

Years: evaluatie van een vereenvoudigd diagnostisch algoritme bij verdenking van longembolie

Years: a simplified diagnostic algorithm for patients with clinically suspected acute pulmonary embolism

drs. T. van der Hulle¹, dr. F.A. Klok¹, drs. Y.W. Cheung², prof. dr. S. Middeldorp³, prof. dr. P.W. Kamphuisen⁴ en prof. dr. M.V. Huisman⁵

Samenvatting

Het huidige standaard diagnostisch algoritme voor verdenking van longembolie, dat begint met het berekenen van de Wells-regel, is zeer veilig, maar wordt in de drukke praktijk van alledag regelmatig verkeerd of in het geheel niet toegepast. Dit leidt aantoonbaar tot zowel overdiagnostiek als onderdiagnostiek, en daarmee tot een verminderde effectiviteit en veiligheid. De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is het feit dat de verdenking op een longembolie steeds laagdrempeliger wordt gesteld en dat het algoritme niet goed aansluit bij de klinische praktijk, omdat het relatief ingewikkeld en tijdrovend is. Om de klinische toepasbaarheid te verbeteren en de overdiagnostiek te verminderen is een nieuwe diagnostische beslisregel ontwikkeld die slechts uit 3 items bestaat: klinische symptomen van diepe veneuze trombose, hemop-

toë en de klinische beoordeling 'longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose'. Daarnaast wordt bij alle patiënten een D-dimeertest gedaan. Bij patiënten bij wie geen van deze 3 items aanwezig is, kan een longembolie veilig worden uitgesloten zonder CT-scan bij een D-dimeeruitslag <1.000 ng/ml; bij patiënten bij wie 1 tot 3 items aanwezig zijn kan dit bij een D-dimeeruitslag <500 ng/ml. Bij patiënten met een D-dimeeruitslag boven de van toepassing zijnde D-dimeerafkapwaarde blijft een CT-scan geïndiceerd. Dit algoritme bespaart CT-scans en is veilig bevonden in een post-hoc-analyse van de Christopher- en Prometheus-studies. De veiligheid en efficiëntie van dit algoritme worden prospectief geëvalueerd in de Years-registratie.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:234-6)

Summary

The current standard diagnostic algorithm for clinically suspected acute pulmonary embolism, starting with assessment of the pre-test probability using the Wells rule, is very safe, although it is frequently not applied or applied incorrectly in daily clinical practice. This results in overdiagnosis as well as in underdiagnosis, associated with decreased efficacy and safety of the algorithm. The most likely explanations for the latter observation is the ever lowering threshold to suspect acute pulmonary embolism, poor applicability of the algorithm in daily cli-

nical practice and the relative complexity of the algorithm. In order to improve the clinical applicability and to reduce overdiagnosis, a new diagnostic algorithm has been developed consisting of 3 items: clinical signs of deep vein thrombosis, haemoptysis and the clinical assessment whether 'pulmonary embolism is more likely than another diagnosis'. In addition, D-dimer tests are performed in all patients. In those patients in whom none of these items are present, pulmonary embolism can be safely excluded without CT-scan in case of a D-dimer result <1,000 ng/ml; in patients in whom 1 to 3 items are pre-

¹internist in opleiding, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, ²arts-onderzoeker, afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, ³internist-vasculair geneeskundige, afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, ⁴internist-vasculair geneeskundige, afdeling Vasculaire Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, ⁵internist-vasculair geneeskundige, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. T. van der Hulle, internist in opleiding, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 81 32, e-mailadres: t.van_der_hulle@lumc.nl Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: CT-scan, diagnostiek, D-dimeer, longembolie

Keywords: diagnosis, D-dimer, multidetector computed tomography, pulmonary embolism

sent, this is the case if the D-dimer result is <500 ng/ml. A CT-scan remains indicated for all patients with a D-dimer test result above the applicable threshold. This algorithm has been proven to reduce the number of

necessary CT-scans and to be safe in post-hoc analyses of the Christopher and Prometheus studies. The safety and efficiency of this algorithm will be prospectively evaluated in the Years registry.

Achtergrond

Klinisch verdachte longembolie is een frequent probleem op de afdeling Spoedeisende Hulp. Door het toepassen van het huidige geaccepteerde diagnostisch algoritme, bestaande uit de Wells-score en de D-dimeertest, kan bij ongeveer 25% een longembolie worden uitgesloten zonder het verrichten van een CT-scan.¹ Ondanks het gebruik van dit algoritme wordt bij de grote meerderheid van de CT-scans geen longembolie gediagnosticeerd en neemt het aantal CT-scans toe. Dit kan worden gezien als een vorm van overdiagnostiek.² Aangezien CT-scans kostbaar zijn, leiden tot stralingsbelasting en risico geven op allergische reacties, niet-relevante toevalsbevindingen en contrast-geïnduceerde nefropathie, is het belangrijk om deze overdiagnostiek zo veel mogelijk te vermijden.³⁻⁵ Daarnaast sluit het sequentieel verrichten van diagnostische testen (eerst de Wells-score, afhankelijk van de uitslag wel of geen D-dimeertest) niet aan bij de huidige klinische praktijk op een drukke spoedeisende hulp waar diagnostische testen vaak al worden verricht voordat een patiënt uitgebreid is beoordeeld. Observationale studies rapporteren dan ook dat het diagnostisch algoritme in de dagelijkse praktijk tot bij wel 50% van de patiënten verkeerd wordt toegepast, wat in een verminderde veiligheid en onnodige CT-scans resulteert.^{6,7}

Op basis van een post-hoc-analyse uit de diagnostische Christopher-studie en de Prometheus-studie is het Years-algoritme opgesteld, bestaande uit het gelijktijdig verrichten van een beslisregel en een D-dimeertest.⁸ De beslisregel bestaat uit 3 'Years-items': klinische symptomen van een trombosebeen, hemoptoë en de klinische beoordeling 'longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose'. Bij patiënten bij wie geen van deze 3 Years-items aanwezig is, kan een longembolie veilig worden uitgesloten zonder verder aanvullende diagnostiek bij een D-dimeeruitslag <1.000 ng/ml; bij patiënten bij wie 1 tot 3 Years-items aanwezig zijn kan dit bij een D-dimeeruitslag <500 ng/ml. Bij de overige patiënten blijft een CT-scan geïndiceerd (zie *Figuur 1*, pagina 236). Wanneer het Years-algoritme zou zijn toegepast bij de patiënten uit de Christopher-studie en de Prometheus-studie, zou bij 1,5% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,1-2,0) van de patiënten bij wie een veneuze tromboembolie aanvankelijk was uitgesloten toch een veneuze tromboembolie worden gediagnosticeerd gedurende 3

maanden follow-up. Dit is vergelijkbaar met de incidentie van veneuze trombo-embolie nadat een longembolie is uitgesloten met behulp van een pulmonalisangiografie (1,7%; 95%-BI 1,0-2,7), de gouden standaard in de diagnostiek van longembolie.⁹

Het Years-algoritme is een stuk eenvoudiger dan het huidige algoritme gebaseerd op de Wells-score, waardoor kan worden verwacht dat het algoritme veel vaker juist zal worden toegepast. Het toepassen van verschillende D-dimeerafkapwaarden, afhankelijk van de voorafkans op een longembolie, zal leiden tot een verdere vermindering van het aantal CT-scans, resulterend in een lagere stralingsbelasting, het minder vaak optreden van complicaties gerelateerd aan een CT-scan en lagere kosten. Ten slotte zal het gelijktijdig toepassen van de beslisregel en de D-dimeertest leiden tot een sneller diagnostisch traject, resulterend in efficiëntere patiëntenzorg op veelal drukke afdelingen Spoedeisende Hulp.

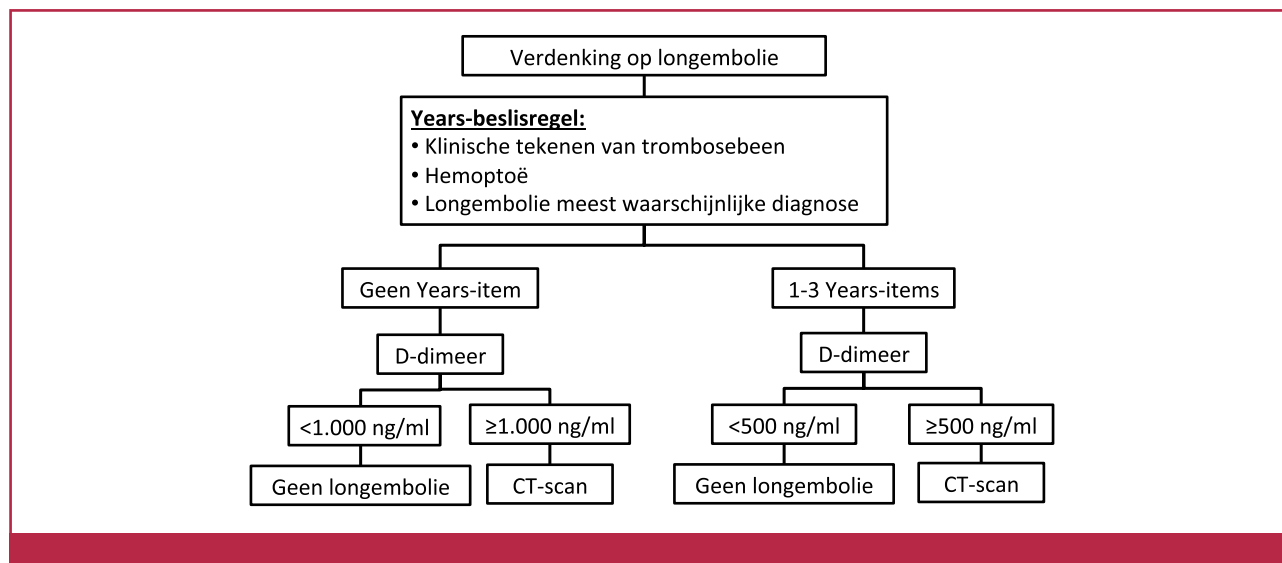
Op basis van de goede resultaten van de post-hoc-studie zullen wij dit algoritme prospectief gaan valideren. De Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Leids Universitair Medisch Centrum heeft geoordeeld dat op grond van de resultaten van de post-hoc-studie het Years-algoritme als standaardbeleid kan worden geïmplementeerd en dat de prospectieve registratie van de patiënten derhalve niet onder de reikwijdte van de Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek valt. Dit oordeel is intussen door meer medisch-ethische toetsingscommissies bevestigd.

Doel

Het doel van de registratie is het prospectief valideren van het Years-algoritme, een vereenvoudigd diagnostisch algoritme bij patiënten met een verdenking van longembolie.

Onderzoeksopzet

Na invoering als standaardbeleid zal het Years-algoritme worden geëvalueerd om zowel de veiligheid als de effectiviteit van het algoritme te bevestigen. Om deze controle op medisch handelen zo nauwkeurig mogelijk te effectueren, vragen wij alle centra die ook het Years-algoritme gaan gebruiken alle patiënten te registreren. Deze registratie vindt plaats door middel van online te bereiken 'case record forms'. Alle patiënten dienen na 3 maanden in het kader van standaard klinisch beleid telefonisch te worden benaderd ter controle van het optreden van



Figuur 1. Het Years-algoritme.

veneuze trombo-embolie. Deze uitkomsten zullen worden beoordeeld door een centrale onafhankelijke commissie die geblindeerd is voor het gevolgde diagnostische algoritme.

Onderzoekspopulatie

Alle poliklinische en klinische patiënten bij wie sprake is van een verdenking van een longembolie kunnen volgens het Years-algoritme worden benaderd. Dat geldt ook voor speciale groepen als patiënten met een veneuze trombo-embolie in de voorgeschiedenis, zwangere vrouwen en patiënten met een actieve maligniteit. Exclusiecriteria voor registratie zijn daarom zeer beperkt: gebruik van anti-stollingstherapie gedurende >24 uur voor presentatie, een contra-indicatie voor een CT-scan en onmogelijkheid voor follow-up gedurende 3 maanden (bijvoorbeeld: levensverwachting <3 maanden, woonachtig in het buitenland).

Beoogd aantal patiënten en stand van zaken

De veiligheid van dit algoritme wordt bevestigd wanneer de incidentie veneuze trombo-embolie tijdens 3 maanden follow-up onder 2% blijft met een bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval onder 3%. Uitgaande van de resultaten uit de eerder genoemde studie is hiervoor de registratie van 3.260 patiënten noodzakelijk. Op basis van resultaten van eerdere diagnostische strategiestudies verwachten wij dit aantal in ongeveer 2 jaar te kunnen bereiken. In het Leids Universitair Medisch Centrum, Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem en Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg zijn vanaf begin oktober 2013 tot en met maart 2014 meer dan 400 patiënten geregistreerd en een aantal ziekenhuizen zal op korte termijn starten met de registratie. Wanneer u interesse heeft om met uw ziekenhuis te

participeren in dit project, dan nodigen wij u van harte uit om contact op te nemen met de eerste auteur. Voor deelname is het noodzakelijk om in uw ziekenhuis het Years-protocol als standaard diagnostiek algoritme voor patiënten met klinisch verdachte longembolie te implementeren.

Referenties

1. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
2. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171:831-7.
3. Sarma A, Heilbrun ME, Conner KE, et al. Radiation and chest CT scan examinations: what do we know? *Chest* 2012;142:750-60.
4. Kooiman J, Klok FA, Mos IC, et al. Incidence and predictors of contrast-induced nephropathy following CT-angiography for clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8:409-11.
5. Van Es J, Douma RA, Schreuder SM, et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 2013;144:1893-9.
6. Newnham M, Stone H, Summerfield R, et al. Performance of algorithms and pre-test probability scores is often overlooked in the diagnosis of pulmonary embolism. *BMJ* 2013;346:f1557.
7. Roy PM, Meyer G, Vielle B, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157-64.
8. Van Es J. Adjustments in the diagnostic work-up, treatment and prognosis of pulmonary embolism. 2013. ISBN 9789461917409.
9. Van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, et al. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism - a critical review. *Clin Radiol* 2001;56:838-42.

Ontvangen 4 april 2014, geaccepteerd 29 april 2014.