



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Novel imaging strategies in venous thromboembolism

Dam, L.F. van

Citation

Dam, L. F. van. (2022, January 27). *Novel imaging strategies in venous thromboembolism*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3254464>

Version: 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/1887/3254464>

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



14

CHAPTER

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift worden studies beschreven, die gericht zijn op het verbeteren van de diagnostiek van veneuze trombo-embolieën (VTE) met behulp van nieuwe beeldvormende technieken. In **Hoofdstuk 1** wordt een algemeen overzicht van de diagnostiek van de acute longembolie en diepe veneuze trombose (DVT) op verschillende anatomische locaties, en daarnaast een overzicht van de beschreven studies in dit proefschrift gegeven.

De diagnostiek van VTE is onder bepaalde omstandigheden zeer complex, zoals bij verdenking op een recidief VTE. Het accuraat vaststellen van een recidief VTE is van groot belang, omdat patiënten met een recidief vaak levenslang met antistolling worden behandeld. Bij verdenking op een acuut recidief longembolie gebruikt men het YEARS-algoritme, bestaande uit drie klinische items en een D-dimeerbepaling met een afkapwaarde welke afhankelijk is van de klinische voorafkans, gevolgd door een computer tomografie (CT)-angiografie van de longen. Hoewel er na een longembolie reststolsels aanwezig kunnen blijven, zijn deze nauwelijks relevant in de diagnostiek van een recidief longembolie, omdat in de meeste patiënten de longembolieën na verloop van tijd volledig resorberen en wanneer er restafwijkingen in de longarterie aanwezig zijn deze vaak van geringe omvang zijn.

De diagnostiek bij verdenking op een acuut recidief DVT is een grotere uitdaging om de volgende redenen. Allereerst is niet eenduidig bewezen dat het gebruik van de Wells score in combinatie met een D-dimeerbepaling veilig is voor het uitsluiten van een recidief DVT. Daarnaast blijkt dat bijna 50 % van de patiënten met een eerdere DVT-episode een jaar later nog steeds reststolsels heeft, ondanks adequate antistollingsbehandeling. Vervolgens is het ook lastig en soms zelfs onmogelijk om met compressie-echografie onderscheid te maken tussen een acuut recidief DVT en reststolsels. Dit heeft tot gevolg dat bij 30% van de patiënten met verdenking op een ipsilateraal recidief DVT geen definitieve diagnose kan worden vastgesteld door middel van echografie. *Magnetic Resonance Non-Contrast Thrombus Imaging* (MR-NCTI) is een *magnetic resonance imaging* (MRI) techniek waarmee een trombus direct in beeld kan worden gebracht door de aanwezigheid van methemoglobine, dat ontstaat door oxidatie van hemoglobine tijdens de stolselvorming. Hierdoor is het mogelijk om acute trombose van chronische trombose te onderscheiden, en moeilijk vast te stellen VTE in beeld te brengen. *Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging* (MRDTI) is een MR-NCTI sequentie die accuraat is voor het vaststellen van een eerste DVT en om acute van chronische DVT in het been te onderscheiden. Voordat MRDTI in de klinische praktijk kan worden geïmplementeerd, moet een uitkomststudie worden verricht.

In **Hoofdstuk 2** worden de resultaten van de Theia studie beschreven, waarin de veiligheid van de MRDTI-scan voor het uitsluiten van een acuut ipsilateraal recidief DVT werd onderzocht. Deze studie liet zien dat onder patiënten met een negatieve MRDTI-uitslag en onder patiënten met een negatieve MRDTI-uitslag, die geen enkele vorm van antistollingsbehandeling kregen, de incidentie van een recidief VTE gedurende een *follow-up*periode van drie maanden laag was (1,1%; 95% betrouwbaarheidsinterval (95%-BI); 0,12-3,8 en 1,7%; 95%-BI 0,20-5,9). Daarnaast bleek de MRDTI een reproduceerbare diagnostische test te zijn, met een goede overeenkomst tussen de diagnostische uitslag van de lokale radioloog en de posthoc-evaluatie door experts. Slechts bij 3,6% van de patiënten kon de MRDTI-scan niet worden verricht. Bovendien zou de toepassing van de MRDTI-scan tot 19% minder fout-positieve diagnoses hebben geleid. Daar staat tegenover dat, voorafgaand aan de implementatie van MRDTI-onderzoeken in de praktijk van recidief DVT-diagnostiek, de kosteneffectiviteit onderzocht moet worden, omdat een MRI-scan duurder is dan een echografisch onderzoek. In **Hoofdstuk 3** worden de totale zorgkosten in één jaar tussen tien verschillende diagnostische strategieën vergeleken, bestaande uit de Wellsscore in combinatie met een D-dimeerbepaling, echografie en/of MRDTI-scan, bij vermoeden van een recidief DVT. Hieruit bleek dat de totale zorgkosten van strategieën met MRDTI-onderzoek gelijk of lager zijn dan strategieën zonder MRDTI-onderzoek, als direct gevolg van minder fout-positieve diagnoses door MRDTI-onderzoek. De conclusie was dat aanvullend MRDTI-onderzoek in de klinische praktijk niet leidt tot hogere zorgkosten.

De zorgkosten kunnen ook worden beperkt door de toepassing van diagnostische algoritmes, waarbij een (recidief) VTE kan worden uitgesloten zonder beeldvorming, wanneer sprake is van een lage klinische voorafkans in combinatie met een negatieve D-dimeertest. De veiligheid van deze algoritmes is echter nog niet bewezen in grote prospectieve studies bij patiënten die een verdenking op recidief DVT hebben. Daarom is in **Hoofdstuk 4** de sensitiviteit en specificiteit van de (aangepaste) Wells-beslisregel in combinatie met de D-dimeertest bij verdenking op ipsilateraal recidief DVT in de populatie van de prospectieve Theia studie onderzocht. Hieruit bleek dat het uitsluiten van een recidief DVT, gebaseerd op een lage klinische voorafkans volgens de (aangepaste) Wells-beslisregel in combinatie met een negatieve D-dimeertest, mogelijk leidt tot een onacceptabel hoog aantal fout-positieve diagnoses (6,1-11%). Derhalve wordt op basis van deze resultaten het routinematig gebruik van een klinische beslisregel en D-dimeertest in de diagnostiek van recidief DVT afgeraden. Bij voorkeur wordt direct compressie-

echografie verricht om een recidief uit te sluiten of aan te tonen, gevolgd door MRDTI-onderzoek als echografie geen uitsluitel geeft.

De diagnostiek van armvene trombose wordt bemoeilijkt door de anatomische ligging van de armvenen, onder meer doordat een deel van de diepe venen in de thoraxholte ligt. Daarnaast is een goede diagnose met compressie-echografie vaak niet mogelijk door overliggende anatomische structuren in de schouder, zoals de clavicula. MR-NCTI is mogelijk een accuraat diagnostisch onderzoek in deze situatie zonder de invasieve eigenschappen van (CT-)venografie. Uit een eerdere analyse is gebleken dat zowel MRDTI als *T1-weighted Turbo Spin-echo Spectral Attenuated Inversion Recovery*, dat ook een MR-NCTI sequentie betreft, acute trombose in drie patiënten met armvene trombose heeft kunnen vaststellen. In **Hoofdstuk 5** zijn de resultaten van de Selene studie beschreven, waarin de diagnostische accuratesse van MR-NCTI voor de diagnose van armvene trombose is onderzocht. Deze studie liet zien dat MR-NCTI een sensitiviteit van 93% (95%-BI: 78-99%) en specificiteit van 100% (95%-BI: 88-100%) heeft, met daarbij een goede overeenstemming tussen onafhankelijke beoordelaars. Deze techniek lijkt daardoor een waardevol beeldvormend onderzoek bij verdenking op armvene trombose als echografie geen uitsluitel geeft.

Differentiatie tussen acute en chronische trombose is ook van groot belang in de diagnostiek van vena portae trombose (VPT), omdat huidige richtlijnen een verschillend antistollingsbeleid adviseren voor patiënten met een acute of chronische trombose. Dit is echter niet altijd mogelijk met de huidige beeldvormende technieken, waaronder doppler echografie, CT-venografie en MRI; dit geldt vooral in het geval van een georganiseerde non-occlusieve chronische trombose zonder tekenen van caverneuze transformatie in de levervenen. Omdat met MR-NCTI onderscheid kan worden gemaakt tussen acute en chronische trombose bij een DVT in het been, was de hypothese dat dit ook mogelijk zou moeten zijn bij een DVT in de buikvenen. In **Hoofdstuk 6** wordt de eerste fase van de Rhea studie beschreven, waarin de meest optimale MR-NCTI sequenties voor de diagnostiek van VPT worden geëvalueerd. Resultaten van deze studie lieten zien dat een VPT met driedimensionale (3D) *T1 Turbo Field Echo* en *3D T1 Dixon Fast Field Echo* kan worden vastgesteld en dat onderscheid kan worden gemaakt tussen acute en chronische VPT. Deze twee MR-NCTI sequenties zullen daarom in de tweede fase van de Rhea studie worden onderzocht voor het differentiëren tussen acute en chronische VPT.

De diagnostiek van cerebrale vene trombose (CVT) kan lastig zijn door de complexe anatomische variatie van de diepe cerebrale venen en veneuze sinussen. Digitale substractie-angiografie was vroeger de diagnostische standaard voor CVT, maar wordt tegenwoordig zelden toegepast omdat dit een invasief onderzoek is. In **Hoofdstuk 7** wordt een overzicht getoond van de relevante publicaties over de diagnostische waarde van de beschikbare beeldvormende technieken voor de diagnostiek van CVT, inclusief CT, CT-venografie en MRI. Hoewel grote diagnostische studies van hoge kwalitatieve waarde ontbreken, is gebleken dat beeldvorming na toediening van intraveneus contrast nauwkeuriger is dan beeldvorming zonder contrastvloei-toediening. Daarnaast bleek dat zowel CT-venografie als MRI na contrastvloei-toediening beide adequaat zijn voor de diagnostiek van CVT. Uit eerdere studies bleek dat MR-NCTI ook accuraat is voor het vaststellen van CVT. Daarmee lijkt MR-NCTI mogelijk van toegevoegde waarde voor de diagnostiek van CVT in complexe omstandigheden, zoals bij een vermoeden van een recidief CVT of bij patiënten bij wie de veneuze sinussen zijn aangetast door hersentumoren of na intracraniele chirurgie. In **Hoofdstuk 8** wordt een casus beschreven van een 52-jarige vrouw die zich met milde hoofdpijnlachten en wazig zicht presenteerde op de Spoedeisende hulp, en bij wie een acute CVT aanwezig werd vermoed. In de voorgeschiedenis had zij een craniotomie gehad voor het verwijderen van een rechtszijdig pariëto-occipitaal meningioom. CT en MR-venografie toonden contrastuitsparingen in de superior sagittale sinus en beide transversale sinussen, verdacht voor trombose, maar hieruit bleef onbekend of dit een acute of chronische trombose betrof. Een acute CVT werd vervolgens uitgesloten, omdat geen hoog signaal, passend bij acute trombose, te zien was op de MR-NCTI. Hierop werd de antistollingsbehandeling gestaakt en geconcludeerd dat de contrastuitsparing hoogstwaarschijnlijk een chronische CVT of restafwijking van meningioomweefsel betrof. De MRI-scan in het vervolgonderzoek vertoonde geen nieuwe afwijkingen en er vonden geen complicaties plaats gedurende de volgende 12 maanden. In **Hoofdstuk 9** wordt een casus beschreven waarin acute trombose in een patiënt met een aorta trombose werd uitgesloten door middel van MRDTI. Het betrof een 43-jarige man, bekend met ernstige hypertensie en nierfalen, die al maanden buikpijnlachten had. CT-angiografie liet een uitgebreide wandtrombose in een abdominaal aorta aneurysma zien. Aangezien het onduidelijk was of het ging om een acute of chronische trombose en de artsen terughoudend waren om antistollingsbehandeling te starten gezien het hoge bloedingsrisico, werd de patiënt verwezen voor een MRDTI-scan. Deze scan sloot een acute trombose uit, waarop werd besloten geen behandeling met antistolling te starten. Dit zijn de

eerste casus waarin de MR-NCTI techniek is gebruikt in de behandelbeslissing bij verdenking op een acute CVT en aorta trombose.

Bij verdenking op een acute longembolie heeft CT-angiografie van de longen de voorkeur als beeldvormend onderzoek. Daarnaast kan op de CT-angiografie naar tekenen van rechtsoverbelasting worden gekeken door de rechter ventrikel tot linker ventrikel diameter ratio (RV/LV ratio) en diameter van de longslagader te bepalen. Beide zijn bruikbaar voor de risicoclassificatie van patiënten met een acute longembolie. Een nieuwe CT-techniek, CT-pulmonale perfusie (CTPP), is daarbij van toegevoegde waarde, omdat hiermee de longperfusie in beeld kan worden gebracht en daarmee de mogelijke functionele gevolgen van een acute longembolie. Eerdere studies toonden aan dat de toevoeging van CTPP aan CT-angiografie de diagnostiek van longembolieën verbeterde. Onze hypothese was dat met de toevoeging van CTPP aan CT-angiografie mogelijk ook de klinische uitkomst van een longembolie beter kan worden voorspeld. In **Hoofdstuk 10** werd de correlatie tussen de perfusie-defectscore (PDS) op CTPP en zowel de klinische presentatie als de uitkomst bij hemodynamisch stabiele patiënten met een acute longembolie onderzocht. In deze analyse kon geen relatie tussen de PDS en klinische presentatie zoals pijn op de borst, dyspnoe of hemoptoe worden gevonden. Wel werd een correlatie gevonden tussen de PDS en noodzaak tot trombolysen/trombectomie en longembolie-geassocieerde sterfte.

Het bepalen van de mate van perfusiedefecten is niet alleen mogelijk klinisch relevant in de initiële risicoclassificatie, ook kan het een rol spelen bij de voorspelling van lange termijngevolgen van een longembolie. Eerder is aangetoond dat uitgebreide longembolieën en perfusiedefecten ten tijde van de diagnose van een longembolie gerelateerd zijn aan persisterende perfusiedefecten en klinische symptomen op de lange termijn. De hypothese was dat de mate van perfusiedefecten op CTPP op het moment van de longemboliediagnose de aanwezigheid van persisterende symptomen en uitkomsten - inclusief recidief longembolie, PE-gerelateerde heropnames en mortaliteit - op drie maanden *follow-up* zou kunnen voorspellen. De uitkomsten van deze analyse werden beschreven in **Hoofdstuk 11**. Hieruit volgt dat de PDS ten tijde van de longemboliediagnose geen verband hield met persisterende symptomen of één van de drie lange termijn uitkomsten. Voor de voorspelling van de toegevoegde waarde van CTPP aan CT-angiografie van de prognose van een longembolie zijn grotere studies benodigd.

De uitbraak van het ‘*coronavirus disease 19*’ (COVID-19) in 2020 heeft geleid tot een wereldwijde verspreiding van een zeer besmettelijke longinfectieziekte ten gevolge van een nieuw coronavirus; SARS-CoV-2. De uitbraak van COVID-19 houdt verband met een toename van de incidentie van VTE en met name longembolieën. Echter, de precieze pathofysiologie van deze COVID-19 geassocieerde longembolieën is nog onbekend. Er wordt verondersteld dat de trombose ontstaat door lokale immuunreacties in de longslagaders en derhalve niet zozeer een conventionele longembolie betreft. Deze hypothese is gebaseerd op de resultaten van autopsiestudies, waarbij in patiënten met een COVID-19-pneumonie meerdere kleine trombi in de alveolaire capillairen werden gevonden. Voor nader onderzoek zijn in **Hoofdstuk 12** de klinische en CT-kenmerken van longembolieën in patiënten met een COVID-19-infectie geanalyseerd en zijn deze vervolgens vergeleken met die in patiënten zonder COVID-19-infectie. Hieruit bleek dat de longembolieën in patiënten met een COVID-19-infectie minder uitgebreid waren en vaker in de perifere longsegmenten waren gelokaliseerd. Daarnaast waren zowel de gemiddelde RV/LV ratio als de prevalentie van een RV/LV ratio >1 lager in patiënten met een COVID-19-infectie. Hieruit werd geconcludeerd dat COVID-19-geassocieerde longembolieën inderdaad verschillen ten opzichte van conventionele longembolieën en dat deze resultaten mogelijk de hypothese ondersteunen dat COVID-19-geassocieerde longembolieën het gevolg zijn van een plaatselijke immuunreactie. Daarnaast kan dit betekenen dat de (profylactische) antistollingsbehandeling bij COVID-19-geassocieerde longembolieën wellicht anders zou moeten zijn dan bij een conventionele longembolie. Toekomstige studies zijn nodig naar de precieze pathofysiologie van COVID-19-geassocieerde longembolieën en naar het meest optimale antistollingsbeleid in dit ziektebeeld.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

In de afgelopen jaren is grote technische vooruitgang geboekt in de diagnostische beeldvorming van VTE. Dit heeft ertoe geleid dat frequenter zeer kleine en/of asymptomatische trombi worden gevonden. De klinische relevantie en meest optimale behandeling van deze trombi is echter niet bekend. Met de komst van MR-NCTI is het nu mogelijk om trombose direct in beeld te brengen en om acute van chronische trombose te onderscheiden en daarmee ook de indicatie voor antistolling te bepalen. In de praktijk wordt MR-NCTI steeds vaker toegepast bij verdenking op een ipsilateraal recidief DVT waarbij de echo geen uitsluitsel kan

geven. Voordat MR-NCTI kan worden geïmplementeerd in de klinische praktijk bij verdenking op een armvene trombose en CVT moet eerst een diagnostische uitkomststudie worden verricht om de veiligheid van deze techniek vast te stellen. Echter, wanneer de resultaten van de Theia-studie worden vertaald naar patiënten met een vermoeden van een armvene trombose of CVT, kan de toepassing van MR-NCTI worden overwogen in complexe omstandigheden, waarin non-invasieve diagnostische testen geen definitieve diagnose kunnen geven, zonder de aanwezigheid van zo'n uitkomststudie.

In geval van buikvene trombose, kan MR-NCTI mogelijk worden gebruikt bij de beslissing tot het starten van antistollingsbehandeling bij patiënten met verdenking op een chronische trombose. In de huidige richtlijnen worden namelijk geen antistollingsmedicijnen bij patiënten met een chronische buikvene trombose geadviseerd in tegenstelling tot patiënten met een acute trombose. Wanneer MR-NCTI accuraat blijkt voor de differentiatie tussen acute en chronische buikvene trombose in de Rhea studie, moet er een uitkomststudie worden verricht. In de meest ideale situatie betreft dit een gerandomiseerde klinische studie, waarin patiënten met een verdenking op een chronische buikvene trombose en normale MR-NCTI worden geloot tussen therapeutische antistollingsbehandeling en geen antistollingsbehandeling. Vervolgens kan dan de klinische uitkomst - zoals de aanwezigheid van een recidief of progressieve trombose, grote bloedingen en sterfte - tussen deze twee groepen worden vergeleken. Bij ongeveer 30% van de patiënten met de diagnose buikvene trombose, wordt deze trombose per toeval gevonden. Met name voor deze groep, zal de toepassing van MR-NCTI relevant zijn. Dit geldt dan ook in de situatie waarin conventionele beeldvormende technieken geen aanwijzingen voor chroniciteit laten zien.

Nadat de veiligheid van MR-NCTI is vastgesteld in diagnostische uitkomststudies, moeten de uitdagingen van implementatie in de klinische praktijk in kaart worden gebracht voordat deze techniek ook daadwerkelijk wijdverspreid kan worden geïmplementeerd. Eén van deze uitdagingen betreft de lagere beschikbaarheid van, en beperkte ervaring met MR-NCTI ten opzichte van conventionele beeldvormende technieken. Daarnaast heeft MRI hogere kosten. Implementatiestudies zijn nodig om de meest optimale strategie te ontwikkelen voor het implementeren van MR-NCTI in de dagelijkse klinische praktijk. Deze studies moeten onder andere gericht zijn op de exacte indicatie van MR-NCTI-beeldvorming en training van MRI-laboranten en radiologen, zodat zij MR-NCTI beelden kunnen beoordelen en interpreteren.

In de diagnostiek van longembolieën kan zowel met CTPP als met ventilatie/perfusie *single-photon*-emissietomografie (V/Q SPECT) scintigrafie longperfusiebeelden worden verkregen. De rol van deze perfusiebeelden in de diagnostiek en risicoclassificatie van longembolieën is echter nog steeds onduidelijk. Waar de MR-NCTI-scan bijna in de dagelijkse praktijk is geïmplementeerd, geldt dit niet voor de CTPP-techniek. De toepassing van CTPP in de kliniek is nog onduidelijk, onder meer doordat de manuele perfusiedefectkwantificatie veel tijd kost en doordat huidige studies niet eenduidig de toegevoegde waarde van CTPP bovenop CT-angiografie hebben kunnen vaststellen. Met de ontwikkeling en validatie van artificiële intelligentie (AI) software kan het mogelijk worden om nauwkeuriger en reproduceerbaar perfusiedefecten te kwantificeren. Als toekomstige studies aantonen dat automatische kwantitatieve bepaling van perfusiedefecten met gebruik van deze software sterker gerelateerd is met de klinische prognose van longembolieën, kan dit leiden dat CTPP in de dagelijkse praktijk kan worden toegepast. Dan kan wellicht een individuele patiëntgerichte behandeling na een longembolie-diagnose worden opgesteld bij zowel de initiële behandeling als bij de bepaling van de opnameduur en het vervolg. Onderzoek naar de ontwikkeling en validatie van AI-software voor het bepalen van perfusiedefecten en naar een correlatie met de klinische uitkomst loopt nog.