

Diagnostiek, behandeling en prognose van symptomatische en incidentele longembolieën

Diagnosis, management and prognosis of symptomatic and incidental pulmonary embolism

dr. P.L. den Exter

Samenvatting

Op 7 juni 2016 promoveerde Paul den Exter aan de Universiteit Leiden op zijn promotieonderzoek getiteld 'Diagnostiek, behandeling en prognose van symptomatische en incidentele longembolieën' onder begeleiding van prof. dr. M.V. Huisman. In deze proefschriftbespreking worden de belangrijkste bevindingen van dit onderzoek weergegeven. Dit betreft studies die als doel hebben de diagnostiek en behandeling van patiënten met een klinische verdenking op een longembolie te evalueren en te verbeteren.

(Ned Tijdschr Hematol 2016;13:254-6)

Summary

On the 7th of October 2016, Paul den Exter obtained his PhD degree at the Leiden University on his thesis entitled 'Diagnosis, management and prognosis of symptomatic and incidental pulmonary embolism' under the supervision of prof. M.V. Huisman, MD, PhD. This article describes the main findings of this thesis. This includes studies that aimed to evaluate and improve the diagnostic work-up and management of pulmonary embolism.

Inleiding

De acute longembolie is een relatief veel voorkomende en potentieel levensbedreigende ziekte, die optreedt bij 1-2 per 1.000 volwassenen per jaar. Het stellen van de diagnose wordt bemoeilijkt door de heterogene klinische presentatie, die overeenkomsten vertoont met verschillende andere cardiopulmonale aandoeningen. De consequentie hiervan is dat de diagnose longembolie veelvuldig wordt overwogen, terwijl slechts bij een klein gedeelte van deze patiënten de diagnose wordt gesteld. Omdat CT-scans, die noodzakelijk zijn om de diagnose longembolie te bevestigen, gepaard gaan met complicaties, hogere kosten en vertraging van het diagnostisch proces, ligt de uitdaging in het zo veel mogelijk reduceren van deze onderzoeken zonder dat dit leidt tot gemiste diagnoses. Zodra de diagnose acute longembolie is bevestigd, dient te worden aangevangen met antistollingstherapie, teneinde progressie van de trom-

bus en nieuwe trombusvorming te voorkomen. Recente studies hebben laten zien dat geselecteerde patiënten met acute longembolie veilig thuis kunnen worden behandeld.

Dit proefschrift had als doel de diagnostiek van patiënten met een klinische verdenking op een acute longembolie te evalueren en te verbeteren. Daarnaast heeft dit proefschrift de uitkomsten van patiënten met longembolie bestudeerd en de mogelijkheid tot thuisbehandeling van laagrisicopatiënten geëvalueerd. Tot slot worden de klinische consequenties van per toeval gediagnosticeerde longembolieën beschreven.

Leeftijdsafhankelijke D-dimeerafkapwaarde

Een verdenking op een acute longembolie komt in de dagelijkse praktijk veel voor. Om het diagnostisch proces te vereenvoudigen en standaardiseren zijn er

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. P.L. den Exter, aios interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, MCH Bronovo, Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag, tel.: 070 312 43 07, e-mailadres: p.l.den_exter@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: D-dimeer, longembolie, thuisbehandeling

Keywords: D-dimer, outpatient treatment, pulmonary embolism

verschillende klinische beslisregels ontwikkeld, waarvan de Wells-regel de best gevalideerde en wereldwijd meest toegepaste is. Gecombineerd met een normale D-dimeertestuitslag is een lage klinische voorafkans, zoals berekend met de Wells-regel, in staat de diagnose longembolie veilig uit te sluiten. Voor patiënten met een hoge klinische voorafkans of een verhoogde D-dimeerwaarde, is een CT-scan noodzakelijk om de diagnose longembolie te bevestigen dan wel uit te sluiten. De belangrijkste tekortkoming van de D-dimeertest is zijn lage specificiteit. Omdat D-dimeerwaarden in het bloed toenemen met de leeftijd, ongeacht de aanwezigheid van longembolieën, is de klinische bruikbaarheid van de D-dimeertest met name beperkt bij oudere patiënten. Dit heeft als consequentie dat bij oudere patiënten met een verdenking op longembolie vaker CT-scans geïndiceerd zijn om longembolieën uit te sluiten.¹ In dit proefschrift beoogden wij de effectiviteit en veiligheid van een recent voorgestelde leeftijdsafhankelijke D-dimeerafkapwaarde, te weten de leeftijd van de patiënt vermenigvuldigd met 10 voor patiënten ouder dan 50 jaar, te valideren. Hiervoor hebben wij een grote prospectieve studie uitgevoerd in verschillende ziekenhuizen in Nederland, België, Zwitserland en Frankrijk.² In totaal werden 3.346 patiënten met een klinische verdenking op longembolie ingesloten. Onder de 2.898 patiënten met een lage klinische voorafkans waren er 337 patiënten (11,6%) met een D-dimeerwaarde tussen 500 µg/l en hun leeftijdsafhankelijke afkapwaarde (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 10,5-12,9%). Gedurende 3 maanden follow-up was de incidentie van veneuze tromboembolie laag: 0,3% (95%-BI: 0,1%-1,7%). Hiermee heeft deze studie bevestigd dat deze diagnostische strategie veilig is en leidt tot een aanzienlijke reductie in het aantal benodigde CT-scans.

Klinische betekenis van subsegmentale longembolieën

Het wijdverspreide gebruik van multidetector-CT-scanners, die beter in staat zijn de perifere pulmonale arteriën af te beelden, heeft geleid tot een toename in de detectie van kleine longembolieën geïsoleerd tot de subsegmentale vertakkingen van de pulmonaal arteriën.³ Aangezien deze kleine longembolieën vroeger veelal niet werden gediagnosticeerd en daarom niet werden behandeld, bestaat er bij artsen onzekerheid over de klinische betekenis van deze bevindingen. Om te onderzoeken of een subsegmentale longembolie kan worden beschouwd als een mildere vorm van trombo-embolische ziekte, of zelfs als een klinisch irrelevante bevinding, vergeleken

wij patiënten met een subsegmentale longembolie met patiënten met meer proximale longembolieën en met patiënten zonder longembolie. Hierbij werd gekeken naar het trombo-embolische risicoprofiel, de symptomen en prognose. Er werden geen verschillen gezien in de prevalentie van risicofactoren voor veneuze trombose en klinische uitkomsten tijdens 3 maanden follow-up in termen van recidief veneuze trombo-embolie (3,6% versus 2,5%; $p=0,42$) en mortaliteit (10,7% versus 6,5%) tussen patiënten met een subsegmentale longembolie en die met een meer proximale gelokaliseerde longembolie. In vergelijking met patiënten zonder longembolie werden leeftijd >60 jaar, recente operatie, oestrogeengebruik en mannelijk geslacht geïdentificeerd als onafhankelijke risicofactoren voor subsegmentale longembolie; daarnaast hadden zij een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie tijdens follow-up (hazardratio 3,8; 95%-BI 1,3-11,1). Deze studie suggereert derhalve dat zowel het risicoprofiel als de klinische uitkomsten van patiënten met een subsegmentale longembolie sterk overeenkomen met patiënten met een meer proximale longembolie.

Thuisbehandeling van patiënten met longembolie

Van oudsher begint de behandeling van patiënten met een bewezen longembolie in het ziekenhuis. Recente studies hebben echter gesuggereerd dat patiënten met acute longembolie in sommige gevallen veilig thuis kunnen worden behandeld.⁴ Wanneer thuisbehandeling bij deze patiënten wordt overwogen, is het van vitaal belang dat die patiënten worden geïdentificeerd bij wie het risico op complicaties op korte termijn laag is. Voor dit doeleinde zijn verschillende manieren van risicostratificatie onderzocht. Om te onderzoeken of het bepalen van NT-pro-BNP-waarden in het bloed, hetgeen een biomarker vormt voor myocardiale stress, van meerwaarde is in de risicostratificatie toegevoegd aan de eerder door ons voorgestelde klinische Hestia-criteria, voerden wij een gerandomiseerde studie uit, de zogenoemde Vesta-studie. In totaal werden 530 patiënten met acute longembolie die voldeden aan de Hestia-criteria gerandomiseerd tussen het verrichten van een NT-pro-BNP-bepaling of direct ontslag. Patiënten die werden toegewezen aan het ondergaan van een NT-pro-BNP-bepaling werden in het ziekenhuis opgenomen wanneer de NT-pro-BNP-waarde meer dan 500 ng/l bedroeg. Het risico op 'adverse outcome' na 1 maand, hieronder rekenden wij intensievecare-opnamen en longembolie- en bloedinggerelateerde mortaliteit, was

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het gebruik van een leeftijdsafhankelijke D-dimeerafkapwaarde, gedefinieerd als de leedtijd maal 10 in $\mu\text{g/l}$ voor patiënten ouder dan 50 jaar, is een veilige methode om in het standaard diagnostisch algoritme voor verdenking op longembolie het aantal CT-scans te reduceren.
2. Zowel het risicoprofiel en de klinische uitkomsten van patiënten met subsegmentale longembolieën komen sterk overeen met patiënten met meer proximale longembolieën.
3. Patiënten met acute longembolie die voldoen aan de Hestia-criteria, bestaande uit 11 klinisch te bepalen variabelen, kunnen zonder verdere triage veilig thuis worden behandeld.
4. Patiënten met kanker bij wie per toeval longembolieën worden vastgesteld op een CT-scan verricht voor andere doeleinden dan de vraagstelling longembolie, kennen een gelijke prognose als kankerpatiënten met symptomatische longembolieën.

vergelijkbaar in beide groepen (0%; 95%-BI: 0-1,3%). Geen van de patiënten met 'adverse outcome' had verhoogde NT-pro-BNP-waarden bij aanvang van de studie. Ook bestond er geen significant verschil in het risico op majeure bloedingen, recidief veneuze tromboembolie of mortaliteit na 3 maanden tussen beide groepen. Wij concludeerden hieruit dat risicostratificatie voor thuisbehandeling van longemboliepatiënten op basis van de Hestia-criteria alleen even veilig is als op basis van de Hestia-criteria met hieraan toegevoegd een NT-pro-BNP-bepaling.

Prognose van incidentele longembolieën

Doordat CT-beeldvormingstechnieken zich de afgelopen decennia sterk hebben ontwikkeld, worden longembolieën steeds vaker als toevalsbevinding vastgesteld, zonder dat hier ten tijde van de CT-scan een klinische verdenking op bestaat. In dit geval spreekt men in de literatuur over 'incidentele longembolieën'.⁵ Dit komt met name relatief frequent voor bij kankerpatiënten, die enerzijds een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van veneuze tromboembolie (VTE) en anderzijds frequent CT-onderzoek ondergaan ter stadiëring van de tumor en ter evaluatie van de behandeling. Om de klinische relevantie van deze toevalsbevindingen te bepalen, zijn gegevens over de prognose van kankerpatiënten met incidentele longembolieën van belang. Hiertoe hebben wij 51 kankerpatiënten met incidentele longembolie vergeleken met 144 kankerpatiënten met symptomatische longembolie.⁶ Er werd geen verschil gevonden in het risico op recidief VTE gedurende 1 jaar follow-up: respectievelijk 13,3% voor patiënten met

incidentele longembolie versus 16,9% voor patiënten met symptomatische longembolie ($p=0,77$). Tevens werd er geen verschil gezien in overleving tussen beide groepen; na 1 jaar bedroeg de mortaliteitskans respectievelijk 52,9% en 53,3% ($p=0,70$). Hiermee suggereert deze studie dat de prognose van kankerpatiënten met incidentele longembolie sterk lijkt op die van kankerpatiënten met symptomatische longembolie. Een gelijke behandelstrategie voor beide patiëntengroepen valt dan ook te verdedigen.

Referenties

1. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109(5):357-61.
2. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311(11):1117-24.
3. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1716-22.
4. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(8):1500-7.
5. Storto ML, Di CA, Guido F, et al. Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. *Am J Roentgenol* 2005;184:264-7.
6. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29:2405-9.

Ontvangen 6 juli 2016, geaccepteerd 26 juli 2016.