

Peter Pattynama

Diagnostiek van longembolie: de huidige stand van zaken

Na de publicatie van de CBO-richtlijn voor longembolie in 1999 zijn internationaal snelle veranderingen opgetreden in de inzichten over optimale diagnostiek van longembolie. Deze zijn deels gebaseerd op verbeterde serumdiagnostiek met kwantitatieve D-dimeertests (voor het uitsluiten van de diagnose), maar vooral ook op de meer algemene invoering en de snelle acceptatie 'in het veld' van de spiraal-CT als niet-invasief alternatief voor de pulmonalisangiografie.

Recentelijk is door de redactie van *Vademecum* aan de internist Michiels en mij gevraagd om voor de Nederlandse longartsen en internisten deze nieuwe inzichten te verduidelijken en op basis hiervan een rationele diagnostische lijn aan te geven. Ons gezamenlijke artikel is uitgebracht als het januarinummer 2002 van het Longartsen *Vademecum* en zal later dit jaar verschijnen in het Internisten *Vademecum*.

Het is m.i. belangrijk dat juist wij, de radiologen die de CT-onderzoeken uitvoeren, zelf goed vertrouwd zijn met de theoretische onderbouwing van het gebruik ervan. Wellicht is hier zelfs plaats voor enige chauvinistische trots: Nederlandse radiologen hebben per slot van rekening reeds vanaf de beginperiode een belangrijke bijdrage geleverd aan de internationale discussie over het gebruik van de spiraal-CT voor de diagnostiek van longembolie, zoals bijv. Astrid (Donkers-) van Rossum (Leyenburg, thans Catharina Ziekenhuis), Arian van Erkel (LUMC), en meer recentelijk de onderzoekers van de multicentrische ANTELOPE-studie.

Hieronder volgen de voor de radiologie relevante passages uit het artikel in het Internisten *Vademecum*. Aansluitend zal ik dieper ingaan op het empirisch verkregen bewijs over de veiligheid van CT, wanneer op basis van de CT-uitslag al of geen behandeling met antistolling plaatsvindt. Ook zal ik kort ingaan op het te verwachten effect van gebruik van de multidetector i.p.v. de single-slice CT-scanner.

Ten slotte, op dit moment zijn voorbereidingen in gang om ook de in figuur 1 hieronder geschetste diagnostische beleidslijn prospectief in Nederlands multicentrisch verband te valideren, in een gezamenlijke inspanning van vele afdelingen longziekten, interne geneeskunde en radiologie.

Is niet-invasieve diagnostiek even veilig als de gouden standaard angiografie voor de diagnose veneuze trombo-embolie?

Internisten *Vademecum*. Vraagnummer 5025

Antwoorddatum 05-03-2002

Antwoord van prof.dr. P.M.T. Pattynama, radioloog, Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, Rotterdam en

Dr. J.J. Michiels, internist, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, UZA en
Directeur Goedhardt Instituut, Rotterdam

Is niet-invasieve diagnostiek van longembolie effectief, veilig en haalbaar?

Optimale diagnostiek van longembolie bestaat uit het uitsluiten van longembolie met een negatief voorspellende waarde van >99% en het aantonen van longembolie met een positief voorspellende waarde van >95%. Pulmonale angiografie geldt als de gouden standaard voor het aantonen en uitsluiten van longembolie. In de PIOPED-studie traden bij 380 patiënten met een normale uitslag van het pulmonale angiogram en die geen antistolling kregen twee fatale en twee niet-fatale longembolieën (1,1%) op binnen 1 maand follow-up [1]. De interpretatie van een subsegmentale longembolie op een pulmonaal angiogram is moeilijk. In een recente studie was de interobserver-overeenkomst van een angiografische subsegmentale longembolie slechts 60% [2]. Dit betekent dat pulmonale angiografie nog steeds geldt als de gouden standaard voor segmentale longembolie, maar niet meer voor de subsegmentale longembolie. Bovendien is, vergelijkbaar met asymptomatische kuitvenetrombose, de noodzaak tot ontstollingsbehandeling van een geïsoleerde subsegmentale longembolie op het angiogram na uitsluiten van een trombosebeen, waarschijnlijk klinisch niet relevant. Twee niet-invasieve diagnostische tests kunnen met zekerheid een klinisch relevante longembolie uitsluiten: een negatieve ELISA VIDAS D-dimeertest [3] en een normale perfusiescan [4]. Een negatieve snelle ELISA D-dimeertest sluit zowel DVT als longembolie (veneuze trombo-embolie: VTE) uit. (...)

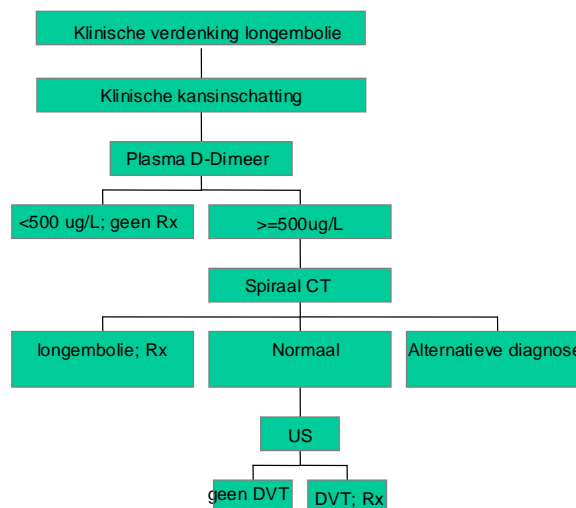
De positief voorspellende waarde van een spiraal-CT voor longembolie is 90-95% [5]. De spiraal-CT toont vrijwel alle klinisch relevante longembolieën aan plus in 25 tot 46% een alternatieve diagnose bij patiënten met een niet-diagnostische VP-scan [5]. Na een negatieve spiraal-CT en negatieve echografie is de kans op het alsnog ontwikkelen van veneuze trombo-embolische complicaties 1 tot 4%; gemiddeld 1,5% bij 711 evalueerbare patiënten met een negatieve spiraal-CT [5]. De combinatie van een lage klinische score, een niet-diagnostische VP-scan en een negatieve echo en de combinatie van een lage klinische score met een negatieve spiraal-CT en negatieve echo sluiten met grote mate van zekerheid (>99%) longembolie uit [3,6]. Symptomatische patiënten met een matige of hoge klinische score voor longembolie, een niet-diagnostische spiraal-CT en een negatieve echografie van de beenvenen komen in aanmerking voor pulmonaalangiografie (figuur). Hiermede kan de noodzaak tot het verrichten van een pulmonale angiografie worden teruggebracht tot een minimum van vrijwel nul tot slechts enkele procenten. Recent gepresenteerde maar nog niet gepubliceerde gegevens uit nog lopende of afgesloten prospectieve managementstudies bij patiënten met een verdenking op longembolie ondersteunen deze visie en strategie.

Referenties

1. Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiogram. Chest 1995;107:1375-8.

2. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1085-9.
3. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190-5.
4. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:23-6.
5. Pattynama PMT, Kuiper JW. Second-generation, subsecond multislice computed-tomography: advancing the role of helical CT pulmonary angiography in suspected pulmonary embolism. *Semin Vasc Med* 2001;1:195-203.
6. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.

figuur 1. Nieuwe niet-invasieve diagnostische strategie voor longembolie



US: bilaterale tweepunts compressie-echografie van de beenvenen; Rx: behandeling.

Naschrift

De discussie over de plaats van spiraal-CT in de diagnostiek van longembolie spitst zich in feite toe op de vraag 'Hoe betrouwbaar is een negatieve CT ter uitsluiting van longembolie, en is het in dat geval veilig om niet te behandelen met antistolling?'

Het antwoord op deze vraag moet idealiter komen uit empirisch onderzoek, waarin de behandeling wordt gebaseerd op de uitslag van de CT. Grote groepen opeenvolgende patiënten met verdenking op longembolie ondergaan de voorgestelde CT-diagnostiek, waarbij patiënten met negatieve CT-scanuitslag geen antistollingstherapie krijgen. Deze patiënten worden dan wel nauwkeurig gevolgd in de tijd om te zien of dit goed gaat, of dat er toch wellicht complicaties ontstaan omdat de diagnose longembolie gemist is. Data verkregen uit dergelijke empirische managementstudies zijn 'harder' dan die uit theoretische kosteneffectiviteitsstudies, o.a. gezien de vele methodologische haken en ogen verbonden aan laatstgenoemd soort onderzoek, in het bijzonder de vele theoretische aannames die noodzakelijkerwijs moeten worden gemaakt. Onderhand zijn meerdere van dergelijke CT-managementstudies gepubliceerd, die in het algemeen gunstige resultaten hebben laten zien.

De gepubliceerde managementstudies met spiraal-CT

De eerste managementstudie, die van Ferretti et al., verscheen in 1997 [1]. Deze vroegste studie is tevens de enige met ongunstig resultaat voor CT. CT werd uitgevoerd bij 164 patiënten met een niet-conclusieve V/Q-scan. 112 patiënten hadden geen afwijkingen op de CT en compressie-echografie en werden daarop niet behandeld met antistolling. Na drie maanden follow-up bleek er bij 6 van deze 112 patiënten (5,4%) toch sprake te zijn geweest van veneuze trombo-embolie. Dit hoge percentage missers heeft ertoe geleid dat velen aanvankelijk sceptisch stonden tegenover het gebruik van de spiraal-CT voor deze indicatie. (Een absolute grens van 'veiligheid' is uiteraard moeilijk aan te geven; in het algemeen wordt 2-3% als aanvaardbare grens geaccepteerd.)

De studie van Ferretti et al. was, naar later bleek, echter een negatieve uitbijter. De cumulatieve ervaring in de latere studies [2-7] – er zijn daarna zes grotere studies gepubliceerd vanaf 1999 tot op heden – laat een lager percentage 'missers met CT' zien van gemiddeld zo'n 1,2%. Het is van belang dat Ferretti bij het uitvoeren van de CT gebruik maakte van 5 mm-coupees (dit is relatief dik; de sensitiviteit is belangrijk beter met dunnere coupees, zie hieronder), en verder dat de auteurs "did no attempts to identify the subsegmental vessels", wat in feite betekent dat alle gevallen van geïsoleerd voorkomende subsegmentale longembolie niet gescoord werden [1].

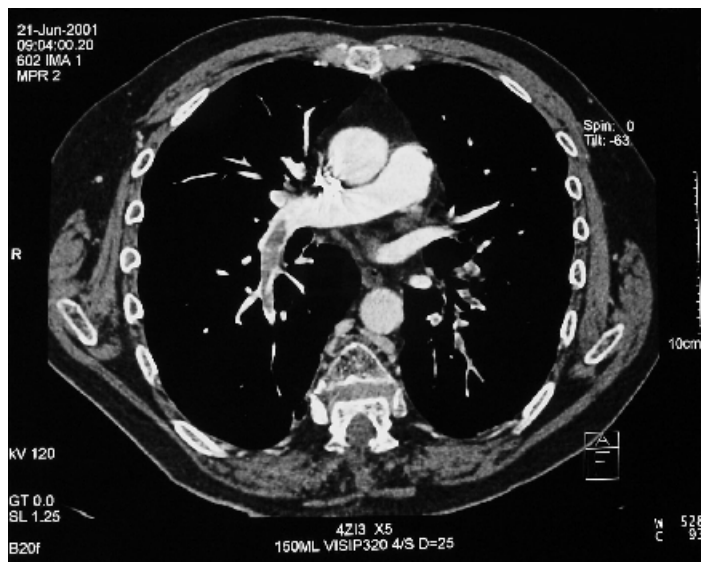
Voor de geïnteresseerde lezer staan in de referentielijst de managementstudies vermeld [1-7]. Deze studies verschillen van elkaar wat design betreft (prospectief versus retrospectief), de wijze van patiëntselectie (alle patiënten met klinische verdenking op longembolie versus alleen patiënten met niet-conclusieve VQ-scan) en de gehanteerde nauwkeurigheid en volledigheid bij de follow-up. Methodologisch is zeker kritiek mogelijk op elk van de studies, maar het is wel duidelijk dat er steeds meer positief bewijs wordt

aangeleverd, breed gedragen door meerdere onderzoekers uit verschillende centra, voor de veiligheid van de spiraal-CT om longembolie uit te sluiten.

Bijzondere vermelding verdient hier de Nederlandse ANTELOPE-studie, waarvan de resultaten op de laatste RSNA-bijeenkomst zijn gerapporteerd door Marco van Strijen et al. [7]. Juist methodologisch onderscheidt deze door de Ziekenfondsraad/College voor Zorgverzekeraars gesubsidieerde studie zich positief ten opzichte van de andere studies. Zo is het met 512 opeenvolgende patiënten totnogtoe de grootste studie, was de beoordeling van 'recurrent' trombo-embolie en complicaties tijdens follow-up neergelegd bij een onafhankelijke expertcommissie, en is de follow-up van alle patiënten volledig geweest. Van de 512 patiënten toonde CT longembolie aan bij 121, een alternatieve diagnose bij 130, en was de CT normaal of niet-conclusief bij 261 patiënten. Echografie leverde bij één patiënt de diagnose DVT op. Bij drie maanden follow-up was de recurrence rate voor trombo-embolie 2/260 (<1%).

Verandert er iets met de multidetector CT-scanners?

Alle tot nu toe gepubliceerde managementstudies hebben betrekking gehad op de single-slice CT-scanner. Met meer grootschalige invoering van de multidetector CT aanstaande, is het goed te bedenken wat het waarschijnlijke effect zal zijn op de CT-diagnostiek van longembolie (figuur 2). Allereerst zal het onderzoek zelf sneller verlopen en wordt de CT daarmee toegankelijker voor die patiënten die moeilijker de adem kunnen vasthouden (duur single-breathhold: voor single-slice CT 25 sec, voor 4-slice CT 15 sec, voor 16-slice CT 4 sec). Verder is verbetering te verwachten van de diagnostische accuratesse. Het algemeen erkende zwakte punt van de single-slice spiraal-CT is de geringe sensitiviteit ervan voor thrombi in de kleine subsegmentale vertakkingen van de a. pulmonalis. Experimenten hebben aangetoond dat deze sensitiviteit van CT beter wordt wanneer gebruik wordt gemaakt van dunnere coupes: bij een coupedikte van 1 mm was de sensitiviteit van CT zelfs gelijk aan die van conventionele pulmonalisangiografie [8]. De sensitiviteit van CT zal daarom waarschijnlijk stijgen met invoering van de multidetectorscanner. Beter beoordelbaarheid van de kleinere vaten resulteert verder in een beter onderscheid tussen afwijkingen gelegen in het vat (thrombi) versus die gelegen naast het vat (bijv. lymfkliertjes). Het aantal fout-positieve beoordelingen zal daarmee waarschijnlijk verminderen en in ieder geval niet toenemen. Met andere woorden: de hoge specificiteit van de CT voor longembolie blijft gelijk (of wordt mogelijk iets beter).



Het zou wellicht zo kunnen zijn dat op termijn blijkt dat de sensitiviteit van de multislice-CT zo goed is dat een additionele test naar diepe veneuze trombose van de beenvaten na een negatieve CT (figuur 1) nauwelijks meer iets zal opleveren. In verschillende grote studies met single-slice CT was de incidentie van DVT na een negatieve CT 0,4% (bij 261 patiënten, ANTELOPE [7]), 3,6% (bij 450 patiënten [9]) en 5,5% (bij 565 patiënten [10]). Als de additionele test op DVT achterwege zou kunnen blijven, zou dit de diagnostische work-up verder vereenvoudigen. Of een dergelijke handelwijze ook juist is dient echter uiteraard eerst te worden aangetoond in een toekomstige managementstudie, en tot die tijd is het verstandig een negatieve spiraal-CT (d.w.z. die geen longembolie laat zien en ook geen alternatieve diagnose die de symptomen kan verklaren) te laten volgen door een dergelijke test, bijv. compressie-echografie van beenvenen. Overigens is in ANTELOPE-verband wat de uitvoering hiervan betreft bewezen dat hierbij kan worden volstaan met grey-scale compressie-echografie uitsluitend in de lies en knieholte [11].

Referenties

1. Ferretti GR, Bosson JL, Buffaz PD, Ayanian D, Pison C, Blanc F, et al. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology* 1997;205:453-8.
2. Garg K, Sieler H, Welsh CH, Johnston RJ, Russ PD. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1627-31.
3. Lomis NN, Yoon HC, Moran AG, Miller FJ. Clinical outcomes of patients after a negative spiral CT pulmonary arteriogram in the evaluation of acute pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:707-12.

4. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, Liu Y, McAuliffe TL, O'Brien DJ. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram – prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000;215:535-42.
5. Ost D, Rozenshtein A, Saffran L, Snider A. The negative predictive value of spiral computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with nondiagnostic ventilation-perfusion scans. *Am J Med* 2001;110:16-21.
6. Gottsater A, Berg A, Centergard J, Frennby B, Nirhov N, Nyman U. Clinically suspected pulmonary embolism: is it safe to withhold anticoagulation after a negative spiral CT? *Eur Radiol* 2001;11:65-72.
7. Strijen MJ van, Monye W de, Kieft GJ, Prins MH, Huisman MV, Pattynama PMT. Helical-CT as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: prospective ANTELOPE multicenter trial in 512 consecutive patients. *Radiology* 2001;221(P):255.
8. Baile EM, King GG, Muller NL, D'Yachkova Y, Coche EE, Pare PD, Mayo JR. Spiral computed tomography is comparable to angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1010-5.
9. Cham MD, Yankelevitz DF, Shaham D, Shah AA, Sherman L, Lewis A, et al. Deep venous thrombosis: detection by using indirect CT venography. The Pulmonary Angiography-Indirect CT Venography Cooperative Group. *Radiology* 2000;216:744-51.
10. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, Klippenstein DL, Grossman ZD. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001;219:498-502.
11. Mac Gillavry MR, Sanson BJ, Buller HR, Brandjes DP, on behalf of the ANTELOPE-Study Group. Compression ultrasonography of the leg veins in patients with clinically suspected pulmonary embolism: is a more extensive assessment of compressibility useful? *Thromb Haemost* 2000;84:973-6.

Prof.dr. P.M.T. Pattynama

Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.