



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Pulmonary embolism : diagnostic management and prognosis

Klok, F.A.

Citation

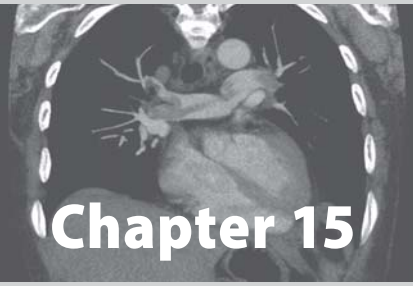
Klok, F. A. (2010, March 2). *Pulmonary embolism : diagnostic management and prognosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15031>

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/1887/15031>

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



Chapter 15

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift beschrijft studies naar het valideren en vereenvoudigen van de huidige diagnostische strategieën bij patiënten met een klinische verdenking op een acute longembolie, en naar methoden om de klinische prognose na een longembolie op korte en langere termijn beter te kunnen voorspellen. **Hoofdstuk 1** is een algemene inleiding in de pathofysiologie en klinische presentatie van acute longembolieën. Daarnaast worden de diagnostiek- en behandelingsstrategieën uit de dagelijkse praktijk en nog onopgeloste wetenschappelijk vragen hieromtrent besproken.

DEEL I: DIAGNOSTIEK NAAR ACUTE LONGEMBOLIEËN

In de literatuur zijn de afgelopen jaren verschillende klinische beslisregels gesuggereerd en gevalideerd. De best gevalideerde en daardoor meest gebruikte regel is de zogenaamde “Wells rule”. Het gebruik van de Wells rule blijft echter ter discussie aangezien deze zwaar leunt op de subjectieve beoordeling van de arts over de waarschijnlijkheid van de diagnose longembolie vergeleken met de waarschijnlijkheid van een alternatieve diagnose. **Hoofdstuk 2** beschrijft een studie waarin de klinische validiteit en effectiviteit van de recent samengestelde en meer objectieve “revised Geneva score” wordt onderzocht in 300 patiënten die verdacht werden van het hebben van een longembolie. Hiertoe werd de voorspellende waarde van de revised Geneva score vergeleken met die van de Wells rule door middel van de oppervlakten onder de “receiver operating characteristic” (ROC) curves van beide regels. Deze bleken niet significant te verschillen: 0.72 (95% betrouwbaarheid interval [BI] 0.65–0.80) voor de Wells rule en 0.67 (95% BI 0.59–0.76) voor de revised Geneva score. Verder bleek dat bij geen van de patiënten die onbehandeld zouden blijven op basis van een lage of intermediaire revised Geneva score en een normale D-dimeer uitslag, in de eerste daarop volgende 3 maanden een veneuze tromboembolie (VTE) zou zijn gediagnosticeerd. In aansluiting hierop evalueren we in **hoofdstuk 3** de “vereenvoudigde revised Geneva score”, waarbij we slechts 1 punt toekennen aan alle onderdelen van de score, in tegenstelling tot de uiteenlopende gewichten per item die voor de originele regel berekend waren. Deze vereenvoudigde regel is makkelijker te onthouden. Daarbovenop zou het verschillend aantal punten per onderdeel kunnen leiden tot verwarring bij het uitrekenen en interpreteren van de score in acute situaties. In 1049 patiënten met een verdenking op een longembolie bleek de oppervlakte onder ROC curve niet anders voor de vereenvoudigde dan voor de originele regel: 0.74 (95% BI 0.70-0.77) en 0.75 (95% BI 0.71-0.78). Ook in dit grote cohort bleek het veilig om antistollingsbehandeling te onthouden aan patiënten met een door middel van de vereenvoudigde revised Geneva rule berekende lage, intermediaire (3-delige indeling van de regel) of onwaarschijnlijke (2-delige indeling van de regel) voorafkans op een longembolie en een normale D-dimeer concentratie in het bloed. Deze resultaten suggereren dat de gesimplificeerde en originele revised Geneva scores, net als de Wells rule, veilig toepasbaar zijn in de klinische praktijk.

De meest gebruikte diagnostische test om longembolieën aan te tonen is de spiraal CT-scan. Verschillende deskundigen hebben gesuggereerd dat bij een patiënt met een hoge voorafkans op een longembolie, een negatieve uitslag van de spiraal CT-scan mogelijk niet afdoende is om een longembolie ook daadwerkelijk veilig uit te kunnen sluiten. Dit fenomeen wordt verklaard door de afhankelijkheid van de negatief voorspellende waarde (NVW) van een test voor de prevalentie van de betreffende ziekte in een zekere populatie. Deze NVW neemt namelijk af als de ziekte vaker voorkomt in de onderzochte patiënten groep. In **hoofdstuk 4** onderzoeken we de NVW van de spiraal CT-scan voor acute longembolieën door het uitvoeren van een meta-analyse van studies die op basis van een CT-scan uitslag de aanwezigheid van longembolieën uitsloten in alle patiënten bij wie volgens de huidige richtlijnen het maken van een CT-scan noodzakelijk is, namelijk bij patiënten met een hoge of waarschijnlijke voorafkans op een longembolie en/of een verhoogde D-dimeer plasma concentratie. De NVW van de CT-scan alleen was 98.8% (95% BI 98.2-99.2), en na een combinatie van de CT-scan gevolgd door compressie echografie van de benen om een diep veneuze trombose op te sporen 98.9% (95% BI 98.0-99.4). Het risico op een dodelijke longembolie 3 maanden na een negatieve CT-scan was erg laag (0.6%) en toevoegen van een echografie leverde geen significante additionele verlaging van dit risico op (0.5%). Omdat het risico op een al dat niet fatale longembolie na een negatieve CT-scan veilig laag bleek en goed overeenkwam met dat risico na een negatieve conventionele pulmonalis angiografie, welke nog steeds gezien wordt als gouden standaard voor de diagnose longembolie, concluderen wij dat een negatieve CT-scan uitslag afdoende is om een longembolie uit te sluiten in alle patiënten die hiervoor in aanmerking komen.

DEEL II: HET KORTE TERMIJN KLINISCH BELOOP VAN EEN LONGEMBOLIE

Het schatten van het risico op ernstige klinische complicaties door een longembolie bij patiënten die hemodynamisch stabiel zijn, is van het grootste belang voor het instellen van het juiste therapeutische beleid. **Hoofdstuk 5** betreft een meta-analyse naar de potentiële rol van brain-type natriuretic peptides (BNP) voor risicostratificatie van patiënten met een longembolie. Wij vonden een verhoogde Odds Ratio (OR) van verhoogde BNP of NT-pro-BNP bloedspiegels voor complicaties tijdens de ziekenhuisopname (6.8, 95% BI 4.4-10) en mortaliteit binnen 30 dagen na diagnose (7.6, 95% BI 3.4-17).

In **hoofdstuk 6** vergelijken wij de voorspellende waarde en potentiële klinische toepasbaarheid van NT-pro-BNP voor het stratificeren van hemodynamisch stabiele longembolie patiënten met andere biomarkers van hartfalen of embolus grootte, en de met een standaard CT-techniek gemeten rechter ventrikel omvang. Al deze voorspellers waren sterk geassocieerd met ons studie eindpunt, dat bestond uit overlijden binnen 6 weken, reanimatie na adem- of hartstilstand, noodzaak tot behandelen met trombolytica of inotropica, of opname op de intensive care afdeling voor mechanische beademing. De gecorrigeerde OR voor een hoge

NT-pro-BNP spiegel (>600 pg/mL) was 31 (95% BI 3.6-257), en deze was 3.7 (95% BI 0.74-19) voor een vergrote rechts/links ventriculaire omvang ratio op axiale CT coupes (> 1.0), 9.0 (95% BI 1.1-79) voor een vergrote rechts/links ventriculaire omvang ratio op geanguleerde 4-kamer CT coupes (>1.0), 3.5 (95% BI 0.86-15) voor een hoge D-dimeer concentratie (>3000 pg/mL FEU) en tenslotte 6.3 (95% BI 1.3-31) voor verhoogde Troponine-T spiegels (>0.09 ng/mL). De NVW van NT-pro-BNP was het hoogst van alle bestudeerde voorspellers (99%). Waarden onder dit afkappunt kwamen voor bij 72% van de patiënten. De NVW van de rechts/links ventriculaire omvang ratio op geanguleerde 4-kamer CT coupes was ook erg hoog (98%), maar een normale verhouding kon bij veel minder patiënten vastgesteld worden (43%). Hieruit concluderen wij dat NT-pro-BNP waarschijnlijk de nuttigste test is om hemodynamisch stabiele patiënten met een longembolie te categoriseren naar hun risicoprofiel.

De positief voorspellende waarde (PVW) van NT-pro-BNP evenals van de andere bestudeerde voorspellers was niet toereikend voor het overwegen van meer invasieve behandeling van patiënten met een hoge test uitslag. Wij hypothetiseerden dat de CT gemeten rechter ventrikel ejectiefractie een veel specifiekere voorspeller zou kunnen zijn voor complicaties, gezien het feit dat dit een directe afspiegeling is van de systolische rechter ventrikel functie. In dezelfde patiënten groep die werd beschreven in hoofdstuk 6 werd door middel van ECG-gesynchroniseerde CT-scan opnamen de rechter ventrikel ejectiefractie gemeten (**hoofdstuk 7**). Wij definieerden een ejectiefractie lager dan 47% als passend bij rechterventrikel dysfunctie. Dit kwam voor bij 45% van alle patiënten en in 90% van de patiënten die één van onze klinische eindpunten bereikten. OR voor dit eindpunt was 36 (95% BI 2.2-590) en de NWV 98%. Desondanks was de PVW niet hoog genoeg (18%) om meer invasieve behandeling te rechtvaardigen. Verder bleek de NPV van de ECG-gesynchroniseerde opnamen van het hart gelijkwaardig aan die van de standaard opnamen. Een belangrijk bijkomend nadeel van de ECG-gesynchroniseerde techniek is de hogere dosering straling en contrast vloeistof waar de patiënten aan blootgesteld worden. Om deze redenen lijkt de ECG-gesynchroniseerde hart scan van patiënten verdacht van een longembolie weinig toegevoegde klinische waarde te hebben.

DEEL III: LANGE TERMIJN PROGNOSE NA EEN LONGEMBOLIE

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van een screening studie naar chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) besproken. Wij brachten 866 opeenvolgende patiënten met een acute longembolie nauwkeurig in kaart. Alle patiënten die nog in leven waren bij de start van ons onderzoek en die nog niet waren gediagnosticeerd met pulmonale hypertensie werden verzocht terug te komen naar het LUMC voor echocardiografie. Alle patiënten bij wie een echografische verdenking op een longembolie bestond ondergingen een gestandaardiseerd diagnostisch protocol bestaande uit in ieder geval een ventilatie-perfusie scan en

hartkatheterisatie. Van patiënten die overleden waren achterhaalden wij de doodsoorzaak. De kans op de aanwezigheid van CTEPH in de patiënten die niet naar ons ziekenhuis konden of wilden komen, werd geschat aan de hand van hun klachtenpatroon. Na een gemiddelde vervolg duur van 34 maanden na diagnose van de longembolie was pulmonale hypertensie vastgesteld in 19 patiënten door standaard klinische zorg voordat onze studie van start ging, en in 10 patiënten door ons screening programma. CTEPH was gediagnosticeerd in 4 van hen door standaard klinische zorg, maar in geen van de patiënten door ons screening programma. De cumulatieve incidentie van CTEPH was 0.57% (95% BI 0.02-1.2%) in de totale studie populatie en 1.5% (95% BI 0.08-3.1%) in de patiënten die een longembolie doormaakten zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak, de zogenaamde idiopatische longembolie. Daar de incidentie van CTEPH relatief laag was en ons screening programma geen extra patiënten opleverde bovenop de standaard klinische zorg, achten wij het niet nuttig alle patiënten na het doormaken van een longembolie te screenen op CTEPH met behulp van echocardiografie.

Kortademigheid is het meest voorkomende klinische symptoom van CTEPH. Hoewel we in hoofdstuk 8 concludeerden dat CTEPH een zeldzame complicatie van longembolieën is, bleken klachten van kortademigheid wel frequent voor te komen (één derde van de patiënten, 3,6 jaar na diagnose). Deze subjectieve klachten zijn significant gecorreleerd aan objectief gemeten inspanningstolerantie. Bijgevolg hiervan wordt de diagnose CTEPH regelmatig overwogen, welke slechts bevestigd kan worden na hartkatheterisatie. In **hoofdstuk 9** wordt een studie naar de waarde van verschillende niet-invasieve testen voor het uitsluiten van CTEPH in symptomatische patiënten na een longembolie gepresenteerd. ECG afwijkingen passend bij rechter ventrikel overbelasting werden vaker aangetoond in patiënten met CTEPH dan in symptomatische patiënten die een longembolie hadden doorgemaakt, maar bij wie pulmonale hypertensie werd uitgesloten. Ook objectiveerden wij hogere stolling factor VIII activiteit en bloedspiegels van NT-pro-BNP, groei differentiatie factor-15, CRP en urinezuur in patiënten met CTEPH. D-dimeer bloedspiegels waren in tegenstelling hiermee vergelijkbaar tussen de twee groepen. Een diagnostisch model bestaande uit ECG beoordeling en NT-pro-BNP bepaling leverde een sensitiviteit voor CTEPH op van 94% (95% BI 86-98), een specificiteit van 65% (95% BI 56-72) en een oppervlakte onder de ROC curve van 0.80 (0.74-0.85). Het toevoegen van andere testen aan dit model leidde tot verslechtering van deze test karakteristieken. Zelfs als de incidentie van CTEPH in een willekeurig geteste populatie erg hoog zou zijn (tot 10%), bleef de NPV van ons uiteindelijke model zeer adequaat (>99%). Deze resultaten suggereren dat in het geval van klachten van kortademigheid in patiënten die een longembolie doorgemaakt hebben bij een normale ECG beoordeling en NT-pro-BNP spiegel, de kans op de diagnose CTEPH zeer gering is.

Hoofdstuk 10 vult de bevindingen van hoofdstuk 8 en 9 aan en beschrijft een evaluatie van de determinanten en alternatieve diagnoses van chronische kortademigheid na een longembolie. Na multivariate logistische regressie bleken cardiale en pulmonale comorbiditeit (OR 12, 95%

BI 6.5-20), hogere leeftijd (OR 1.02 per jaar, 95% BI 1.01-1.03), hogere BMI (OR 1.06 per kg/m², 95% BI 1.01-1.1) en roken (OR 1.6, 95% BI 1.02-2.6) onafhankelijke voorspellers van chronische kortademigheid na longembolieën te zijn. Verder werd bij alle patiënten met chronische kortademigheid een alternatieve diagnose gesteld die de kortademigheid kon verklaren. Het klinische belang van deze observatie is dat hoewel kortademigheid na een longembolie frequent voorkomt, deze voornamelijk kan worden verklaard door reeds aanwezige morbiditeit en dat ernstige complicaties als CTEPH hier slechts zeer incidenteel aan ten grondslag liggen.

In **hoofdstuk 11** wordt de associatie tussen veneuze trombose en arteriële cardiovasculaire ziekten besproken. Hiertoe werd het risico op arteriële cardiovasculaire ziekten voor patiënten met en zonder longembolie vergeleken. Na een mediane vervolgtijd van 4.2 jaar bleek de gecorrigeerde hazard ratio (HR) voor arteriële cardiovasculaire ziekten niet verhoogd te zijn voor patiënten met longembolie vergeleken met de controle patiënten zonder longembolie (1.4, 95% BI 0.83-2.3) maar wel voor patiënten met een idiopathische longembolie vergeleken met patiënten die een longembolie met duidelijke risicofactor hadden doorgemaakt (gecorrigeerde HR 2.2, 95% BI 1.1-4.5) evenals vergeleken met controle patiënten zonder longembolie (gecorrigeerde HR 2.6, 95% BI 1.4-4.9). Deze studie onderschrijft de associatie tussen arteriële cardiovasculaire aandoeningen en eerder doorgemaakte veneuze trombose, en ondersteunt de hypothese dat een nog onbekend mechanisme ten grondslag licht aan zowel veneuze trombose als arteriële cardiovasculaire aandoeningen.

Niet alleen CTEPH en arteriële cardiovasculaire aandoeningen, maar ook overlijden, nieuw gediagnosticeerde maligniteiten en recidief longembolieën komen relatief vaak voor na acute longembolieën en drukken hun stempel op de prognose van deze patiënten. **Hoofdstuk 12** behandelt het risico op het doormaken van één van deze 5 ernstige klinische complicaties in de eerste jaren nadat de diagnose longembolie gesteld was. Patiënten met een idiopathische longembolie bleken een lager risico te hebben op overlijden dan de patiënten die een duidelijke risicofactor voor hun longembolie hadden (gecorrigeerde HR 0.59, 95% BI 0.43-0.82). Aan de andere kant hadden deze eerste patiënten een hoger risico op niet-maligniteit gerelateerd overlijden (gecorrigeerde HR 1.8, 95% BI 1.3-2.5), recidief VTE (gecorrigeerde HR 2.1, 95% BI 1.3-3.1), nieuw gediagnosticeerde maligniteit (gecorrigeerde HR 4.4, 95% BI 2.0-10), arteriële cardiovasculaire aandoeningen (gecorrigeerde HR 2.6, 95% BI 1.5-3.8) en CTEPH (cumulatieve incidentie 1.5% versus 0%). Het risico op het gecombineerde eindpunt verschilde niet tussen de 2 groepen (gecorrigeerde HR 0.98, 95% BI 0.82-1.1). Een controle groep zonder longembolieën had een vergelijkbaar risico op een nieuw gediagnosticeerde maligniteit of een arteriële cardiovasculaire aandoening als patiënten na een longembolie met duidelijke risicofactor, maar een duidelijk lager risico op alle overige uitkomsten in patiënten met en zonder een duidelijke risicofactor voor hun longembolie. Uiteindelijk bleek de proportie van beide patiënten groepen met een longembolie die binnen het eerste jaar geen van de 5 complicaties ondervond slechts

70% te zijn. Deze proportie daalde naar 60% na 2 jaar en verder naar 50% na 4 jaar, terwijl dat laatste 84% was voor de controle patiënten.

In **hoofdstuk 13** wordt tenslotte de recent ontworpen ziekte-specifieke vragenlijst voor kwaliteit van leven na een longembolie, de PEmb-QoL, geëvalueerd. Een grote groep van 90 patiënten vulde gemiddeld 38 maanden nadat een longembolie aangetoond en behandeld was de Short-Form 36 en de PEmb-QoL in. De psychometrische kenmerken van de PEmb-QoL bleken van een hoog niveau te zijn, blijkens de goede interne consistentie, test-hertest betrouwbaarheid en logische correlaties met de uitkomsten van de Short-Form 36. Verder werd aangetoond dat leeftijd, overgewicht, cardiopulmonale comorbiditeit, centraal gelegen longembolieën en meerdere familieleden die trombose hebben doorgemaakt, significante en onafhankelijke voorspellers van kwaliteit van leven zijn. Wij concludeerden dat de PEmb-QoL een betrouwbare en klinisch toepasbare vragenlijst is om de ziekte-specifieke kwaliteit van leven na een longembolie te meten.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

Hoewel diagnostiek naar longembolieën altijd een uitdaging zal blijven, kunnen artsen terug vallen op een simpel, niet-invasief en goed gevalideerd diagnostisch algoritme bestaande uit een klinische beslisregel, D-dimeer testen en spiraal CT-scans. Niettemin zijn verdere studies noodzakelijk om te evalueren welke van de vele bestaande klinische beslisregels de hoogste efficiëntie bewerkstelligt, hoe de diagnostiek naar recidief longembolieën zou moeten verlopen en hoe vooral voor vrouwen in de fertile leeftijd het hoofd geboden kan worden aan de toenemende zorg voor stralingbelasting door CT-scans.

Wat betreft risicostratificatie van hemodynamisch stabiele patiënten met een longembolie is er thans genoeg bewijs dat deze gebaseerd kan worden op waarden van verschillende biomarkers en metingen aan het rechter ventrikel volume of zijn functie. Echter, er is nauwelijks tot geen bewijs dat alternatieve therapeutische interventies gebaseerd op deze voorspellers beter, veiliger of kosten effectiever zijn dan de huidige standaardbehandeling. Het lijkt zeker de moeite waard en veilig om patiënten met een laag risico thuis te behandelen, wat zou kunnen leiden tot lagere kosten en hogere patiënt tevredenheid. De waarde van het meer invasief behandelen van patiënten met een hoog risico staat minder vast, maar ook deze strategie heeft potentiële voordelen. Het is daarom van het grootste belang dat er op korte termijn studies worden uitgevoerd om beide alternatieve interventies ten opzichte van een standaard ziekenhuisopname te toetsen.

Tenslotte laten onze resultaten zien dat schrikbarend veel patiënten in de eerste jaren na een longembolie ernstige complicaties ondervinden. Een aantal van deze zou potentieel

voorkomen kunnen worden. Dit betreft voornamelijk recidief longembolieën en arteriële cardiovasculaire aandoeningen. Toekomstige studies zullen moeten aantonen of een meer accurate risico-inschatting voor, en daarmee samenhangende adequate behandeling van deze belangrijke complicaties kunnen leiden tot een verbetering van de prognose van patiënten met een longembolie. Evenzo is het effect van actieve revalidatie of andere interventies op leefstijl of ziektegedrag van longemboliepatiënten op de kwaliteit van leven een mogelijk onderwerp van toekomstig onderzoek.

