



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The diagnostic management of suspected pulmonary embolism in special patient populations

Stals, M.A.M.

Citation

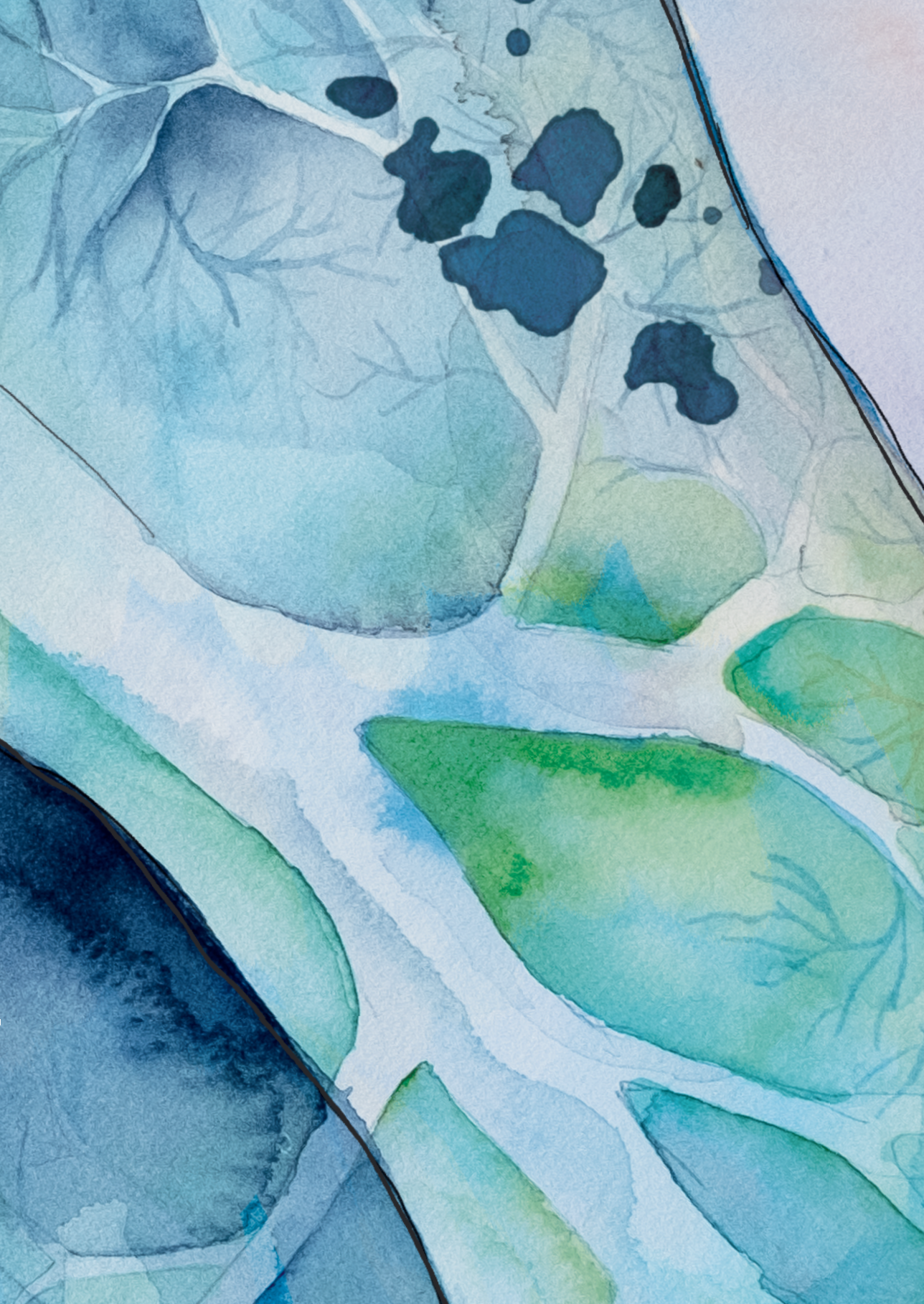
Stals, M. A. M. (2023, November 23). *The diagnostic management of suspected pulmonary embolism in special patient populations*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3663629>

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/1887/3663629>

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





12

Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift worden studies beschreven die gericht zijn op een niet-invasieve diagnostische benadering van patiënten met een klinische verdenking op acute longembolie. Daarnaast beschrijft dit proefschrift studies die gericht zijn op veneuze trombotische complicaties bij patiënten met COVID-19. **Hoofdstuk 1** bevat een algemene introductie over longembolieën en de huidige diagnostiek bij verdenking op acute longembolie; daarnaast wordt een overzicht van de beschreven studies in dit proefschrift gegeven.

Deel 1: Diagnostiek bij verdenking acute longembolie

Hoofdstuk 2 beschrijft de uitdagingen bij het diagnosticeren van een longembolie bij patiënten met kanker, oudere patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie, drie subgroepen van patiënten met een bijzonder hoog risico op veneuze trombo-embolie (VTE). Specifiek richten we ons in deze studie op de beschikbare literatuur over het toepassen van diagnostische strategieën met hogere D-dimeer afkapwaardes in deze patiëntengroepen. Dit is relevant omdat D-dimeer waardes in deze patiënten vaak verhoogd zijn, ook in de afwezigheid van trombose. Op basis van de beperkte beschikbare gegevens lijken deze diagnostische strategieën, bestaande uit een klinische beslisregel in combinatie met D-dimeer bepaling, ook van waarde te kunnen zijn voor het uitsluiten van een longembolie diagnose in deze specifieke patiëntcategorieën. Hoewel de efficiëntie (waarmee de reductie in benodigde CT-scans bedoeld wordt) van de klinische beslisregel/D-dimeer combinatie lager is dan in de algemene populatie, kan de efficiëntie waarschijnlijk worden verhoogd door strategieën met aangepaste D-dimeer afkapwaardes toe te passen.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten gepresenteerd van een grote systematische review en individuele patiënten-data meta-analyse (IPDMA) naar de veiligheid en efficiëntie van het uitsluiten van longembolie op basis van de meest gebruikte diagnostische strategieën (zonder radiologisch onderzoek) in verschillende klinisch relevante subgroepen (gedefinieerd op basis van geslacht, leeftijd, kanker en eerdere VTE). De geëvalueerde strategieën in deze studie zijn de Wells en herziene Genève scores, gecombineerd met zowel een standaard D-dimeer afkapwaarde van <500 ng/mL als aangepaste hogere D-dimeer afkapwaardes afhankelijk van leeftijd of klinische voorafkants, en het YEARS-algoritme. Voor deze studie waren gegevens van 20.553 individuele patiënten beschikbaar. Resultaten toonden aan dat de efficiëntie van alle strategieën het hoogst was bij patiënten jonger dan 40 jaar en geleidelijk afnam met de leeftijd, waarbij de laagste efficiëntie werd waargenomen bij patiënten ouder dan 80 jaar en patiënten met kanker. Bovendien nam de efficiëntie aanzienlijk toe in de subgroepen wanneer hogere D-dimeer afkapwaardes werden toegepast, wat echter wel gepaard ging met een hoger voorspeld

risico op een diep-veneuze trombose (DVT) of longembolie diagnose in de drie maanden daarop volgend (ondanks initieel normale testen), als maat voor gemiste diagnoses: dit varieerde tussen 2-4% in de subgroepen. Op basis van deze resultaten concludeerden wij dat alle onderzochte strategieën als veilig beschouwd kunnen worden, in alle vooraf bepaalde subgroepen, ondanks dat de marge voor gemiste diagnoses van 2% volgens de International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) overschreden werd. Deze conclusie was gebaseerd op meerdere argumenten, als eerste de theorie van Bayes, die stelt dat een hoger percentage van gemiste diagnoses te verwachten is bij patiëntengroepen met een hogere prevalentie van longembolie. Daarnaast speelt ook differentiële verificatiebias een rol, wat kan hebben geleid tot een overschatting van de voorspelde percentages van gemiste diagnoses van strategieën met aangepaste D-dimeer afkapwaardes. Concluderend hebben wij in deze IPDMA geen voorkeursstrategie kunnen identificeren, maar vanwege voor de hand liggende redenen van efficiëntie ondersteunt deze IPDMA het gebruik van strategieën met hogere D-dimeer afkapwaardes, afhankelijk van leeftijd of klinische voorafkans. In tegenstelling tot de meeste eerder gepubliceerde studies, heeft de zeer grote steekproefgrootte in deze studie ons in staat gesteld om meer robuustere subgroep-analyses uit te voeren in de klinisch relevante patiëntengroepen dan mogelijk was in de individuele studies alleen. Dit is van groot belang omdat de veiligheid en efficiëntie van niet-invasieve diagnostische strategieën tot op heden omstreden is in specifieke patiëntengroepen, wat het gebruik van deze strategieën in de klinische praktijk belemmert.

De resultaten van een systematische review en individuele patiënten-data meta-analyse gericht op de veiligheid en efficiëntie van niet-invasieve diagnostische strategieën in het uitsluiten van een klinische verdenking op longembolie bij zwangere vrouwen worden beschreven in **Hoofdstuk 4**. Aangezien zwangere vrouwen vaak geëxcludeerd worden van deelname aan prospectieve trials, hebben we gebruik kunnen maken van de individuele patiëntgegevens uit de twee beschikbare studies: de CT-PE Pregnancy studie en de Artemis studie. Tot op heden zijn de meeste internationale richtlijnen nog niet bijgewerkt met de resultaten van deze twee studies, waardoor deze nog tegenstrijdige aanbevelingen bevatten over de bruikbaarheid van niet-invasieve diagnostische strategieën in de zwangere populatie. Resultaten van deze IPDMA toonde aan dat zowel de Wells-beslisregel (met standaard D-dimeer afkapwaarde van <500 ng/mL en hogere D-dimeer afkapwaarde afhankelijk van klinische voorafkans) als het YEARS-algoritme in staat zijn om een longembolie veilig uit te sluiten bij zwangere vrouwen. Het risico om alsnog een DVT of longembolie te krijgen in de eerste 3 maanden follow-up na initieel normale testen varieerde tussen de 0,37 en 1,4%. In onze studie nam de efficiëntie aanzienlijk toe wanneer gebruik werd gemaakt van hogere, klinische voorafkans afhankelijke, D-dimeer afkapwaardes. Met behulp van deze aangepaste strategieën kon

een longembolie bij maar liefst 40% van de zwangere vrouwen zonder beeldvorming worden uitgesloten. Dit is belangrijk omdat doorverwijzing voor beeldvorming gepaard gaat met zorgen over stralingsbelasting voor zowel moeder als het ongeboren kind. Onze resultaten sluiten aan bij de nieuwste richtlijnaanbevelingen van de European Society of Cardiology 2019 (ESC 2019) en benadrukken de toepasbaarheid van een klinische beslisseregels in combinatie met D-dimeer test om een longembolie uit te sluiten bij zwangere vrouwen. Deze studie is met 900 zwangere vrouwen de grootste studie tot op heden die niet-invasieve diagnostische strategieën voor klinische verdenking op longembolie evalueert in de zwangere populatie en daarbij gebruik maakt van individuele patiëntgegevens van prospectieve managementstudies. We zijn ervan overtuigd dat deze resultaten zullen bijdragen aan het herzien en actualiseren van internationale richtlijnen, om zo de diagnostische benadering van zwangere vrouwen met een klinische verdenking op longembolie te verbeteren en het aantal benodigde CT-scans te reduceren.

Hoofdstuk 5 geeft de resultaten weer van een post-hoc analyse van de YEARS studie, waarin de recent ontwikkelde 4-Level Pulmonary Embolism Clinical Probability Score (4PEPS) extern gevalideerd wordt. De 4PEPS strategie integreert verschillende aspecten van de meest gebruikte, reeds beschikbare, diagnostische strategieën, waaronder de identificatie van patiënten met een zeer laag risico bij wie aanvullend diagnostisch onderzoek (inclusief de D-dimeer test) geheel achterwege gelaten kan worden, en het gebruik van leeftijdsafhankelijke en klinische voorafkans-afhankelijke D-dimeer afkapwaarden. In onze studie was de efficiëntie van 4PEPS een niet-significante 10% hoger dan die van het oorspronkelijk toegepaste YEARS-algoritme (58% versus 48%), maar wel ging deze toename in efficiëntie gepaard met een 3 keer hoger risico op een gemiste VTE diagnose gedurende 3-maanden follow-up ondanks initieel normale testen (1,3% versus 0,42%). Tot op heden ontbreekt een formele prospectieve management studie van de 4PEPS strategie. Deze post-hoc analyse biedt externe validatie van de 4PEPS in een onafhankelijk patiënten cohort en bevestigt hiermee de efficiëntie van de 4PEPS strategie. Desalniettemin benadrukt deze studie de noodzaak van een prospectieve management studie, voordat de score in de klinische praktijk gebruikt kan worden, zeker omdat het risico op gemiste VTE diagnoses hoger lijkt te zijn dan dat van YEARS.

Een overzicht van de diagnostische benadering van patiënten met een klinische verdenking op longembolie wordt gegeven in **Hoofdstuk 6**. In dit hoofdstuk worden de verschillende klinische beslisseregels, D-dimeer afkapwaarden en mogelijkheden voor radiologisch onderzoek besproken. Bovendien biedt dit hoofdstuk praktische handvaten voor klinici in het geval zij worden geconfronteerd met een patiënt in een specifieke relevante subgroep (oudere patiënten, patiënten met kanker, zwangere patiënten en patiënten met COVID-19). Ook komen de huidige richtlijnaanbevelingen aan bod.

In **Hoofdstuk 7** wordt de prognostische waarde van de generieke National Early Warning Score (NEWS) vergeleken met de (vereenvoudigde) Pulmonary Embolism Severity Index ((s)PESI) in het voorspellen van vroege opname op de Intensive Care en mortaliteit bij patiënten met een recente diagnose van acute longembolie. Deze studie was een post-hoc analyse van de YEARS studie en betrof hemodynamisch stabiele patiënten met een bevestigde longembolie. Resultaten van deze studie bevestigden dat de NEWS een vergelijkbare prognostische waarde had als de (s)PESI bij het voorspellen van 30-daagse mortaliteit bij patiënten met een acute longembolie, en mogelijk zelfs betere voorspellende waarde had met betrekking tot opname op de Intensive Care binnen 7 dagen. Deze resultaten suggereren dat de NEWS, een generiek prognostisch hulpmiddel - goed in het identificeren van verslechtering van patiënten - een alternatieve risico stratificatiescore zou kunnen zijn voor patiënten met een acute longembolie. Aangezien het toepassen van één scoringsysteem in de acute zorg de besluitvorming zou kunnen vereenvoudigen en de naleving van prognostische scores kan verbeteren, zou dat potentieel meerwaarde kunnen hebben.

Deel 2: Veneuze trombotische complicaties in COVID-19 patiënten

Gedurende de COVID-19 pandemie werden in rap tempo studies gepubliceerd waarin hoge incidenties van trombotische complicaties bij opgenomen COVID-19 patiënten werden gemeld, vooral bij patiënten opgenomen op de Intensive Care Unit (ICU). In tegenstelling tot de studies met betrekking tot COVID-19, was de incidentie van klinisch relevante trombose bij patiënten met andere virale luchtweginfecties tot dusverre onder gerapporteerd. Hierdoor was het lang onbekend hoe deze hoge incidentie van trombotische complicaties bij COVID-19 patiënten zich verhield tot die waargenomen bij opgenomen patiënten met andere virale luchtweginfecties, zoals influenza. De resultaten van de studie gericht op deze onderzoeksvraag worden gepresenteerd in **Hoofdstuk 8**. Voor deze retrospectieve cohortstudie werden gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek gebruikt om informatie te vergaren over het aantal trombotische complicaties bij opgenomen patiënten met influenza. Tegelijkertijd verzamelden we gegevens van opgenomen COVID-19 patiënten door de medische dossiers van drie ziekenhuizen in Nederland te analyseren. Vergeleken met opgenomen patiënten met influenza hadden patiënten die met COVID-19 waren opgenomen een aanzienlijk verhoogd risico op trombotische complicaties, met een 30-daagse cumulatieve incidentie van 25% bij COVID-19 versus 11% bij influenza. Dit risico werd voornamelijk veroorzaakt door een verschil in veneuze trombotische complicaties (23% bij COVID-19 versus 3,6% bij influenza) en werd met name waargenomen bij patiënten opgenomen op de Intensive Care. Opmerkelijk genoeg zagen wij bij patiënten met influenza vaker arteriële trombotische complicaties (4,4% bij COVID-19 versus 7,5% bij influenza). Naar ons beste weten is dit de eerste stu-

die die de incidentie van trombotische complicaties bij opgenomen COVID-19 patiënten heeft vergeleken met dat van opgenomen Influenza patiënten.

Het is dus welbekend dat COVID-19 gepaard gaat met een hoog risico op VTE, en daarom staan klinici vaak voor de diagnostische uitdaging om een longembolie aan te tonen dan wel uit te sluiten bij een patiënt met COVID-19. Het diagnosticeren van een longembolie in de aanwezigheid van COVID-19 is erg complex. Het diagnostisch proces wordt namelijk bemoeilijkt door de grote overlap tussen de symptomen van beide aandoeningen. Daarnaast zijn D-dimeer waarden vaak verhoogd in de afwezigheid van trombose bij COVID-19 en bovendien is een CT-scan niet altijd uitvoerbaar bij ernstig zieke patiënten of patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Helaas ontbreken praktische handvaten voor de beste diagnostische benadering bij een klinische verdenking op een longembolie in COVID-19 patiënten. Deze uitdagingen en de beschikbare literatuur en richtlijnaanbevelingen over dit onderwerp worden besproken in **Hoofdstuk 9**. In dit review hebben we ons specifiek gericht op het identificeren van symptomen met een hoge verdenking van longembolie en op de toepasbaarheid van niet-invasieve diagnostische strategieën voor een klinische verdenking op longembolie in de setting van COVID-19. In de afwezigheid van prospectieve diagnostische trials, adviseren wij in dit review om ook bij COVID-19 patiënten gebruik te maken van de niet-invasieve strategieën, bestaande uit een klinische beslisregel en D-dimeer test, gebaseerd op het beschikbare bewijs dat suggereert dat deze aanpak als veilig beschouwd kan worden. Dit advies wordt ondersteund door huidige internationale consensusdocumenten en richtlijnen. Desondanks is de efficiëntie (reductie in benodigde CT-scans) waarschijnlijk verminderd in de setting van COVID-19.

Hoofdstuk 10 beschrijft de resultaten van een prospectieve multicenter studie waarin de diagnostische bruikbaarheid van gevalideerde diagnostische strategieën voor het uitsluiten van een longembolie bij patiënten met (vermoedelijke) COVID-19 werd geëvalueerd. Er werden 707 patiënten geïnccludeerd, waarvan 36% werden geëvalueerd met het YEARS-algoritme, 4,2% met de Wells beslisregel en 52% rechtstreeks werden verwezen voor een CT-scan (zonder gebruik te maken van een klinische beslisregel en/of D-dimeer test). Daarnaast kon 7,4% van de patiënten niet getest worden vanwege hemodynamische of respiratoire instabiliteit. Met behulp van het YEARS algoritme kon een longembolie worden uitgesloten bij 29% van de patiënten, waarbij één patiënt een niet-fatale longembolie ontwikkelde tijdens de 3-maanden follow-up (maat voor gemiste diagnose: 1,4%, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,04-7,8). Deze resultaten ondersteunen de toepasbaarheid van YEARS bij (vermoedelijke) COVID-19 patiënten met een klinische verdenking op een longembolie. Een andere belangrijke bevinding in deze studie was dat het risico op een VTE diagnose (gedurende 3 maanden follow-up)

ondanks een negatieve CT-test op baseline, gebruikt als enkele test (3,6%) of binnen het YEARS algoritme (8,8%), hoog was. Dit weerspiegelt het hoge trombotische risico bij deze patiënten en benadrukt dat het belangrijk blijft om alert te blijven op incidentele (nieuwe) VTE diagnoses tijdens de follow-up, en zo nodig nieuwe diagnostiek te verrichten als de klinische situatie verslechtert.

Toekomstperspectief

In de afgelopen decennia zijn belangrijke verbeteringen doorgevoerd in de diagnostische benadering van patiënten met een klinische verdenking op acute longembolie. Met de recente introductie en validatie van aangepaste D-dimeer afkapwaarden, afhankelijk van leeftijd of klinische voorafkansen, is het percentage patiënten dat nog doorverwezen dient te worden voor beeldvorming afgenomen van ongeveer 70% tot 40-50%. Hoewel deze diagnostische strategieën hun veiligheid en efficiëntie hebben bewezen in de algemene patiënten populatie, is de diagnostische toepasbaarheid in specifieke subgroepen, zoals patiënten met kanker, oudere patiënten en zwangere patiënten, patiëntengroepen die vaak uitgesloten werden van deelname aan trials, onbekend. Niet geheel verrassend wordt de diagnose longembolie juist vaak overwogen bij patiënten uit deze categorieën, omdat zij specifieke hoog risicogroepen vormen voor veneuze trombose. Ondanks onze grote systematische review en individuele patiënten-data meta-analyse waarin we de meest gebruikte diagnostische strategieën in verschillende relevante patiëntengroepen hebben geëvalueerd (gepresenteerd in Hoofdstuk 3), blijft onzekerheid bestaan over de juiste diagnostische benadering van deze patiënten. In de toekomst zijn gerandomiseerde studies, waarin de toepassing van verschillende diagnostische strategieën in deze patiënten subgroepen wordt vergeleken, noodzakelijk om aan te tonen dat deze strategieën definitief veilig en efficiënt zijn in de specifieke subgroepen. Deze studies moeten evalueren hoe het risico op een gemiste VTE diagnose tijdens 3 maanden follow-up bij initiële normale testen van een bepaalde diagnostische strategie zich verhoudt tot het risico op een gemiste diagnose van een 'negatieve' CT-test. Tot nu toe worden strategieën vaak als onveilig beschouwd bij hoog risico patiënten op basis van een hoger geobserveerd risico op een DVT of longembolie gedurende 3 maanden follow-up, ondanks dat een longembolie op basis van de strategie op baseline was uitgesloten. Deze opvatting komt voor een deel uit waarnemingen in beschikbare studies met subgroep-analyses. Het is van belang om op te merken dat deze 'gemiste' VTE diagnoses niet per se het falen van een bepaalde diagnostische strategie bij aanvang toont, maar dat dit in werkelijkheid een nieuw ontwikkelde trombotische complicatie in de periode nadien, en dus niet gerelateerd aan de indexpresentatie, kan vertegenwoordigen. Als dit het geval is, dan zullen deze 'gemiste' diagnoses ook worden waargenomen in de randomisatiearm van patiënten die onmiddellijk worden doorverwezen voor een CT-scan. Als voorbeeld kan de momenteel lopende Hydra studie worden genoemd, waarin

patiënten met een maligniteit en een klinische verdenking op longembolie worden geïncludeerd. Deze gerandomiseerde studie vergelijkt de veiligheid en efficiëntie van het YEARS-algoritme met het meteen verrichten van een CT-scan.

Tot nu toe hebben de meeste beschikbare diagnostische strategieën zich gericht op eenvoud, aangezien de klinische beslisregels snel aan het bed van de patiënt moesten kunnen worden berekend om die patiënten te identificeren die voor beeldvorming moesten worden doorverwezen. Het is bekend dat de meerwaarde van diagnostische strategieën vooral afhankelijk is van een juiste toepassing van deze strategie, en dat meer complexe scores kunnen leiden tot inadequaat gebruik op drukke spoedeisende hulpafdelingen. Echter, de huidige ontwikkeling van gedigitaliseerde opslag van gezondheidszorggegevens en het toenemende gebruik van smartphone-applicaties en websites voor het berekenen van risicoscores biedt belangrijke mogelijkheden. Voor verder onderzoek is het daarom minder belangrijk om te focussen op eenvoud. In plaats van scores die op populatieniveau werkzaam zijn en patiënten binair onderscheiden tussen het wel of niet moeten doorverwijzen voor beeldvorming, kan toekomstig onderzoek zich ook richten op het ontwikkelen van strategieën die een absolute inschatting maken van het individuele risico van een patiënt op het hebben van een longembolie. Modellen die individuele risico's kunnen voorspellen, kunnen beter onderscheid maken tussen patiënten met en zonder longembolie op individueel niveau. Ook kan de veiligheidsmarge voor gemiste diagnoses worden afgestemd op specifieke gezondheidszorginstellingen of comorbiditeit en kunnen risicoschattingen expliciet aan patiënten worden gecommuniceerd en gebruikt worden in het proces van gedeelde besluitvorming. Samen met E-health faciliteiten vergroten deze ontwikkelingen het zelfmanagement van patiënten en het individualiseren van behandelbeslissingen. Toch moet uiteindelijk nog steeds een binair besluit worden genomen tussen het doorverwijzen van patiënten voor een CT-scan of niet. Het interpreteren van deze geïndividualiseerde risico-inschatting is de grootste uitdaging, vooral voor artsen die minder ervaren zijn op het gebied van veneuze tromboembolie. Belangrijk is dat, voordat implementatie in de klinische praktijk plaatsvindt, de klinische bruikbaarheid van een dergelijk model moet worden geëvalueerd in een prospectieve management studie waarin beeldvorming wordt verricht of weggelaten op basis van de risico-inschatting op longembolie.

Hoewel het klinisch onderzoek naar longembolie snelle ontwikkelingen doormaakt, blijven er belangrijke klinische vragen voor de toekomst bestaan. Bijvoorbeeld of het veilig is om een D-dimeer test te gebruiken voor het uitsluiten van een klinische verdenking op een longembolie bij patiënten die reeds antistollingsmedicijnen gebruiken, een situatie waar artsen vaak mee te maken krijgen in de dagelijkse praktijk. Bewijs voor het gebruik van de D-dimeer test bij deze patiënten is zeer schaars. Bovendien is het bekend dat

antistollingsmedicijnen D-dimeer waardes kunnen verlagen, wat kan leiden tot mogelijk fout-negatieve testresultaten en gemiste diagnoses. Om de voortdurende discussie over de toepasbaarheid van de D-dimeer test voor het uitsluiten van longembolie bij patiënten die antistollingsmedicijnen gebruiken te beantwoorden, moet een gerandomiseerde studie worden verricht waarin een directe vergelijking gemaakt dient te worden. Deze studie zou patiënten met een therapeutische dosering van antistollingsmedicijnen en een klinische verdenking op longembolie moeten includeren, en vervolgens zouden patiënten gerandomiseerd moeten worden waarbij één randomisatie-arm wordt gediagnosticeerd met behulp van een diagnostische strategie (inclusief D-dimeer; bijvoorbeeld YEARS) en de andere randomisatie-arm direct en alleen wordt verwezen voor een CT-scan. De studie kan dan ontworpen worden als een non-inferioriteitsstudie voor de belangrijkste uitkomstmaat gericht op veiligheid (risico op gemiste VTE diagnose tijdens 3-maanden follow-up bij initieel normale testen). Als non-inferioriteit is aangetoond, moet nadien superioriteit voor de uitkomstmaat met betrekking tot efficiëntie (reductie in benodigde CT-scans) worden geëvalueerd. Secundaire uitkomstmaten zouden onder andere kunnen zijn: longembolie-gerelateerde mortaliteit, het tijdstip, de locatie en de ernst van de gemiste VTE diagnose, patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (inclusief indicatoren voor kwaliteit van leven en VTE-gerelateerde gezondheidszorgbezoeken), allergische reacties op contrastmedicatie en bloedingscomplicaties in beide onderzoeksgroepen. Helaas zal een dergelijke studie waarschijnlijk een zeer grote steekproefgrootte vereisen, omdat het risico op het optreden van een longembolie bij patiënten die reeds therapeutische antistollingsmedicijnen gebruiken laag is.

