis van observationele, veelal kleine studies wordt geadviseerd bij toeval gevonden longembolie hetzelfde te behandelen als longembolie vastgesteld bij patiënten waarbij een klinische verdenking bestond. In hoofdstuk 11 is getracht om zoveel mogelijk gegevens van individuele observationele studies te verzamelen om daarmee het best beschikbare bewijs betreffende de behandeling van bij toeval gevonden longembolie te verkrijgen. In totaal werden gegevens van 926 patiënten uit 11 verschillende studies verzameld. De belangrijkste resultaten van deze studie waren een vergelijkbaar risico op een recidief veneuze trombo-embolie onder behandeling met laag moleculair gewicht heparine en vitamine K antagonisten, respectievelijk 6,2% en 6,4% gedurende 6 maanden na diagnose. Het risico in 53 patiënten die om onbekende reden niet zijn behandeld met antistollingstherapie was 12%. Het risico op majeure bloedingen was aanzienlijk hoger onder behandeling met vitamine K antagonisten, 13% vergeleken met 3,9%. Ondanks een aantal belangrijke beperkingen ten gevolge van de studie opzet suggereert deze studie dat antistollingstherapie het risico op een recidief veneuze trombo-embolie verlaagt en dat laag moleculair gewicht heparine de voorkeur verdient boven vitamine K antagonisten. Beide ondersteunen de aanbevelingen in de huidige richtlijnen.

### **Toekomstperspectief**

Een diagnostisch algoritme zoals het YEARS algoritme stelt artsen in staat om bij een steeds groter gedeelte van de patiënten met een klinische verdenking op longembolie de diagnose uit te sluiten zonder het verrichten van een potentieel schadelijke CT-scan. Het blijft een uitdaging voor toekomstig onderzoek om de noodzaak voor het verrichten van een CT-scan verder terug te dringen. Het is echter niet te verwachten dat er nog een grote winst behaald kan worden door verdere aanpassingen aan een klinische beslisseregels of de D-dimeer afkapwaarden. Wellicht dat in de toekomst de CT-scan vervangen kan worden door een alternatief radiologisch onderzoek zoals de MRI-scan, zodat in ieder geval de zorgen over stralenbelasting weggenomen kunnen worden. Vooralsnog zijn de relatief lage sensitiviteit en een hoog percentage onduidelijke uitslagen hiervoor de belangrijkste beperkingen. Een andere uitdaging vormt de patiëntengroep zwangere

vrouwen waarbij een klinische verdenking op longembolie bestaat. Dit is een relatief frequent voorkomende situatie waarin naast de zorgen over stralenbelasting voor de vrouw ook de stralenbelasting voor het ongeboren kind reden zijn om te streven het gebruik van de CT-scan te reduceren. Tot op heden is er geen enkele diagnostische strategie waarbij longembolie werd uitgesloten zonder radiologisch onderzoek gevalideerd in zwangere vrouwen. Aan een prospectieve studie in deze groep naar een diagnostisch algoritme zoals het YEARS algoritme is dringend behoefte.

Enkele belangrijke onbeantwoorde vragen met betrekking tot de optimale behandeling van acute longembolie zijn gerelateerd aan de introductie van de directe orale anticoagulantia. Deze medicamenten zijn inmiddels de eerste keuze behandeling voor de meerderheid van patiënten met acute longembolie. Onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van deze medicamenten bij patiënten met een maligniteit is op dit moment gaande. Daarnaast zal het gunstige bijwerkingenprofiel van de directe orale anticoagulantia gevolgen gaan hebben voor de keuze van de behandelduur. Door het lage risico op bloedingscomplicaties zullen artsen en patiënten waarschijnlijk sneller geneigd zijn de behandeling ook na een eerste veneuze trombo-embolie voor onbepaalde tijd te continueren. Dit zal belangrijke effecten hebben zoals hogere kosten maar het zal ook leiden tot een toenemende overbehandeling, lang niet alle patiënten met een veneuze trombo-embolie ontwikkelen immers een recidief. Daarnaast is het ook een hele interessante vraag of met het verlengen van de behandelduur alleen gedurende de behandeling een recidief wordt voorkomen of dat uiteindelijk het risico op een recidief afneemt en daarmee na verloop van de tijd de behandeling alsnog gestaakt zou kunnen worden. Wat betreft bij toeval gevonden longembolie in patiënten met kanker blijft de vraag of deze patiënten baat hebben bij antistollingstherapie. Indirect bewijs, zoals ook beschreven in dit proefschrift, suggereert dat het risico op een recidief veneuze trombo-embolie wordt verlaagd door antistollingstherapie en dat patiënten daarmee baat hebben bij behandeling met antistollingstherapie. Anderzijds is bekend dat patiënten met kanker ook een aanzienlijk hoger risico op bloedingscomplicaties hebben tijdens behandeling met antistollingstherapie. Het antwoord op deze vraag kan alleen definitief worden beantwoord door een gerandomiseerde studie waarin geen behandeling of eventueel een korte behandelduur wordt vergeleken met een behandeling voor onbepaalde duur, maar waarschijnlijk zal deze studie nooit verricht gaan worden en zullen we het moeten doen met indirect bewijs.



