



# MINERVA

Tijdschrift voor Evidence Based Medicine

april 2005, volume 4, nummer 3

THEMANUMMER: 'VENEUZE TROMBO-EMBOLIE'

EDITORIAAL	35
<b>De waarde van D-dimeertest bij vermoeden van DVT</b> <i>M. Lemiengrs, L. Vanhee</i>	36
<b>Wat is de beste strategie om longembolie uit te sluiten?</b> <i>P. Chevalier</i>	38
<b>Inschatten van recidiefkans voor veneuze trombo-embolie met D-dimeren</b> <i>M. De Jonghe, M. Roland</i>	41
<b>Welke D-dimeertest is de beste om DVT of longembolie uit te sluiten?</b> <i>M. Lemiengrs, L. Vanhee</i>	42
<b>Warfarine ter preventie van recidief veneuze trombo-embolie</b> <i>J. Lannoy</i>	45
<b>Preventie van recidief trombo-embolieën bij kankerpatiënten</b> <i>J. Lannoy</i>	47
KERNBOODSCHAPPEN	50
VERKLARENDE WOORDENLIJST	51



## Themanummer: veneuze trombo-embolie

Dit nummer van Minerva belicht een aantal aspecten van het beleid bij patiënten met (een vermoeden van) een diepe veneuze trombose of longembolie aan de hand van recent verschenen wetenschappelijke publicaties: diagnostiek, preventie van recidieven of andere late complicaties. We geven u een overzicht van de onderzoeksvragen en de conclusies.

### Diagnostiek

*Wat is de beste strategie om een diepe veneuze trombose (DVT) of een longembolie aan te tonen of uit te sluiten? Welke D-dimeertest is het meest accuraat?*

De studie van Wells et al. is de eerste gepubliceerde RCT die de waarde en veiligheid van een D-dimeertest onderzoekt bij patiënten die werden geselecteerd op basis van een klinische score voor het risico van een *diepe veneuze trombose*.

In de systematische review van Kruijper et al. vergelijkt men verschillende diagnostische strategieën om een *longembolie* uit te sluiten.

In hoeverre D-dimeren een rol kunnen spelen bij het voorspellen van de kans op een recidief na behandeling met anticoagulantia van een eerste episode van een diepe veneuze

trombose, onderzoekt men in het prospectieve cohortonderzoek van Eichinger et al.

Stein et al. trachten in hun systematische review een antwoord te vinden op de vraag welke *D-dimeertest* in verschillende klinische settings het meest performant is in vergelijking met een referentietest voor het uitsluiten van een diepe veneuze trombose of longembolie.

### Preventie van recidieven complicaties

*Kan men na een veneuze trombo-embolie door middel van een behandeling met anticoagulantia recidieven voorkomen? Is de ene behandeling beter dan de andere?*

De PREVENT-studie en de ELATE-studie onderzoeken of behandeling met orale anticoagulantia in de vorm van warfarine een recidief diepe veneuze trombose kan voorkomen.

De studie van Lee et al. vergelijkt het effect van een anticoagulerende behandeling met heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) met dat van orale anticoagulantia in de preventie van een recidief veneuze trombo-embolie bij *kankerpatiënten*.

*De Minerva-redactie.*

### Diagnostische onderzoeken bij veneuze trombo-embolie

Angioscan	niet-invasieve test die met behulp van spectrumanalyse de stroomsnelheid en -richting van het bloed kan evalueren
Compressie-echografie	met behulp van echografie worden de diepe venen in beeld gebracht; door druk uit te oefenen met de transducer kan men de comprimeerbaarheid van de femoropopliteale vene beoordelen
D-dimeren	trombose gaat gepaard met fibrinolyse, waarbij fibrinefragmenten afgesplitst worden; een deel van deze fragmenten worden D-dimeren genoemd; D-dimeren kunnen ook worden aangetroffen bij ontstekingen en maligniteiten
Doppler-onderzoek	ultrageluidsgolven worden door het bloed in de bloedvaten teruggekaatst en opgevangen door een instrument dat ze hoorbaar en zichtbaar maakt
Duplexonderzoek	echografie van de bloedvaten in combinatie met een Doppler-onderzoek; zo kan men de stroomsnelheid en -richting van het bloed zichtbaar maken en kan de plaats en de ernst van de vernauwing worden bepaald.
Flebografie	door röntgencontrastvloeistof in te spuiten kunnen de venen van bekken en onder- en bovenbeen zichtbaar worden gemaakt
Impedantie plethysmografie	niet-invasief onderzoek om DVT op te sporen, gebaseerd op het principe dat veranderingen in bloedvolume leiden tot veranderingen in de elektrische geleidbaarheid (impedantie) van het been
Pulmonaire angiografie	een röntgenonderzoek van de longbloedvaten, waarbij een contrastmiddel via een catheter in de vena femoralis of vena brachialis wordt gespoten; zo meet men de stroomsnelheid van het bloed en kan de vernauwing van arteriën in beeld worden gebracht; referentietest voor het aantonen van een longembolie
Scintigrafie	een nucleair geneeskundig onderzoek, waarbij men licht radioactief materiaal inspuit in de bloedbaan via de arm
Spiraal CT-scan	een snelle CT-scan waarbij de doorsneden op continue wijze in een spiraalbeweging worden gemaakt; een driedimensionaal beeld van de bloedvaten kan hiermee worden gemaakt
Ventilatie-perfusiescan of V/Q-scan of longscintigrafie	de perfusie wordt beoordeeld aan de hand van isotopen die in de bloedbaan worden ingespoten; wanneer men de ventilatie wil beoordelen, laat men de patiënt een licht radioactief gas inademen

voerd, is goed opgebouwd: goed gedefinieerde in- en exclusiecriteria, een realistische interventie en correct gerapporteerde uitkomstmaten. Daarom is het jammer dat de resultaten niet nauwkeurig worden vermeld: het cumulatieve risico van recidief wordt voorgesteld in een nogal onleesbare grafiek en de resultaten na twee jaar follow-up worden niet expliciet beschreven. Bovendien zijn de subgroepen niet vergelijkbaar. De patiënten met een D-dimeergehalte <250 ng/ml zijn significant jonger en hebben significant minder trombotische risicofactoren (gestegen factor V-Leiden of factor VIII). Men heeft met deze factoren echter in de analyses wel rekening gehouden.

Enkele andere gegevens ontbreken: nergens staat vermeld welke andere medicamenten de patiënten gebruikten of hoe mobiel zij waren. Ten slotte hadden de auteurs hun resultaten kunnen presenteren als 'Number Needed to Observe (NNO)'<sup>3</sup>.

In tegenstelling tot wat men uit de inleiding van het artikel zou kunnen opmaken, wordt in deze studie de optimale duur van een behandeling met anticoagulantia na een eerste spontane veneuze trombo-embolie, niet bestudeerd. We kunnen op basis van deze studie de balans dus niet opmaken van het risico van een recidief veneuze trombo-embolie na het stoppen van de behandeling met anticoa-

gulantia en een bloeding ten gevolge van de anticoagulantia<sup>4</sup>.

#### Vergelijking met andere studies

Meerdere studies hebben getracht om de relevantie te evalueren van systematische screening van stollingsfactoren bij patiënten met een eerste episode van diepe veneuze trombose of longembolie, met als doel de recidiefkans te bepalen voor veneuze trombo-embolie in de twee jaar na het stoppen van een behandeling met anticoagulantia. Ze komen allemaal tot dezelfde conclusie: er zijn geen objectieve argumenten om een dergelijke populatie systematisch te screenen<sup>1</sup>. Echter, geen enkele van deze studies onderzoekt de waarde van bepaling van D-dimeren. Dit is verwonderlijk aangezien zij een globale indicator zijn voor actieve stolling en fibrinolyse. Een andere studie met een vergelijkbare populatie toonde aan dat het risico van een recidief veneuze trombo-embolie duidelijk hoger is bij mannen dan bij vrouwen (RR 3,6; 95% BI 2,3 tot 5,5;  $p < 0,001$ ). Na vijf jaar was het cumulatieve risico bij mannen 30,7% vergeleken met 8,5% bij vrouwen ( $p < 0,001$ ). De groepen waren echter niet vergelijkbaar, de mannen waren significant ouder dan de vrouwen ( $p < 0,001$ ). Bovendien had men in deze studie de D-dimeren niet bepaald<sup>2</sup>.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat patiënten ouder dan achttien jaar, die voor het eerst een spontane veneuze trombo-embolie doormaakten en gedurende drie maanden behandeld werden met een anticoagulant, een laag risico hebben van een recidief wanneer het D-dimeergehalte <250 ng/ml is (gemeten met een ELISA-test drie weken na het stoppen van de anticoagulatie). Om systematische bepaling van D-dimeren bij dergelijke patiënten aan te bevelen dient echter eerst de effectiviteit hiervan te worden geëvalueerd.

## Literatuur

1. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.
2. Kyrle P A, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004;350:2558-63.
3. Monaco J, Newton W. Elevated D-dimer level predicts recurrent VTE. *J Fam Pract* 2004;53:20-3.
4. Lannoy J. Warfarine ter preventie van recidief veneuze trombo-embolie. *Minerva* 2005;4(3):45-7.

## Welke D-dimeertest is de beste om DVT of longembolie uit te sluiten?

Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. A systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.

Duiding: M. Lemiengre, L. Vanhee

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Welk type D-dimeertest kan in vergelijking met een referentietest het beste een diepe veneuze trombose (DVT) of een longembolie uitsluiten bij patiënten bij wie men deze aandoening vermoedt?

### Achtergrond

Ondanks uitgebreid onderzoek blijft de bijdrage van de D-dimeertest in de diagnose van DVT of longembolie onduidelijk. Dit is ten dele te verklaren door het bestaan van verschillende soorten tests met elk hun eigen sensitiviteit en specificiteit. Wat is nu de meest accurate test?

## Methode

### Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten tot januari 2003 in Pubmed (vanaf 1983) en EMBASE (vanaf 1988) naar studies waarin men D-dimeertests gebruikte om DVT of longembolie uit te sluiten. Tevens zocht men in de referentielijsten van alle originele studies en reviews.

### Geselecteerde studies

Elke studie werd door twee auteurs op basis van elf inclusiecriteria geëvalueerd<sup>1,2</sup>. Deze hadden betrekking op studiepopulatie, onderzoeksopzet en uitkomstmeting. Van de 108 studies die in de analyses werden gebruikt, voldeden er 78 aan alle inclusiecriteria (49 met DVT en 31 met longembolie als uitkomst).

### Bestudeerde populatie

Alle studies includeerden patiënten met vermoeden van DVT of longembolie. De prevalentie van DVT was in deze studies gemiddeld 36% (95% BI 20 tot 78) en van longembolie 25% (95% BI 8 tot 62). Daarbij waren ook patiënten met uiteenlopende comorbiditeit (bindweefselziekte, coronair hartlijden, systemische infecties, DVT of longembolie in de voorgeschiedenis). Ook zwangere vrouwen, vrouwen postpartum en postoperatieve of posttraumapatiënten waren opgenomen in de studies.

### Bestudeerde testen

De onderzochte D-dimeertests waren: conventionele ELISA (8 uur), kwantitatieve (cijfer) snelle (35 min.) ELISA, semi-kwantitatieve (kleurintensiteit) snelle ELISA (<10 min.), kwalitatieve (positief versus negatief) snelle ELISA (10 min.), kwantitatieve (cijfer) latex agglutinatietest (7 tot 15 min.), semi-kwantitatieve (mate van klontering) latex agglutinatietest (3 tot 4 min.), volbloed (positief versus negatief) agglutinatietest (2 min.). Als referentietest voor DVT gebruikte men compressie-echografie, venografie, een combinatie van beide of (impedantie) plethysmografie. De referentietests voor longembolie waren pulmonaire angiografie, ventilatie-perfusiescan, een combinatie van beide of impedantie plethysmografie.

### Uitkomstmeting

De uitkomsten waren **sensitiviteit**, **specificiteit**, **positieve en negatieve likelihood ratio** van verschillende D-dimeertests

voor de diagnose van DVT of van longembolie. Men deed drie afzonderlijke analyses. Een eerste analyse gebeurde met de gegevens van 31 studies die voldeden aan alle inclusiecriteria en die twee of meer tests, waarvan één ELISA-test, vergeleken. In een tweede analyse werden de 31 studies van de eerste analyse samengenomen met 47 studies die aan alle inclusiecriteria voldeden, maar waarbij geen vergelijkende ELISA-test werd uitgevoerd (78 studies in totaal). Een sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd met de voorafgaande studies, samen met nog 30 studies die niet voldeden aan alle inclusiecriteria (in totaal 108 studies).

## Resultaten

### Diagnose van DVT

Uit de eerste analyse (20 studies) bleek dat de verschillende ELISA-tests gevoeliger zijn dan de latex- en volbloedtests. De latex- en volbloedtests waren daarentegen specifiekere dan de ELISA-tests. Dit werd bevestigd in de tweede analyse (49 studies). De ELISA en de kwantitatieve snelle ELISA hadden de laagste negatieve likelihood ratio's (*zie tabel*). De positieve likelihood ratio's voor alle D-dimeertests waren niet significant verschillend. De ELISA-, de kwantitatieve snelle ELISA- en de kwalitatieve snelle ELISA-tests hadden de laagste variabiliteit in sensitiviteit.

### Diagnose van longembolie

Uit de eerste analyse (elf studies) bleek dat de conventionele ELISA, de kwantitatieve snelle ELISA en de semi-kwantitatieve snelle ELISA gevoeliger zijn dan de volbloed agglutinatietest. De volbloed agglutinatietest en de kwalitatieve snelle ELISA waren wel specifiekere dan de andere D-dimeertests. Dit werd grotendeels bevestigd in de tweede analyse (31 studies). De conventionele ELISA, kwantitatieve en kwalitatieve snelle ELISA hadden de laagste negatieve likelihood ratio's. De positieve likelihood ratio's voor alle D-dimeertests waren niet significant verschillend. De laagste variabiliteit in sensitiviteit werd gezien voor de ELISA-tests.

### Sensitiviteitsanalyse

Een sensitiviteitsanalyse veranderde de resultaten van de eerste twee analyses niet. Multivariate analyse toonde aan dat de keuze van de referentietest, de populatie en de prevalentie van DVT of longembolie de uitkomst niet beïnvloedden.

Tabel: Sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve likelihood ratio's van de conventionele en de kwantitatieve snelle ELISA-tests voor de diagnose van diepe veneuze trombose en longembolie.

Diepe veneuze trombose				
Eerste analyse (N=20)	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	LH+ (95% BI)	LH- (95% BI)
ELISA	0,96 (0,91-1,00)	0,38 (0,28-0,48)	1,55 (1,32-1,81)	0,12 (0,04-0,33)
Kwantitatieve snelle ELISA	0,96 (0,90-1,00)	0,44 (0,32-0,55)	1,70 (1,39-2,09)	0,09 (0,02-0,41)
Longembolie				
Eerste analyse (N=11)	Specificiteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	LH+ (95% BI)	LH- (95% BI)
ELISA	0,95 (0,85-1,00)	0,44 (0,34-0,54)	1,68 (1,44-1,95)	0,13 (0,03-0,58)
Kwantitatieve snelle ELISA	0,95 (0,83-1,00)	0,39 (0,28-0,51)	1,56 (1,32-1,83)	0,13 (0,02-0,84)

\*De volledige tabellen met p-waarden zijn te raadplegen op de website van Minerva.

**Conclusie van de auteur**

De auteurs concluderen dat de ELISA-tests de beste sensitiviteit en negatieve likelihood ratio's hebben. Om een DVT of longembolie uit te sluiten, is een negatief resultaat van de semi-kwantitatieve ELISA-test even waardevol als een normale ventilatie-perfusiescan of een negatieve compressie-echografie.

**BESPREKING***Ruim spectrum van studies*

Wanneer we de inclusiecriteria bekijken kunnen we vaststellen dat de studies die voor de twee analyses werden gebruikt, voldeden aan alle eisen die gesteld worden aan een diagnostisch experiment. Daarbij is door het samenvoegen van de studies met verschillende tests het spectrum van comorbiditeit en het verschil in leeftijd van de patiënten breed genoeg. Tevens waren de prevalenties van zowel DVT als longembolie uiteenlopend.

*Semi-kwantitatieve ELISA springt eruit*

Wanneer de auteurs kiezen voor de semi-kwantitatieve ELISA-test als goede uitsluiter, dan hebben ze daar goede argumenten voor. De test komt als beste uit de analyse en kan snel worden uitgevoerd. De negatieve likelihood ratio is ongeveer 0,10, hetgeen overeenkomt met een ontkennende kracht van 10. Dit betekent dat de kans op DVT of longembolie na de test ongeveer tien keer kleiner is geworden. Een voorkans van 5% (de kans op DVT bij een patiënt in de huisartspraktijk met een gezwollen enkel<sup>3</sup>) wordt dan ongeveer 0,5%. Men spreekt terecht van een goed argument<sup>4</sup>. Deze verhouding wordt vooral bepaald door het beperkt aantal vals-negatieve testresultaten. Echter, bij patiënten met een hoge voorkans wordt deze groep van vals-negatieven in absolute aantallen te groot om de test nog te kunnen gebruiken. De beste positieve likelihood ratio haalt de drempel van 6 niet. Dit betekent dat een positief testresultaat onvoldoende discrimineert tussen terecht- en vals-positieven<sup>4</sup>. Er schuilt echter een addertje onder het gras: de betrouwbaarheidsintervallen

**Financiering**

Niet vermeld

**Belangenvermenging**

Niet vermeld

(de grenzen waarbinnen de 'werkelijke' waarde ligt) voor de negatieve likelihood ratio's reiken soms tot over de drempel van het zwakke of zelfs indifferente argument. Wanneer deze grenswaarden worden overschreden en het vermogen van de test om te discrimineren tussen vals-negatieven en terecht-negatieven te klein wordt, kan men de bruikbaarheid van de test in vraag stellen. Zeker in geval van een meta-analyse, waar het juist de bedoeling is om door het samenbrengen van gegevens te komen tot een meer betrouwbare puntschatting van een uitkomst.

*Recente studies*

De conclusies van deze meta-analyse worden bevestigd in een recent klinisch experiment<sup>5</sup> en een systematische review<sup>6</sup>. Deze review had dezelfde doelstelling, maar men includeerde enkel studies die bij inclusie de patiënten volgens risico hadden gestratificeerd aan de hand van een gestandaardiseerde test. Voor de pooling hield men enkel de patiënten met een laag risico over. Voor de SimpliRed D-dimeertest (volbloed) kwam men uit op een negatieve likelihood ratio van 0,16 (95% BI 0,27 tot 0,10), ofwel een ontkennende kracht van 6. Voor de zeer sensitieve D-dimeertest (ELISA-varianten) was de negatieve likelihood ratio 0,05 (95% BI 0,14 tot 0,02), ofwel een ontkennende kracht van 20. Dit laatste onderbouwt zeker de keuze van een ELISA-test als meest betrouwbare test. Voor de verschillende experimenten die in deze review werden opgenomen, was de nakans bij laagrisicopatiënten bij een negatief resultaat van de D-dimeertest 0,5%.

**AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK**

Uit deze meta-analyse blijkt dat de semi-kwantitatieve ELISA-test voor de bepaling van D-dimeren bij patiënten met een vermoeden van diepe venueuze trombose of longembolie de beste D-dimeertest is om een DVT of longembolie uit te sluiten: een negatief testresultaat bij een patiënt met een lage voorkans is een voldoende sterk argument om de diagnose uit te sluiten. Wanneer men D-dimeren laat bepalen, is de semi-kwantitatieve ELISA-test dus de beste keuze.

*De redactie*

**Literatuur**

1. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994;271:389-91.
2. Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM. Inleiding in evidence based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2000: 33-46.
3. Lamberts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het Transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1991.
4. Van Puymbroeck H, Boeckx J, Blanckaert F, et al. Klinische logica: van diagnostisch landschap tot diagnose. *Huisarts Nu* 2004;33:201-13.
5. Wells P, Anderson D, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis: randomised controlled trial. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.
6. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004;329:821-30.

## Warfarine ter preventie van recidief veneuze trombo-embolie

1. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al for the PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
2. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al for the ELATE Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.

Duiding: J. Lannoy

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Is een langdurige behandeling met lage intensiteit warfarine (INR 1,5 tot 2) een veilige en doeltreffende methode om bij patiënten met idiopathische veneuze trombo-embolie het risico van een recidief te reduceren?

#### Achtergrond

De standaardtherapie voor veneuze trombo-embolie (VTE) bestaat uit een drie tot twaalf maanden durende behandeling met warfarine, waarbij de dosis wordt getitreerd om een INR tussen 2 en 3 te bekomen. Door deze therapie verder te zetten kan het aantal recidieven worden verminderd, echter wel met een belangrijke toename van het risico van majeure bloedingen. De doeltreffendheid en veiligheid van een langdurige behandeling met een warfarinebehandeling met lage intensiteit (INR tussen 1,5 en 2) wordt in de PREVENT-studie vergeleken met placebo en in de ELATE-studie met conventionele warfarinetherapie (INR tussen 2 en 3).

#### Bestudeerde populatie

Patiënten die reeds drie maanden conventionele warfarinetherapie kregen omwille van een gedocumenteerde idiopathische veneuze trombo-embolie kwamen in aanmerking. Risicofactoren voor veneuze trombo-embolie mochten niet aanwezig zijn. Andere uitsluitingscriteria waren: gastro-

intestinale bloedingen, hemorragisch CVA, beperkte levensverwachting, behandeling met anti-aggregantia en anticoagulantia, lupus anticoagulans- en antifosfolipiden-antilichamen. In *tabel 1* zijn de belangrijkste basiskarakteristieken van de PREVENT- en de ELATE-studie vermeld.

#### Onderzoekopzet

In de PREVENT-studie werden de patiënten verdeeld in een interventiegroep (n=255) die warfarine kreeg met een lage intensiteit van anticoagulatie (streefwaarde van INR tussen 1,5 en 2,0) en een placebogroep (n=235). In de ELATE-studie kreeg een groep (n=369) warfarine met een lage intensiteit en een andere groep (n=369) een conventionele warfarinebehandeling (streefwaarde van INR tussen 2,0 en 3,0). De INR-waarden werden dubbelblind opgevolgd en zo nodig aangepast.

#### Uitkomstmeting

Voor beide studies was het primaire eindpunt een recidief van een diepe veneuze trombose of een longembolie, bevestigd met objectief diagnostisch onderzoek. Daarnaast vergeleek men het aantal majeure bloedingen, gedefinieerd als bloedingen die aanleiding gaven tot hospitalisatie of bloedtransfusie, het aantal mineure bloedingen en de totale mortaliteit. De analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Tabel 1: Basiskarakteristieken van de onderzoekspopulatie in de PREVENT-studie en de ELATE-studie.

	PREVENT n=508	ELATE n=738
Leeftijd	53 (46-65)* jaar	57±16 jaar† (35% >65 jaar)
Percentage vrouwen	47%	45%
BMI	30 (26,5-34)*	
≥2 episodes van VTE	37 tot 40%	69%
Duur warfarinetherapie (INR 2-3) voor inclusie	6,4 (5,7-9,0)* en 6,7 (5,9 tot 10,8)* mnd	12,2 mnd

\* mediaan en interkwartiele range; † gemiddelde ± SD; VTE: veneuze trombo-embolie

#### Resultaten

De duur van de follow-up was 2,1 jaren in de PREVENT-studie en 2,4 jaren in de ELATE-studie. In de PREVENT-studie was de mediane INR 1,0 (interkwartiele range 1,0-1,1) in de placebogroep en 1,7 (interkwartiele range 1,4-2,0) in de interventiegroep. In de ELATE-studie varieerde de gemiddelde INR van 1,8 in de lage intensiteit warfarine-arm tot 2,4 in de conventionele warfarine-arm.

In de PREVENT-studie verlieten 56 patiënten uit de placebogroep en 64 uit de interventiegroep voortijdig de studie. In

de ELATE-studie waren dit er 84 uit de lage intensiteit warfarine-arm en 56 uit de conventioneel gedoseerde warfarine-arm. *Tabel 2* toont de belangrijkste uitkomsten van de PREVENT-studie en *tabel 3* die van de ELATE-studie.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs van de PREVENT-studie besluiten dat een langetermijnbehandeling met warfarine met lage intensiteit (INR tussen 1,5 en 2) werkzaam is in de preventie van een recidief veneuze trombo-embolie.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat wanneer men een diepe veneuze trombose vermoedt bij patiënten die op basis van een klinische score een lage voorkans op DVT (5%) hebben, een negatieve D-dimeertest een goede uitsluiting is. Bij patiënten met een hoge voorkans (>15%) is in eerste instantie compressie-echografie van de onderste ledematen aangewezen. Indien bij deze patiënten zowel compressie-echografie als de D-dimeertest negatief zijn, kan een diepe veneuze trombose worden uitgesloten.

De redactie

### Literatuur

1. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
2. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
3. Lamberts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het Transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1991.
4. Van Puymbroeck H, De Wachter J, Blanckaert F, et al. Klinische logica: van aanmeldingsklacht tot diagnostisch landschap. *Huisarts Nu* 2004;33:123-30.
5. Van Puymbroeck H, Boeckx J, Blanckaert F, et al. Klinische logica: van diagnostisch landschap tot diagnose. *Huisarts Nu* 2004;33:201-14.

## Wat is de beste strategie om longembolie uit te sluiten?

Kruij M, Leclercq M, van der Heul C et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.

Duiding: P. Chevalier

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de beste diagnostische strategie om een longembolie uit te sluiten?

### Achtergrond

Hoewel de incidentie van longembolie in de huisartspraktijk laag is (0,5 per 1 000 patiënten per jaar<sup>1</sup>), gaat deze aandoening gepaard met een hoge mortaliteit (26%) en een belangrijke morbiditeit (26% recidiverende embolieën) wanneer geen anticoagulantia worden toegediend. De diagnose van longembolie mag niet alleen op klinische gegevens worden gebaseerd, aangezien deze niet specifiek zijn. Pulmonaire angiografie wordt nog altijd beschouwd als referentietest ('gouden standaard'). Maar dit onderzoek is moeilijk uitvoerbaar en duur. Daarom zijn verschillende strategieën ontwikkeld, die meerdere invasieve en niet-invasieve technieken in opeenvolgende stappen associëren: pulmonaire angiografie, pulmonaire angiografie met CT-scan, pulmonaire ventilatie-perfusiescan, radiografie van de thorax, thoracale CT-scan, spiraal CT-scan (met intraveneuze inspuiting van contrastmiddel, de zogenaamde 'angioscan'), echografie (ultrasonografie + Doppler) van de onderste ledematen, flebografie, flebografie met spiraal CT-scan, bepaling van D-dimeren, NMR, impedantie-plethysmografie, bepaling van de arteriële bloedgaswaarden en elektrocadiogram.

### Methode

#### Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in de databanken van Medline (1966 tot februari 2003), EMBASE en DARE (Cochrane Library) naar Engelstalige studies.

### Geselecteerde studies

Zij selecteerden de studies die beantwoordden aan de volgende criteria: prospectieve studies waarbij de patiënten opeenvolgend werden geïncludeerd, met een vooraf gedefinieerde diagnostische strategie, behandeling met anticoagulantia die werd gestopt na uitsluiten van een longembolie, een gedetailleerde beschrijving van de follow-up, een follow-up van ten minste drie maanden met minder dan 10% studie-uitval en een gedetailleerde beschrijving van het diagnostisch beleidsplan bij patiënten met recidiverende symptomen van veneuze trombo-embolie. Van de 77 geïdentificeerde studies voldeden er 25 aan de selectiecriteria.

### Bestudeerde populatie

Meer dan 7 000 geïncludeerde patiënten in de negentien geselecteerde studies werden verzorgd in een ziekenhuis, sommigen in een (tertiair) referentieziekenhuis of een gespecialiseerde dienst voor de behandeling van trombo-embolie. Enkele studies waren multicenterstudies. De meeste patiënten waren vóór verwijzing niet gehospitaliseerd. Karakteristieken van deze geïncludeerde patiënten zijn niet vermeld.

### Uitkomstmeting

De accurateheid van de verschillende diagnostische strategieën werd geëvalueerd aan de hand van het aantal trombo-embolische gevallen (diepe veneuze trombose of longembolie) die zich voordeden tijdens een periode van ten minste drie maanden zonder anticoagulerende behandeling bij patiënten bij wie eerder op basis van een negatieve test een longembolie was uitgesloten. De studies werden ingedeeld in drie diagnostische strategieën: strategieën waarbij alle

verwezen patiënten werden getest, strategieën waarbij patiënten werden getest na een eerste diagnostische ronde en strategieën waarbij men na twee voorafgaande diagnostische ronden testte.

## Resultaten

Analyse van negentien studies (4 111 patiënten) toont aan dat bij *alle verwezen patiënten* goede uitsluitende strategieën zijn: pulmonaire angiografie (fout-negatief bij 0,8%; bovengrens van 95% BI 2,1), longperfusie scintigrafie (fout-negatief bij 0,9%; bovengrens van 95% BI 2,3), de combinatie van longperfusie scintigrafie en onderzoek (compressie-echografie of impedantie plethysmografie) van de onderste ledematen (fout-negatief bij 0,6% indien beide onderzoeken normaal zijn; bovengrens van 95% BI 1,2) of een strategie waarbij tevens D-dimeren worden bepaald (fout-negatief bij 0,0%; bovengrens van 95% BI 1,8)

Voor de diagnostische strategieën *na een eerste diagnostische stap* (abnormale of niet-conclusieve longscintigrafie, matige of matige tot hoge klinische voorkans; 3 374 patiënten) geven de beste resultaten: pulmonaire angiografie (fout-negatief bij 1,3%; bovengrens van 95% BI 2,8) en herhaaldelijk gedurende tien dagen onderzoeken van de onderste

ledematen met impedantie plethysmografie (fout-negatief bij 1,7%, bovengrens van 95% BI 2,8) of met compressie-echografie (fout-negatief bij 0,5%; bovengrens 95% BI 1,3). Voor de strategieën *na twee voorafgaande diagnostische stappen* (685 patiënten) is het de combinatie van een compressie-echografie en een pulmonaire angiografie die het meest accuraat is (fout-negatief bij 0,8%; bovengrens van 95% BI van 4,2) bij patiënten met verhoogde D-dimeren, een normale longscintigrafie en een matige tot hoge klinische voorkans.

## Conclusie van de auteur

De auteurs besluiten dat in een eerste stap een normale longperfusie scintigrafie of een associatie van normale D-dimeren en lage klinische voorkans belangrijk zijn. Na een eerste diagnostisch onderzoek zijn in een tweede stap pulmonaire angiografie en longscintigrafie betrouwbare diagnostische tests.

## Financiering

Niet vermeld

## Belangenvermenging

Niet aangegeven

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

In deze systematische review wordt in drie verschillende databanken gezocht, maar men beperkte zich tot publicaties in het Engels. De geïncludeerde studies onderzoeken verschillende diagnostische strategieën met verschillende opeenvolgende stappen. Vergelijkingen zijn dus moeilijk, temeer omdat deze systematische review geen nauwkeurige beschrijving geeft van de patiënten die in de verschillende studies werden geïncludeerd: het uitgangsrisko (voorkans) van trombo-embolie wordt zelden gerapporteerd. De auteurs vermelden wel dat de algemene prevalentie van longembolie in de verschillende studies vergelijkbaar is (op enkele uitzonderingen na). Het gekozen criterium voor nauwkeurigheid van een test (gevallen van bevestigde trombo-embolie, DVT of longembolie in de drie maanden follow-up) is klinisch relevant, vooral omdat de aandoening 'trombo-embolie' in zijn geheel moet worden beschouwd en niet mag worden beperkt tot enkel 'longembolie'. Een systematische vergelijking met de gouden standaard voor het uitsluiten van een longembolie (klassieke pulmonaire angiografie) lijkt omwille van haalbaarheid en veiligheid onmogelijk. Anderzijds kan op deze manier het klinische probleem niet als een geheel (veneuze trombo-embolie) worden geëvalueerd.

Deze review includeert studies die gepubliceerd zijn tussen 1983 en 2002, dus met de methodologische kwaliteit en analysetechnieken die ten tijde van het onderzoek gangbaar waren. De verschillen tussen de gebruikte D-dimeertests, de specificiteit en negatieve voorspellende waarde<sup>2</sup>, worden niet afzonderlijk besproken. De verbeteringen in de techniek van de spiraal CT-scan ('multislice') wordt evenmin in rekening gebracht. Geen enkele geïncludeerde studie heeft twee strategieën rechtstreeks vergeleken.

### Keuze van de diagnostische strategie

De auteurs kiezen in hun bespreking voor de strategieën met een faalpercentage (fout-negatieven) van minder dan 3% (bovengrens van het 95% BI). Het gaat dus om methoden om een longembolie uit te sluiten. In eerste instantie komen hiervoor in aanmerking: een normale pulmonaire angiografie, een normale longperfusie scintigrafie, een normale longperfusie scintigrafie gecombineerd met normale resultaten bij onderzoek van de onderste ledematen, een normale D-dimeertest, een normale D-dimeertest met een lage klinische voorkans. In de studie van Ferreti komt men tot een minder gunstig resultaat voor een normaal echo-Doppleronderzoek gecombineerd met een normale spiraal CT-scan bij patiënten met een klein tot matig risico (faalpercentage van 5,5 met bovengrens van 95% BI 11,6)<sup>3</sup>. Dit verschil is zeer waarschijnlijk te wijten aan de geringere betrouwbaarheid van een geïsoleerd echo-Doppleronderzoek in vergelijking met een herhaling van dit onderzoek. De betrouwbaarheid van dit onderzoek is eveneens afhankelijk van de uitvoerder. In een recentere studie bleek een geïsoleerd duplexonderzoek (met kleuren-Doppler) van de beide onderste ledematen effectiever te zijn om een DVT uit te sluiten<sup>4</sup>: in de drie maanden opvolging na een negatief onderzoek, ontwikkelden drie van de 375 patiënten een symptomatische diepe veneuze trombose (0,80%; 95% BI 0,16 tot 2,33). Dit onderzoek werd echter uitgevoerd in een tertiair ziekenhuis door geroutineerde onderzoekers en geïnterpreteerd door vasculaire chirurgen. Daarnaast is de studie van Ferreti ook ouder (destijds beschikte men over minder performante CT-scan). Een recentere studie geeft betere resultaten van de one-slice spiraal CT-scan<sup>5</sup>: in geval van een negatief (n=248; 48,6%) of onduidelijk resultaat (n=8; 1,6%), hebben herhaalde echografische onderzoeken



twee gevallen van trombo-embolie (twee onmiddellijk en geen na vier en zeven dagen) aangetoond, en een trombo-embolie werd opgemerkt bij 0,4% (95% BI 0 tot 2,2) van deze patiënten in de drie maanden follow-up.

Opvallend is een minder goed resultaat van de combinatie van een longperfusie scintigrafie met een lage klinische voorkans of normale D-dimeertest met lage klinische voorkans (bovengrens van 95% BI respectievelijk 7,4 en 6,7). Over de veiligheid van de verschillende strategieën in termen van iatrogene schade wordt niets vermeld.

Het juryrapport van de consensusvergadering van het RIZIV neemt geen duidelijke positie in over de keuze van de strategie <sup>6</sup>. Zij stellen voor om, in eerste instantie ofwel D-dimeren te bepalen, ofwel een longscintigrafie, ofwel een spiraal CT-scan uit te voeren. Ramzi et al. houden zich bij een guideline van het 'Institute for Clinical Systems Improvement' (Verenigd Koninkrijk) die ofwel een angioscan, ofwel een longperfusie scintigrafie als eerste keuze voorstelt <sup>7</sup>. De auteurs van de hier besproken systematische review besluiten tevens dat de keuze niet enkel moet afhangen van de nauwkeurigheid van het onderzoek, maar ook

van de lokale toegankelijkheid ervan en van de ervaring van de uitvoerders.

#### Voor de huisartspraktijk

De rol van de huisarts in het beleid bij longembolie is beperkt, maar essentieel, vooral bij de eerste diagnostische oriëntatie. De voorkans van een longembolie bepalen is de eerste stap. De criteria van Wells zijn hiervoor nuttig <sup>6</sup>. In geval van een lage voorkans kan een bepaling van de D-dimeren het vervolg van de diagnostische strategie sturen. In geval van een normale D-dimeertest kan volgens deze review en ook andere auteurs gestopt worden met verdere diagnostiek <sup>8,9</sup>. In geval van gestegen D-dimeren moet men een ander onderzoek uitvoeren, evenals bij patiënten met een matige tot hoge voorkans. De behandelende arts zal zijn patiënt verwijzen naar de ziekenhuisdienst die beschikt over de mogelijkheid om onmiddellijk, hetzij een longperfusie scintigrafie, hetzij een pulmonaire angiografie en eventuele andere onderzoeken in functie van dit eerste onderzoek uit te voeren. De waarde van de 'angioscan' moet nog worden aangetoond aan de hand van dezelfde criteria als in deze review.

### AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze systematische review toont de waarde van verschillende onderzoeken als eerste stap in de diagnostiek van longembolie: pulmonaire angiografie, longperfusie scintigrafie en D-dimeertest. De nauwkeurigheid van de angioscan moet nog worden aangetoond. In de praktijk blijft de bepaling van het risico van longembolie de eerste stap. In geval van laag risico is bepaling van de D-dimeren het eerste onderzoek. Indien de D-dimeertest normaal is, is verder onderzoek overbodig. Indien de D-dimeren verhoogd zijn, is een verdere oppuntstelling noodzakelijk, evenals bij patiënten met een matig tot hoog risico. In dit geval is een longperfusie scintigrafie het meest toegankelijke accurate onderzoek.

*De redactie*

### Literatuur

1. Bartholomeeusens S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Leuven: Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.
2. Michiels J, Schroyens W, De Maeseneer M. Niet-invasieve diagnostiek van diepe-veneuze trombose met de combinatie van een snelle D-dimeertest, klinische score en echografie. Teksten van experts. Consensusvergadering RIZIV, 5 november 2002. Brussel: RIZIV, 2002.
3. Ferretti G, Bosson J, Buffaz P, 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;205:435-8.
4. Stevens S, Elliott G, Chan K, et al. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004;140:985-91.
5. Van Stijnen M, De Monyé W, Schierek J, et al. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003;138:307-14.
6. Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen. Juryrapport. Consensusvergadering RIZIV, 5 november 2002. Brussel: RIZIV, 2002. <http://inami.fgov.be/drug/nl/pharmanet/consensus/2002-11-05/pdf/lv-nl.pdf>
7. Ramzi D, Leeper K. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2004;69:2829-36.
8. Douketis J. A negative D-Dimer result and low risk clinical status effectively ruled out DVT in symptomatic patients. *EBM* 2000;5(3):92. Comment on: Ashwandan M, Labs KH, Jeanneret C, et al. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1999;30:929-35.
9. Lemiengre M, Vanhee L. Welke D-dimeertest is de beste om DVT of longembolie uit te sluiten? *Minerva* 2005;(4)3:42-4.

## Inschatten van recidiefkans voor veneuze trombo-embolie met D-dimeren

Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-Dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071-4.

Duiding: M. De Jonghe, M. Roland

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Kan het D-dimeergehalte de recidiefkans voor veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose of longembolie) voorspellen bij volwassenen na een eerste veneuze trombo-embolie?

#### Achtergrond

De optimale duur van een behandeling met anticoagulantia bij een patiënt die voor het eerst een trombo-embolie doormaakt, is niet bekend. Het komt erop aan om het risico van een bloeding ten gevolge van de anticoagulantia af te wegen tegen een recidief veneuze trombo-embolie na het stoppen van de behandeling. D-dimeren zijn een globale indicator voor actieve bloedstolling en fibrinolyse. Het lijkt dus logisch om deze te gebruiken als objectieve parameter bij het inschatten van het recidief risico van een veneuze trombo-embolie.

#### Bestudeerde populatie

Deze studie includeert 610 patiënten, ouder dan achttien jaar, die gedurende ten minste drie maanden behandeld werden met orale anticoagulantia na een eerste episode van een veneuze trombo-embolie. De exclusiecriteria waren: voorgeschiedenis van meer dan één episode van veneuze trombo-embolie, chirurgie of trauma of zwangerschap binnen de drie maanden vóór de veneuze trombo-embolie, deficiëntie van een natuurlijk anti-anticoagulans (proteïne C of S), aanwezigheid van lupusanticoagulans, kanker en langdurige anticoagulerende behandeling.

#### Onderzoeksopzet

Deze prospectieve cohortstudie werd uitgevoerd in een Weens ziekenhuis tussen juli 1992 en oktober 2002. Op het moment dat de behandeling met orale anticoagulatie werd stopgezet, werden de patiënten in de studie opgenomen. De D-dimeren werden na drie weken gemeten met een ELISA-test. Gedurende het eerste jaar werden de patiënten om de drie maanden gevolgd en daarna om de zes maanden.

#### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een recidief symptomatische diepe veneuze trombose of symptomatische longembolie, bevestigd door middel van flebografie, echo-Doppler (duplex), ventilatie-perfusiescan en/of spiraal CT-scan.

#### Resultaten

Tijdens de opvolgperiode vielen 175 van de 610 patiënten uit de studie wegens diagnose kanker, zwangerschap, nood aan anticoagulantia of omdat ze uit het zicht verdwenen waren (n=37). De gemiddelde opvolgduur van de resterende patiënten was 38 maanden. Een diepe veneuze trombose werd vastgesteld bij 54 en een longembolie bij 25 patiënten (13% van de bestudeerde populatie). Bij het begin van de opvolgperiode vertoonden zij een significant hoger D-dimeergehalte dan de andere patiënten (553 vs 447 ng/ml; p=0,01). De resultaten werden vervolgens geanalyseerd voor verschillende subgroepen van D-dimeerwaarden, waarvan de grenzen arbitrair waren gekozen (zie tabel). Het cumulatieve risico van een recidief na twee jaar is 3,7% (95% BI 0,9 tot 6,5) voor patiënten met een D-dimeergehalte <250 ng/ml, vergeleken met 11,5% (95% BI 8,0 tot 15,0) voor patiënten met een D-dimeergehalte ≥250 ng/ml (p=0,001).

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten ouder dan achttien jaar met een eerste spontane veneuze trombo-embolie (DVT of longembolie) en een D-dimeergehalte <250 ng/ml na het stoppen van minstens drie maanden behandeling met anticoagulantia, een laag risico hebben van een recidief veneuze trombo-embolie.

#### Financiering

'Jubiläumsfonds' van de Oesterreichische Nationalbank

#### Belangenvermenging

Niet vermeld

Tabel: Relatief risico van een recidief trombo-embolie voor verschillende D-dimeerwaarden bij aanvang van de studie.

	<250 ng/ml	250-499 ng/ml	500-749 ng/ml	≥750 ng/ml
Aantal patiënten	209	254	77	70
Aantal recidieven	16	39	11	13
RR (95% BI)	0,3 (0,1-0,6)	0,6 (0,3-1,2)	0,6 (0,3-1,4)	1,0

### BESPREKING

#### Methodologische bedenkingen

Het risico van een recidief veneuze trombo-embolie is 5 tot 10%<sup>1,2</sup>. Het identificeren van patiënten met een hoger risi-

co met behulp van een objectieve biologische marker die het beleid van de arts kan oriënteren, is relevant voor de praktijk. Deze studie, die volledig in het ziekenhuis is uitge-

voerd, is goed opgebouwd: goed gedefinieerde in- en exclusiecriteria, een realistische interventie en correct gerapporteerde uitkomstmaten. Daarom is het jammer dat de resultaten niet nauwkeurig worden vermeld: het cumulatieve risico van recidief wordt voorgesteld in een nogal onleesbare grafiek en de resultaten na twee jaar follow-up worden niet expliciet beschreven. Bovendien zijn de subgroepen niet vergelijkbaar. De patiënten met een D-dimeergehalte <250 ng/ml zijn significant jonger en hebben significant minder trombotische risicofactoren (gestegen factor V-Leiden of factor VIII). Men heeft met deze factoren echter in de analyses wel rekening gehouden.

Enkele andere gegevens ontbreken: nergens staat vermeld welke andere medicamenten de patiënten gebruikten of hoe mobiel zij waren. Ten slotte hadden de auteurs hun resultaten kunnen presenteren als 'Number Needed to Observe (NNO)'<sup>3</sup>.

In tegenstelling tot wat men uit de inleiding van het artikel zou kunnen opmaken, wordt in deze studie de optimale duur van een behandeling met anticoagulantia na een eerste spontane veneuze trombo-embolie, niet bestudeerd. We kunnen op basis van deze studie de balans dus niet opmaken van het risico van een recidief veneuze trombo-embolie na het stoppen van de behandeling met anticoa-

gulantia en een bloeding ten gevolge van de anticoagulantia<sup>4</sup>.

#### Vergelijking met andere studies

Meerdere studies hebben getracht om de relevantie te evalueren van systematische screening van stollingsfactoren bij patiënten met een eerste episode van diepe veneuze trombose of longembolie, met als doel de recidiefkans te bepalen voor veneuze trombo-embolie in de twee jaar na het stoppen van een behandeling met anticoagulantia. Ze komen allemaal tot dezelfde conclusie: er zijn geen objectieve argumenten om een dergelijke populatie systematisch te screenen<sup>1</sup>. Echter, geen enkele van deze studies onderzoekt de waarde van bepaling van D-dimeren. Dit is verwonderlijk aangezien zij een globale indicator zijn voor actieve stolling en fibrinolyse. Een andere studie met een vergelijkbare populatie toonde aan dat het risico van een recidief veneuze trombo-embolie duidelijk hoger is bij mannen dan bij vrouwen (RR 3,6; 95% BI 2,3 tot 5,5;  $p < 0,001$ ). Na vijf jaar was het cumulatieve risico bij mannen 30,7% vergeleken met 8,5% bij vrouwen ( $p < 0,001$ ). De groepen waren echter niet vergelijkbaar, de mannen waren significant ouder dan de vrouwen ( $p < 0,001$ ). Bovendien had men in deze studie de D-dimeren niet bepaald<sup>2</sup>.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat patiënten ouder dan achttien jaar, die voor het eerst een spontane veneuze trombo-embolie doormaakten en gedurende drie maanden behandeld werden met een anticoagulant, een laag risico hebben van een recidief wanneer het D-dimeergehalte <250 ng/ml is (gemeten met een ELISA-test drie weken na het stoppen van de anticoagulatie). Om systematische bepaling van D-dimeren bij dergelijke patiënten aan te bevelen dient echter eerst de effectiviteit hiervan te worden geëvalueerd.

## Literatuur

1. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.
2. Kyrle P A, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004;350:2558-63.
3. Monaco J, Newton W. Elevated D-dimer level predicts recurrent VTE. *J Fam Pract* 2004;53:20-3.
4. Lannoy J. Warfarine ter preventie van recidief veneuze trombo-embolie. *Minerva* 2005;4(3):45-7.

## Welke D-dimeertest is de beste om DVT of longembolie uit te sluiten?

Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. A systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.

Duiding: M. Lemiengre, L. Vanhee

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Welk type D-dimeertest kan in vergelijking met een referentietest het beste een diepe veneuze trombose (DVT) of een longembolie uitsluiten bij patiënten bij wie men deze aandoening vermoedt?

### Achtergrond

Ondanks uitgebreid onderzoek blijft de bijdrage van de D-dimeertest in de diagnose van DVT of longembolie onduidelijk. Dit is ten dele te verklaren door het bestaan van verschillende soorten tests met elk hun eigen sensitiviteit en specificiteit. Wat is nu de meest accurate test?

## De waarde van D-dimeertest bij vermoeden van DVT

Wells P, Anderson D, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis: randomised controlled trial. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.

Duiding: M. Lemiengre, L. Vanhee

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Kan een negatieve D-dimeertest bij ambulante patiënten met een klinisch vermoeden van diepe veneuze trombose (DVT) op een accurate en veilige manier DVT uitsluiten en het gebruik van compressie-echografie reduceren?

#### Achtergrond

Een accurate diagnose van diepe veneuze trombose (DVT) minimaliseert trombo-embolische complicaties en voorkomt dat niet-zieke patiënten worden blootgesteld aan de risico's van een anticoagulerende behandeling. Verschillende studies toonden aan dat de voorspellende waarde van een negatieve D-dimeertest hoog is en dat het een gevoelige, maar niet-specifieke marker is van een DVT. De waarde en veiligheid van een negatieve D-dimeertest om een DVT uit te sluiten, werden echter nog niet onderzocht in een gerandomiseerd onderzoek.

#### Bestudeerde populatie

Uit vijf Canadese academische centra rekruteerde men 1 285 ambulante patiënten met vermoeden van diepe veneuze trombose. Patiënten met vermoeden van een longembolie, met een beperkte levensverwachting of patiënten die reeds behandeld werden met orale anticoagulantia of heparine, werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 1 096 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 58,5 jaar geïnccludeerd, van wie 58% vrouwen; 18% had een voorgeschiedenis van DVT, 9% had kanker en 14% had heelkunde ondergaan of was geïmmobiliseerd.

#### Onderzoeksoepzet

Voor randomisatie werden de patiënten volgens een klinische scorelijst (zie tabel) ingedeeld in een subgroep waar DVT weinig waarschijnlijk was (lage voorkans=score <2; n=601) en een subgroep waar DVT waarschijnlijk was (hoge voorkans=score ≥2; n=495). Alle patiënten, zowel in

de groep met lage als in de groep met hoge voorkans, werden vervolgens gerandomiseerd in een controlegroep die enkel compressie-echografie (in totaal 530 patiënten) onderging en een D-dimeergroep waarin eerst een D-dimeertest (in totaal 566 patiënten) werd uitgevoerd.

#### Patiënten met lage voorkans

Bij 317 van de 601 patiënten met een lage voorkans werd een D-dimeertest gedaan. Bij een negatieve test werd een DVT meteen uitgesloten (218 patiënten). Een positieve test werd gevolgd door een compressie-echografie en DVT werd uitgesloten wanneer deze negatief was (85 patiënten). Patiënten in de controlegroep (n=284) ondergingen alleen een compressie-echografie.

#### Patiënten met hoge voorkans

Bij 249 van de 495 patiënten met een hoge voorkans werd naast de D-dimeertest ook compressie-echografie uitgevoerd. Bij een positieve D-dimeertest en een positieve echografie werd de diagnose DVT bevestigd (68 patiënten). Bij negatieve echografie en negatieve D-dimeertest werd DVT uitgesloten (81 patiënten). Bij negatieve echografie en positieve D-dimeertest werd de echografie na een week herhaald (100 patiënten). Patiënten in de controlegroep (n=246) ondergingen alleen compressie-echografie. Patiënten met DVT werden behandeld met een conventionele anticoagulerende behandeling. Aan de patiënten bij wie een DVT was uitgesloten, werd gevraagd om het onderzoekscentrum te verwittigen bij symptomen. De follow-up liep over drie maanden.

#### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de ontwikkeling van een proximale diepe veneuze trombose of een longembolie binnen drie maanden na uitsluiting van een diepe veneuze trombose.

Tabel: Klinische scorelijst voor het inschatten van de voorkans van diepe veneuze trombose<sup>1</sup>.

Gegevens uit anamnese of klinisch onderzoek	Score
Maligniteit	1
Immobilisatie OL	1
Recente bedrust of grote operatie in de voorbije 12 weken	1
Gelocaliseerde pijn in het verloop van het diepe veneuze systeem	1
Gezwellen been	1
Kuitzwelling (li-re verschil > 3 cm, gemeten 10 cm onder tuberositas)	1
Pittingoedeem	1
Collaterale oppervlakkige venen	1
Voorgeschiedenis van DVT	1
Een alternatieve diagnose is even waarschijnlijk	-2
<b>DVT waarschijnlijk (hoge voorkans)</b>	<b>≥2</b>
<b>DVT onwaarschijnlijk (lage voorkans)</b>	<b>&lt;2</b>

## Resultaten

De prevalentie van diepe veneuze trombose of long-embolie in de totale populatie was 15,7%: 16% in de controlegroep versus 15,5% in de D-dimeergroep en 27,9% (95% BI 23,9 tot 31,8) in de groep met hoge voorkans versus 5,5% (95% BI 3,8 tot 7,6%) in de groep met lage voorkans. Bij de 920 patiënten bij wie initieel een DVT was uitgesloten, traden acht veneuze trombo-embolieën op (6/443 patiënten in de controlegroep=1,4%; 95% BI 0,5 tot 2,9 en 2/477 patiënten in de D-dimeergroep=0,4%; 95% BI 0,05 tot 1,5). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee diagnostische strategieën ( $p=0,16$ ). Voor de D-dimeertest berekende men voor de gehele populatie een **negatieve voorspellende waarde** van 96,1% (95% BI 93,3 tot 98). In de groep met lage voorkans was de negatieve voorspellende waarde 99,1% (95% BI 96,7 tot 99,9) en in de groep met hoge voorkans 89% (95% BI 80,7

tot 94,6). Het aantal compressie-echografieën daalde van gemiddeld 1,46 onderzoeken per patiënt in de controlegroep tot gemiddeld 0,78 onderzoeken per patiënt in de testgroep ( $p=0,008$ ).

## Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met klinisch vermoeden van diepe veneuze trombose met een lage voorkans en een negatieve D-dimeertest een DVT uitgesloten kan worden. Men kan bij dergelijke patiënten compressie-echografie zonder risico achterwege laten.

## Financiering

'Heart and Stroke Foundation of Ontario' en 'Heart and Stroke Foundation of Nova Scotia' (Canada)

## Belangenvermenging

De eerste auteur ontving honoraria van Agen Biomedical.

## BESPREKING

### Sterke studie

Diepe veneuze trombose blijft een diagnostische uitdaging. Er zijn echter zeer weinig goede epidemiologische gegevens over deze aandoening. Een Scandinavische prospectieve studie vermeldt een jaarincidentie van 1,6 tot 1,8 per 1 000 personen<sup>2</sup>. Wells rapporteert een **cumulatieve incidentie** over een gehele levensduur van 2 tot 5%.

Het boeiende aan deze studie is dat het geen klassieke observationele studie is die de waarde bepaalt van een diagnostische test (nieuwe test versus standaardtest), maar dat het gaat om een klinisch experiment dat twee diagnostische procedures met elkaar vergelijkt. Deze studie is een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van hoge kwaliteit. Er is 'concealment of allocation', enkel patiënten met 'informed consent' werden opgenomen en er was blinding van de personen die verantwoordelijk waren voor de compressie-echografie, van de technici die de D-dimeertest uitvoerden en van de artsen die de uitkomst vastlegden. Alle diagnostische procedures zijn uitgebreid beschreven. Slechts 1% van de geïncludeerde patiënten (vier in de testgroep en tien in de controlegroep) ging verloren over de studieperiode van drie maanden. De omvang van de studiepopulatie was berekend (met power van 80%) op een toename van <0,8% van het aantal trombo-embolische incidenten in de D-dimeergroep. Aangezien er geen toename was van het aantal trombo-embolische incidenten in de experimentele groep, wel integendeel, mag men aannemen dat de twee diagnostische strategieën gelijkwaardig zijn wat hun veiligheid betreft.

### Betekenis voor de praktijk

Het gaat hier om ambulante patiënten. Zijn deze vergelijkbaar met de patiënten die door de huisarts worden gezien? Het Nederlandse Transitieproject toonde aan dat van alle patiënten met de aanmeldingsklacht 'enkeloedeem' uiteindelijk 5% een DVT heeft<sup>3</sup>. De negatieve voorspellende waarde van de D-dimeertest is zeker correct voor deze

groep. We weten echter dat deze waarde zal dalen wanneer de voorkans toeneemt. Wanneer we dit toepassen op de twee groepen van deze studie, dan komen we uit op een negatieve voorspellende waarde van 94% voor de groep met een hoge voorkans (van 28%) en 99% voor de groep met een lage voorkans (van 5%).

Wat is de betekenis van dit onderzoek voor de klinische praktijk? Diagnostische interventies hebben als doel een bepaalde diagnose meer of minder waarschijnlijk te maken tot een bepaalde drempel wordt bereikt, waarbij ofwel de vermoedelijke ziekte kan worden uitgesloten, ofwel een bepaalde therapeutische actie moet worden ondernomen. Een goede aantoner is een test met een hoge **specificiteit** die positief is, een goede uitsluiter is een test met een hoge **gevoeligheid** die negatief is. Voor het aantonen of uitsluiten van DVT was compressie-echografie diagnostisch een flinke winst. Met een gevoeligheid van 98% en een specificiteit van 99% is het zelfs een modeltest (**aantonende kracht 98, ontkennde kracht 49**). Het nadeel is echter dat de test arbeidsintensief en tijdrovend is en men de patiënt moet verwijzen naar een diagnostisch centrum. Wat kan nu de bijdrage van de D-dimeertest zijn voor de diagnose van DVT? Een bloedafname blijft technisch eenvoudig, maar de kwaliteit van de D-dimeertest kan niet tippen aan deze van de compressie-echografie. De aantonende kracht is 3,5 (zwak) en de ontkennde kracht is 6,1 (goed). Door de zwakke aantonende kracht kan deze test onvoldoende discrimineren tussen terecht-positieven en **vals-positieven**, met overbehandeling tot gevolg. Er is echter voldoende ontkennde kracht om bij een lage voorkans het aantal **vals-negatieven** acceptabel laag te houden. Maar deze ontkennde kracht is dan weer onvoldoende bij een hoge voorkans, omdat het aantal patiënten dat niet zou worden behandeld op basis van de test, onverantwoord hoog zou zijn<sup>4,5</sup>.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat wanneer men een diepe veneuze trombose vermoedt bij patiënten die op basis van een klinische score een lage voorkans op DVT (5%) hebben, een negatieve D-dimeertest een goede uitsluiting is. Bij patiënten met een hoge voorkans (>15%) is in eerste instantie compressie-echografie van de onderste ledematen aangewezen. Indien bij deze patiënten zowel compressie-echografie als de D-dimeertest negatief zijn, kan een diepe veneuze trombose worden uitgesloten.

De redactie

### Literatuur

1. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
2. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
3. Lamberts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het Transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1991.
4. Van Puymbroeck H, De Wachter J, Blanckaert F, et al. Klinische logica: van aanmeldingsklacht tot diagnostisch landschap. *Huisarts Nu* 2004;33:123-30.
5. Van Puymbroeck H, Boeckx J, Blanckaert F, et al. Klinische logica: van diagnostisch landschap tot diagnose. *Huisarts Nu* 2004;33:201-14.

## Wat is de beste strategie om longembolie uit te sluiten?

Kruij M, Leclercq M, van der Heul C et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:941-51.

Duiding: P. Chevalier

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de beste diagnostische strategie om een longembolie uit te sluiten?

### Achtergrond

Hoewel de incidentie van longembolie in de huisartspraktijk laag is (0,5 per 1 000 patiënten per jaar<sup>1</sup>), gaat deze aandoening gepaard met een hoge mortaliteit (26%) en een belangrijke morbiditeit (26% recidiverende embolieën) wanneer geen anticoagulantia worden toegediend. De diagnose van longembolie mag niet alleen op klinische gegevens worden gebaseerd, aangezien deze niet specifiek zijn. Pulmonaire angiografie wordt nog altijd beschouwd als referentietest ('gouden standaard'). Maar dit onderzoek is moeilijk uitvoerbaar en duur. Daarom zijn verschillende strategieën ontwikkeld, die meerdere invasieve en niet-invasieve technieken in opeenvolgende stappen associëren: pulmonaire angiografie, pulmonaire angiografie met CT-scan, pulmonaire ventilatie-perfusiescan, radiografie van de thorax, thoracale CT-scan, spiraal CT-scan (met intraveneuze inspuiting van contrastmiddel, de zogenaamde 'angioscan'), echografie (ultrasonografie + Doppler) van de onderste ledematen, flebografie, flebografie met spiraal CT-scan, bepaling van D-dimeren, NMR, impedantie-plethysmografie, bepaling van de arteriële bloedgaswaarden en elektrocardiogram.

### Methode

#### Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in de databanken van Medline (1966 tot februari 2003), EMBASE en DARE (Cochrane Library) naar Engelstalige studies.

### Geselecteerde studies

Zij selecteerden de studies die beantwoordden aan de volgende criteria: prospectieve studies waarbij de patiënten opeenvolgend werden geïncludeerd, met een vooraf gedefinieerde diagnostische strategie, behandeling met anticoagulantia die werd gestopt na uitsluiten van een longembolie, een gedetailleerde beschrijving van de follow-up, een follow-up van ten minste drie maanden met minder dan 10% studie-uitval en een gedetailleerde beschrijving van het diagnostisch beleidsplan bij patiënten met recidiverende symptomen van veneuze trombo-embolie. Van de 77 geïdentificeerde studies voldeden er 25 aan de selectiecriteria.

### Bestudeerde populatie

Meer dan 7 000 geïncludeerde patiënten in de negentien geselecteerde studies werden verzorgd in een ziekenhuis, sommigen in een (tertiair) referentieziekenhuis of een gespecialiseerde dienst voor de behandeling van trombo-embolie. Enkele studies waren multicenterstudies. De meeste patiënten waren vóór verwijzing niet gehospitaliseerd. Karakteristieken van deze geïncludeerde patiënten zijn niet vermeld.

### Uitkomstmeting

De accurateheid van de verschillende diagnostische strategieën werd geëvalueerd aan de hand van het aantal trombo-embolische gevallen (diepe veneuze trombose of longembolie) die zich voordeden tijdens een periode van ten minste drie maanden zonder anticoagulerende behandeling bij patiënten bij wie eerder op basis van een negatieve test een longembolie was uitgesloten. De studies werden ingedeeld in drie diagnostische strategieën: strategieën waarbij alle

## Warfarine ter preventie van recidief veneuze trombo-embolie

1. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al for the PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
2. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al for the ELATE Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.

Duiding: J. Lannoy

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Is een langdurige behandeling met lage intensiteit warfarine (INR 1,5 tot 2) een veilige en doeltreffende methode om bij patiënten met idiopathische veneuze trombo-embolie het risico van een recidief te reduceren?

#### Achtergrond

De standaardtherapie voor veneuze trombo-embolie (VTE) bestaat uit een drie tot twaalf maanden durende behandeling met warfarine, waarbij de dosis wordt getitreerd om een INR tussen 2 en 3 te bekomen. Door deze therapie verder te zetten kan het aantal recidieven worden verminderd, echter wel met een belangrijke toename van het risico van majeure bloedingen. De doeltreffendheid en veiligheid van een langdurige behandeling met een warfarinebehandeling met lage intensiteit (INR tussen 1,5 en 2) wordt in de PREVENT-studie vergeleken met placebo en in de ELATE-studie met conventionele warfarinetherapie (INR tussen 2 en 3).

#### Bestudeerde populatie

Patiënten die reeds drie maanden conventionele warfarinetherapie kregen omwille van een gedocumenteerde idiopathische veneuze trombo-embolie kwamen in aanmerking. Risicofactoren voor veneuze trombo-embolie mochten niet aanwezig zijn. Andere uitsluitingscriteria waren: gastro-

intestinale bloedingen, hemorragisch CVA, beperkte levensverwachting, behandeling met anti-aggregantia en anticoagulantia, lupus anticoagulans- en antifosfolipiden-antilichamen. In *tabel 1* zijn de belangrijkste basiskarakteristieken van de PREVENT- en de ELATE-studie vermeld.

#### Onderzoekopzet

In de PREVENT-studie werden de patiënten verdeeld in een interventiegroep (n=255) die warfarine kreeg met een lage intensiteit van anticoagulatie (streefwaarde van INR tussen 1,5 en 2,0) en een placebogroep (n=235). In de ELATE-studie kreeg een groep (n=369) warfarine met een lage intensiteit en een andere groep (n=369) een conventionele warfarinebehandeling (streefwaarde van INR tussen 2,0 en 3,0). De INR-waarden werden dubbelblind opgevolgd en zo nodig aangepast.

#### Uitkomstmeting

Voor beide studies was het primaire eindpunt een recidief van een diepe veneuze trombose of een longembolie, bevestigd met objectief diagnostisch onderzoek. Daarnaast vergeleek men het aantal majeure bloedingen, gedefinieerd als bloedingen die aanleiding gaven tot hospitalisatie of bloedtransfusie, het aantal mineure bloedingen en de totale mortaliteit. De analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Tabel 1: Basiskarakteristieken van de onderzoekspopulatie in de PREVENT-studie en de ELATE-studie.

	PREVENT n=508	ELATE n=738
Leeftijd	53 (46-65)* jaar	57±16 jaar† (35% >65 jaar)
Percentage vrouwen	47%	45%
BMI	30 (26,5-34)*	
≥2 episodes van VTE	37 tot 40%	69%
Duur warfarinetherapie (INR 2-3) voor inclusie	6,4 (5,7-9,0)* en 6,7 (5,9 tot 10,8)* mnd	12,2 mnd

\* mediaan en interkwartiele range; † gemiddelde ± SD; VTE: veneuze trombo-embolie

#### Resultaten

De duur van de follow-up was 2,1 jaren in de PREVENT-studie en 2,4 jaren in de ELATE-studie. In de PREVENT-studie was de mediane INR 1,0 (interkwartiele range 1,0-1,1) in de placebogroep en 1,7 (interkwartiele range 1,4-2,0) in de interventiegroep. In de ELATE-studie varieerde de gemiddelde INR van 1,8 in de lage intensiteit warfarine-arm tot 2,4 in de conventionele warfarine-arm.

In de PREVENT-studie verlieten 56 patiënten uit de placebogroep en 64 uit de interventiegroep voortijdig de studie. In

de ELATE-studie waren dit er 84 uit de lage intensiteit warfarine-arm en 56 uit de conventioneel gedoseerde warfarine-arm. *Tabel 2* toont de belangrijkste uitkomsten van de PREVENT-studie en *tabel 3* die van de ELATE-studie.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs van de PREVENT-studie besluiten dat een langetermijnbehandeling met warfarine met lage intensiteit (INR tussen 1,5 en 2) werkzaam is in de preventie van een recidief veneuze trombo-embolie.

De auteurs van de ELATE-studie besluiten dat een conventionele warfarinetherapie (INR tussen 2 en 3) effectiever is dan een warfarinetherapie met lage intensiteit (INR tussen 1,5 en 2) voor de langetermijnpreventie van een recidief veneuze trombo-embolie en dat de warfarinetherapie met lage intensiteit het aantal majeure bloedingen niet reduceert.

### Financiering

De PREVENT-studie werd gesponsord door het 'National Heart, Lung and Blood Institute' (V.S.). Studiemedicatie en placebo werden gratis ter beschikking gesteld door de firma Bristol-Myers-Squibb. De ELATE-studie werd gesponsord door de 'Canadian Institutes of

Health Research'. De auteurs werden ondersteund door de 'Heart and Stroke Foundation of Canada and Ontario', de universiteit van Western Ontario, de 'Dalhousie University' en het 'Fonds de la Recherche en Santé du Québec'.

### Belangenvermenging

De eerste auteur van de PREVENT-studie ontving beurzen van Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca en Roche Diagnostics. De andere auteurs ontvingen financiële steun van Aventis, Pharmacia, AstraZeneca en/of Bristol-Myers Squibb. In de ELATE-studie wordt belangenvermenging niet vermeld.

Tabel 2: Uitkomsten in de PREVENT-studie.

	Placebo-arm*	Warfarine-arm*	Hazard Ratio (95% BI)	p-waarde
Recidief VTE	7,2	2,6	0,36 (0,19-0,67)	<0,001
Majeure bloeding	0,4	0,9	2,53 (0,49-13,03)	0,25
Mineure bloeding	6,7	12,8	1,92 (1,26-2,93)	0,002
Overlijden	1,4	0,7	0,50 (0,15-1,68)	0,26

\*aantal gevallen per 100 patiëntjaren

Tabel 3: Uitkomsten in de ELATE-studie.

	Lage intensiteit warfarine-arm*	Conventionele warfarine-arm*	Hazard Ratio (95% BI)	p-waarde
Recidief VTE	1,9	0,7	2,8 (1,1-7,0)	0,03
Majeure bloeding	1,1	0,9	1,2 (0,4-3,0)	0,76
Alle bloedingen	4,9	3,7	1,3 (0,8-2,1)	0,26
Overlijden	1,9	0,9	2,1 (0,9-4,8)	0,09

\*aantal gevallen per 100 patiëntjaren

## BESPREKING

### Vergelijkbare studies, vergelijkbare populaties?

Deze twee RCT's over hetzelfde onderwerp, met gelijkaardige opzet en populatie, includeren beide een grote groep patiënten (508 en 738) die ze gedurende zo'n twee jaar opvolgden. De inclusie- en exclusiecriteria zijn in beide groepen goed omschreven en gelijklopend, zodat een vergelijking tussen beide studies mogelijk is. In deze studies tracht men een antwoord te geven op een voor de huisarts relevante vraag over het effect en de intensiteit van anticoagulerende therapie na een veneuze trombo-embolie.

De onderzoekspopulaties van beide studies zijn echter enigszins verschillend. In de ELATE-studie hadden meer patiënten al twee of meer DVT's doorgemaakt (ongeveer 70% versus 40% in de PREVENT-studie). Ook de duur van de behandeling met anticoagulantia bij aanvang van de studie was langer (mediaan 12,5 maanden versus 6,5 maanden in de PREVENT-studie). Het risico van een recidief bij aanvang is in de ELATE-populatie dus waarschijnlijk verschillend. We kunnen dit echter niet verifiëren aangezien een placebogroep in deze studie ontbrak. Een conventionele anticoagulerende behandeling zou vooral bij de populatie met een hoger uitgangrisico effect kunnen hebben. Een behandeling met lage intensiteit (INR 1,5 tot 2,0) zou dan vooral interessant zijn voor patiënten met een lager risico

van een recidief DVT. In de ELATE-studie kwamen DVT's in de groep die werd behandeld met warfarine in een lage intensiteit, vaker voor bij patiënten die al twee of meer DVT's hadden doorgemaakt. Dit was niet het geval in de groep met conventionele warfarinetherapie.

De optimale duur van anticoagulerende therapie bij patiënten met idiopathische trombose blijft controversieel. Dit type patiënten heeft, na een behandeling van drie maanden, een risico van 10 tot 27% om een recidief te ontwikkelen in het jaar na het stoppen van de therapie. Na zes maanden preventie daalt de kans op een recidief tot 10% per jaar<sup>1</sup>.

### Bloedingsrisico

Verrassend is dat in de ELATE-studie het aantal majeure bloedingen in de onderzoeksgroep met lage intensiteit van anticoagulatie niet lager is dan in de conventionele (hogere intensiteit) groep. In deze studie bereikte de lage intensiteitsgroep de INR-streefwaarde (1,5 tot 1,9) gedurende 63% van de studieperiode, gedurende 18% van de tijd was de INR-waarde lager en gedurende 19% van de tijd hoger. De conventioneel behandelde groep had een INR tussen 2,0 en 3,0 gedurende 69% van de tijd en gedurende 11% erboven. Opvallend is dat van de zeventien gevallen van majeure bloedingen er negen optreden in de lage intensiteitsgroep.



Slechts twee van de zeven bekende INR-waarden lagen bij deze patiënten onder de 2, de overige INR-waarden waren veel hoger. Dit suggereert dat er een verband is tussen de hoogte van de INR-waarden en het optreden van majeure bloedingen. Een eerste conclusie is dat de veiligheid van deze preventieve behandeling afhankelijk is van de INR-waarden en dus van een strikte monitoring ervan. In deze twee studies werden de INR-waarden om de 60 dagen (PREVENT-studie) en om de 24 tot 26 dagen (ELATE-studie) bepaald. Meestal wordt echter aanbevolen om de eerste twee weken de INR tweemaal per week te meten tot het bereiken van een juiste waarde of na verandering van de dosis; nadien wekelijks tot een stabiele INR-waarde bekomen is en nadien om de veertien dagen <sup>1</sup>.

Een tweede belangrijk gegeven uit de ELATE-studie is de toename van majeure bloedingen met de leeftijd (HR 2,6 boven de 65 jaar). Dit risico neemt nog toe naarmate er meer risico's zijn in de anamnese (CVA, peptisch ulcus, gastro-intestinale bloedingen, nierinsufficiëntie, anemie, trombocytopenie, leverziekten, diabetes). Een onderhoudsbehandeling zal dus het risico van recidieven blijvend verminderen, maar ten koste van een bloedingsrisico.

Langdurige anticoagulerende therapie kan worden overwogen bij patiënten met een risico van bloedingen van 5% en minder <sup>1</sup>.

#### Warfarine versus andere anticoagulantia?

Uit vorige studies is gebleken dat het langdurige gebruik van heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) even doeltreffend is in de preventie van idiopathische veneuze trombo-embolieën met een geringere kans op majeure bloedingen <sup>2,3</sup>. Rekening houdende met de verwickelingen bij het gebruik van warfarine en de kosten die daaruit voortvloeien, lijkt het gebruik van LMWH een gunstiger kosten-batenprofiel te hebben. Dit op voorwaarde dat de patiënten zelf hun medicatie toedienen. Men kan zich als huisarts afvragen of patiënten bereid zullen zijn en blijven om gedurende lange periodes (misschien wel levenslang) het ongemak van de subcutane injectie met vorming van hematomen te tolereren. De keuze voor een langdurige behandeling met warfarine (per os en onder geleide van INR-waarden) versus LMWH subcutaan zal dus in overleg met een goed geïnformeerde patiënt moeten gebeuren.

## BESLUIT



De PREVENT-studie toont aan dat warfarinetherapie met een lage intensiteit (streefwaarde van INR tussen 1,5 en 2,0) gedurende twee jaar werkzaam is in de preventie van een recidief veneuze trombo-embolie bij patiënten die voor een idiopathische diepe veneuze trombose gedurende minimaal drie maanden waren behandeld. De ELATE-studie concludeert dat bij een gelijkaardige populatie (met waarschijnlijk een hoger uitgangrisico) een conventionele behandeling (streefwaarde van INR tussen 2,0 en 3,0) effectiever is dan warfarinetherapie met een lage intensiteit. Warfarinetherapie met een lage intensiteit reduceert het aantal majeure bloedingen niet.

Deze studies geven geen antwoord op de vraag hoe lang de preventieve behandeling na een idiopathische diepe veneuze trombose moet worden voortgezet, maar preventieve behandeling gedurende (minimaal) twee jaar lijkt zinvol.

## Literatuur

1. Bates SM, Ginsber JS. Clinical Practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004;351:268-77.
2. Lannoy J. Tromboprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:222-6.
3. van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH.

Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library* Issue 4, 2004. Chichester UK: John Wiley & Sons Ltd.

## Preventie van recidief trombo-embolieën bij kankerpatiënten

Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.

Duiding: J. Lannoy

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Zijn heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) doeltreffender en veiliger dan orale anticoagulantia in de preventie van een recidief veneuze trombo-embolie (VTE) bij kankerpatiënten?

### Achtergrond

Kankerpatiënten hebben onder behandeling met orale anticoagulantia een hoog risico van recidief trombo-embolieën en bloedingen. Instabiele INR-waarden door medicamenteuze interacties, ondervoeding, braken en leverstoor-

Slechts twee van de zeven bekende INR-waarden lagen bij deze patiënten onder de 2, de overige INR-waarden waren veel hoger. Dit suggereert dat er een verband is tussen de hoogte van de INR-waarden en het optreden van majeure bloedingen. Een eerste conclusie is dat de veiligheid van deze preventieve behandeling afhankelijk is van de INR-waarden en dus van een strikte monitoring ervan. In deze twee studies werden de INR-waarden om de 60 dagen (PREVENT-studie) en om de 24 tot 26 dagen (ELATE-studie) bepaald. Meestal wordt echter aanbevolen om de eerste twee weken de INR tweemaal per week te meten tot het bereiken van een juiste waarde of na verandering van de dosis; nadien wekelijks tot een stabiele INR-waarde bekomen is en nadien om de veertien dagen <sup>1</sup>.

Een tweede belangrijk gegeven uit de ELATE-studie is de toename van majeure bloedingen met de leeftijd (HR 2,6 boven de 65 jaar). Dit risico neemt nog toe naarmate er meer risico's zijn in de anamnese (CVA, peptisch ulcus, gastro-intestinale bloedingen, nierinsufficiëntie, anemie, trombocytopenie, leverziekten, diabetes). Een onderhoudsbehandeling zal dus het risico van recidieven blijvend verminderen, maar ten koste van een bloedingsrisico.

Langdurige anticoagulerende therapie kan worden overwogen bij patiënten met een risico van bloedingen van 5% en minder <sup>1</sup>.

#### Warfarine versus andere anticoagulantia?

Uit vorige studies is gebleken dat het langdurige gebruik van heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) even doeltreffend is in de preventie van idiopathische veneuze trombo-embolieën met een geringere kans op majeure bloedingen <sup>2,3</sup>. Rekening houdende met de verwickelingen bij het gebruik van warfarine en de kosten die daaruit voortvloeien, lijkt het gebruik van LMWH een gunstiger kosten-batenprofiel te hebben. Dit op voorwaarde dat de patiënten zelf hun medicatie toedienen. Men kan zich als huisarts afvragen of patiënten bereid zullen zijn en blijven om gedurende lange periodes (misschien wel levenslang) het ongemak van de subcutane injectie met vorming van hematomen te tolereren. De keuze voor een langdurige behandeling met warfarine (per os en onder geleide van INR-waarden) versus LMWH subcutaan zal dus in overleg met een goed geïnformeerde patiënt moeten gebeuren.

## BESLUIT



De PREVENT-studie toont aan dat warfarinetherapie met een lage intensiteit (streefwaarde van INR tussen 1,5 en 2,0) gedurende twee jaar werkzaam is in de preventie van een recidief veneuze trombo-embolie bij patiënten die voor een idiopathische diepe veneuze trombose gedurende minimaal drie maanden waren behandeld. De ELATE-studie concludeert dat bij een gelijkaardige populatie (met waarschijnlijk een hoger uitgangrisico) een conventionele behandeling (streefwaarde van INR tussen 2,0 en 3,0) effectiever is dan warfarinetherapie met een lage intensiteit. Warfarinetherapie met een lage intensiteit reduceert het aantal majeure bloedingen niet.

Deze studies geven geen antwoord op de vraag hoe lang de preventieve behandeling na een idiopathische diepe veneuze trombose moet worden voortgezet, maar preventieve behandeling gedurende (minimaal) twee jaar lijkt zinvol.

## Literatuur

1. Bates SM, Ginsber JS. Clinical Practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004;351:268-77.
2. Lannoy J. Tromboprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:222-6.
3. van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH.

Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library* Issue 4, 2004. Chichester UK: John Wiley & Sons Ltd.

## Preventie van recidief trombo-embolieën bij kankerpatiënten

Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.

Duiding: J. Lannoy

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Zijn heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) doeltreffender en veiliger dan orale anticoagulantia in de preventie van een recidief veneuze trombo-embolie (VTE) bij kankerpatiënten?

### Achtergrond

Kankerpatiënten hebben onder behandeling met orale anticoagulantia een hoog risico van recidief trombo-embolieën en bloedingen. Instabiele INR-waarden door medicamenteuze interacties, ondervoeding, braken en leverstoor-

nissen, onderbrekingen van de behandeling omwille van invasieve ingrepen en trombocytopenie, en ook problemen bij INR-monitoring, dragen hiertoe bij. Omdat heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) subcutaan worden toegediend en strikte INR-monitoring niet vereist is, zouden deze effectiever en veiliger kunnen zijn in de preventie van een recidief veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten.

### Bestudeerde populatie

In 58 klinische centra verspreid over acht landen rekruteerde men 1 303 volwassen kankerpatiënten met een recent gediagnosticeerde symptomatische proximale diepe veneuze trombose (DVT) en/of longembolie. Exclusiecriteria waren onder andere: lichaamsgewicht  $\leq 40$  kg, ECOG-score van 3 of 4, reeds onder behandeling met heparine of orale anticoagulantia en gecompromitteerde mobiliteit. Uiteindelijk werden 676 patiënten van gemiddeld 62 tot 63 jaar geïncludeerd. Ongeveer 90% had een vaste tumor, 67% een metastatische ziekte en 11% had in het verleden een trombo-embolie doorgemaakt.

### Onderzoeksoepzet

In dit multicenter **open-label** gerandomiseerd klinisch onderzoek werden de patiënten gedurende zes maanden verdeeld in een groep die een dagdosis dalteparine (gedurende een maand 200 IE/kg en nadien 150 IE/kg) subcutaan inspoot (n=338) en een groep die een anticoagulans (warfarine of acenocoumarol) volgens een INR-streefwaarde tussen 2 en 3 oraal innam (n=338). De patiënten werden op regelmatige tijdstippen telefonisch en poliklinisch opgevolgd.

### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een objectief bewezen symptomatische diepe veneuze trombose (DVT) en/of longembolie. Secundaire eindpunten waren bloedingen, majeure bloedingen (fatale bloeding, bloeding met transfusienood,

hersenvloeding, retroperitoneale bloeding, pericardiale bloeding) en overlijden. De analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat.

### Resultaten

Na zes maanden hadden 27 van de 336 patiënten in de dalteparinegroep en 53 van de 336 patiënten in de orale anticoagulantiagroep een symptomatische DVT en/of longembolie doorgemaakt: **hazard ratio** van 0,48 (95% BI 0,30 tot 0,70;  $p=0,02$ ) in het voordeel van de dalteparinegroep. Twintig DVT's in de orale anticoagulantiagroep kwamen voor bij een INR  $<2$ . Majeure bloedingen kwamen voor bij negentien patiënten (6%) in de dalteparinegroep en twaalf (4%) van de orale anticoagulantiagroep ( $p=0,27$ ). In beide groepen kregen respectievelijk 14% en 19% van de patiënten een bloeding ( $p=0,09$ ). Zes patiënten met majeure bloedingen in de orale anticoagulantiagroep hadden een INR  $>3$ . Gedurende de studieduur van zes maanden stierven 130 patiënten (39%) in de dalteparinegroep en 136 patiënten (41%) in de orale anticoagulantiagroep ( $p=0,53$ ). Negentig procent van de sterfgevallen was te wijten aan progressie van de kanker.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kankerpatiënten die recent een trombo-embolie doormaakten dalteparine effectiever is dan orale anticoagulantia ter preventie van een recidief trombo-embolie, zonder dat het risico van bloedingen toeneemt.

### Financiering

De studie werd gesponsord door Pharmacia die ook de studiemedicatie leverde.

### Belangenvermenging

De stuurgroep die het studieprotocol, de statistische analyse, de interpretatie van de resultaten en de publicatie superviseerde, bestond uit zeven academici en een vertegenwoordiger van Pharmacia.

## BESPREKING

Aan de hand van deze studie zoeken we een antwoord op drie vragen. Ten eerste, is de prevalentie van veneuze trombo-embolieën (VTE) en recidiverende VTE bij kankerpatiënten van die orde van grootte dat het een gezondheidsprobleem vormt? Zo ja, wat is de winst van preventie? En ten derde, welke preventie is het meest effectief?

### *Trombo-embolieën: een probleem bij kankerpatiënten?*

De prevalentie van veneuze trombo-embolieën bedraagt bij patiënten met alle types kanker 10-15%. De incidentie is het hoogst bij long- en pancreaskanker (respectievelijk 27 en 28%)<sup>1</sup>. In bepaalde gevallen is een veneuze trombo-embolie het eerste symptoom van kanker en kan dit maanden tot jaren optreden vóór het verschijnen van de kanker<sup>2</sup>. Recidiverende veneuze trombo-embolieën komen voor bij 17% van de patiënten. Deze toename bij kankerpatiënten is multifactorieel. Cellulaire veranderingen en stoffen in de maligne cellen hebben een trombogene effect. Bepaalde agressieve antitumorale therapieën zijn eveneens trombogene, voornamelijk door beschadiging van het endotheel

van de bloedvaten. Ook centraal veneuze catheters vormen een bron van trombose en embolieën, zowel door hun trombogene oppervlakte als door infecties met gram-negatieve kiemen. De hoge prevalentie van veneuze trombo-embolieën en recidiverende DVT's maakt dat dit probleem onze aandacht verdient.

### *Winst van preventie?*

Veneuze trombo-embolieën en de gevolgen ervan tasten de levenskwaliteit van kankerpatiënten in belangrijke mate aan en zijn vaak aanleiding tot hospitalisatie, die voor deze aandoening gemiddeld elf dagen bedraagt<sup>3</sup>. Daarbij hebben patiënten met kanker tweemaal meer kans om te sterven van een longembolie dan niet-kankerpatiënten en 60% van deze patiënten sterft vroegtijdig<sup>4,5</sup>. De overlevingskansen na één jaar zijn bij kankerpatiënten met veneuze trombo-embolieën driemaal lager dan bij kankerpatiënten zonder trombo-embolieën<sup>6</sup>. Er zijn verder aanwijzingen dat antitrombogene therapie een positieve invloed zou hebben op de biologie van de tumor en ook levensverlengend zou zijn<sup>4</sup>.

### Specifieke populatie

Het gaat om een open-label studie (48 centra) met een grote groep niet-terminale en in grote mate niet-bedlegerige kankerpatiënten. De randomisatie per onderzoeksgroep werd gestratificeerd volgens leeftijd, geslacht, al dan niet gehospitaliseerd, type kanker, algemene toestand (ECOG-score) en anamnese van trombose. Beide groepen waren goed vergelijkbaar. De open-label opzet is vatbaar voor kritiek, hetgeen door de auteurs vlot wordt toegegeven. Het probleem van dubbelblind onderzoek van een grote groep patiënten stelt zich steeds opnieuw bij kankerpatiënten. Men kiest hier voor het optimaliseren van de levenskwaliteit, waardoor dubbelblinde studies in conflict komen met de medische ethiek. Er zijn dan ook weinig studies over dit onderwerp.

Een onderzoek van Meyer concludeert, in tegenstelling tot deze studie, dat het gebruik van LMWH wel veiliger, maar niet beter is dan warfarine<sup>6</sup>. Het gaat in die studie echter over een kleine groep patiënten (n=146) die voor een korte periode (drie maanden) behandeld werden. Het onderzoek van Lee is consistent in aantal patiënten (672) en behandelingsduur (115 dagen). We moeten opmerken dat in deze studie 20 van de 53 trombo-embolieën in de coumarinegroep optraden bij patiënten met een INR < 2. Zoals in andere studies met orale anticoagulantia is in dit onderzoek de INR-streefwaarde 2 tot 3. Gedurende 46% van de studieduur ligt de INR tussen 2 en 3, in 30% < 2 en in 24% > 3. Indien de onderzoekers erin geslaagd zouden zijn om gedurende de volledige studieduur de INR tussen 2 en 3 te houden, dan zou er wellicht geen statistisch significant verschil zijn tussen beide groepen. In de studie van Meyer<sup>6</sup> worden de beoogde INR-waarden bereikt gedurende 41% van de behandelingsduur; in studies bij niet-kankerpatiënten haalt men 61% en 63%<sup>7</sup>. Dit bevestigt de stelling van de auteurs dat het bekomen en behouden van de optimale INR-waarden bij patiënten met kanker moeilijker is dan bij andere populaties.

Een tweede bedenking die zich opdringt over het gebruik van LMWH is de toediening ervan door de

patiënt zelf of zijn omgeving. Dit verhoogt de zelfstandigheid en de levenskwaliteit van de patiënt en drukt de kostprijs van de behandeling. In een studie van Harrison bleek slechts twee derde van de patiënten daartoe bereid<sup>8</sup>. In deze studie bedraagt dit in de dalteparinegroep 94% maar slechts 78% van de potentiële deelnemers aan de studie ging akkoord om verdeeld te worden over één van beide onderzoekarmen. Ten slotte valt op dat de mortaliteit in beide onderzoekarmen gelijklopend is: 90% sterft ten gevolge van kanker. De invloed van LMWH vergeleken met orale anticoagulantia blijft dus beperkt tot een daling van de frequentie van veneuze trombo-embolieën met 26% met hetzelfde risico van bloedingen.

### Beste preventie?

In eerste instantie trekt deze studie onze aandacht op de hoge frequentie van recidiverende trombo-embolieën bij kankerpatiënten: een incidentie van 1,3 tot 3,2 maal hoger dan in de algemene populatie. De mortaliteit ervan ligt ook tweemaal hoger dan bij de niet-kankerpatiënten<sup>4</sup>. Hierdoor wordt niet alleen de levenskwaliteit van de kankerpatiënt verder aangetast, maar het is ook duurder. Het toepassen van elke vorm van therapie met anticoagulantia verlengt niet alleen de levensduur van de patiënt, maar verhoogt ook zijn levenskwaliteit. LMWH toegediend door de patiënt of zijn directe omgeving, scoort duidelijk beter dan orale anticoagulantia, zonder hoger risico van bloedingen.

Toch is het langdurige gebruik van deze therapieën (orale anticoagulantia of LMWH subcutaan) in ons land in de oncologie (nog) niet ingeburgerd. De huisarts zal, rekening houdende met de gegevens uit deze studie, bij elke individuele kankerpatiënt moeten nagaan of het toedienen van LMWH over (levens) lange duur wel past in zijn beleidsplan. Besliskundig horen daarbij ethische bedenkingen, de levensverwachting, de levenskwaliteit, de graad van afhankelijkheid, de omgeving van de patiënt en diens persoonlijke keuze voor deze toch minder aangename en niet risicooloze therapie.

### BESLUIT



Deze studie toont aan dat in de preventie van veneuze trombo-embolieën bij kankerpatiënten die recent een diepe veneuze trombose of longembolie doormaakten, heparines met laag moleculair gewicht in vergelijking met orale anticoagulantia gedurende zes maanden effectiever en even veilig zijn.

### Literatuur

- Hillen HFP. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol* 2000;11:273-6.
- Jilma B, Kamath S, Lip GY, et al. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy in special circumstances. I- Pregnancy and cancer. *BMJ* 2003;326:37-40.
- Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004;164:1653-61.
- Kakkar AK, Williamson RC. Antithrombotic therapy in cancer. *BMJ* 1999;318:1571-2.
- Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004;164:1653-61.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
- Harrison L, McGinnis J, Crowther M, et al. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998;158: 2001-3.

## KERNBOODSCHAPPEN



### Veneuze trombo-embolie

#### Diagnostiek

- Bij patiënten die op basis van een klinische score, een lage voorkans op DVT (5%) en een negatieve D-dimeertest hebben, kan men een DVT redelijkerwijs uitsluiten. Bij patiënten met een hoge voorkans (>15%) kan een DVT worden uitgesloten als de D-dimeertest en een compressie-echografie beide negatief zijn.
- Meerdere studies toonden de waarde aan van verschillende onderzoeken als eerste stap in de diagnostiek van longembolie: pulmonaire angiografie, longperfusie scintigrafie en D-dimeertest kunnen op accurate wijze een longembolie uitsluiten. Bij patiënten met een lage voorkans is het bepalen van de D-dimeren de eerste stap. Indien het D-dimeergehalte laag is, kan een longembolie veilig worden uitgesloten. Indien de D-dimeren verhoogd zijn of in geval van een matig of hoog risico van longembolie, is een longperfusie scintigrafie meestal het meest toegankelijke accurate onderzoek.
- Patiënten die na een eerste veneuze trombo-embolie gedurende drie maanden met anti-coagulantia werden behandeld en drie weken na het stoppen van de behandeling een D-dimeergehalte hebben <250 ng/ml (op basis van een ELISA-test), hebben een geringe kans op een recidief.
- De semi-kwantitatieve ELISA-test is de beste test voor de bepaling van D-dimeren bij patiënten bij wie men een diepe veneuze trombose of een longembolie vermoedt: een negatieve testuitslag bij een patiënt met een lage voorkans is een voldoende sterk argument om de diagnose uit te sluiten.

#### Preventie van recidieven complicaties

- Bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden voor een idiopathische diepe veneuze trombose waren behandeld, is warfarinetherapie met een lage intensiteit (INR 1,5-2,0) gedurende twee jaar volgend op de behandeling beter dan placebo ter preventie van een recidief (PREVENT-studie). Bij een populatie met waarschijnlijk een hoger uitgangsrisko is anticoagulatie met een hogere intensiteit (INR 2,0 tot 3,0) beter dan met een lage intensiteit (ELATE-studie). Er is geen bewijs voor een betere veiligheid (bloedingen) van een behandeling met een lage intensiteit.
- Bij kankerpatiënten die een veneuze trombo-embolie doormaakten, is een voortgezette behandeling (gedurende zes maanden) met heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) effectiever dan met orale anticoagulantia en even veilig.

#### Vragen die onbeantwoord blijven

- Het is nog steeds niet duidelijk wat ter preventie van recidieven de optimale duur is van een behandeling met anticoagulantia. De maximale duur van de studies die dit onderzoeken is twee jaar.
- Daarnaast is de voorkeur voor een behandeling met heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) als alternatief voor de klassieke orale anticoagulantia ter preventie van een recidief, alleen bij een zeer specifieke groep patiënten (kankerpatiënten) aangetoond.

## KERNBOODSCHAPPEN



### Veneuze trombo-embolie

#### Diagnostiek

- Bij patiënten die op basis van een klinische score, een lage voorkans op DVT (5%) en een negatieve D-dimeertest hebben, kan men een DVT redelijkerwijs uitsluiten. Bij patiënten met een hoge voorkans (>15%) kan een DVT worden uitgesloten als de D-dimeertest en een compressie-echografie beide negatief zijn.
- Meerdere studies toonden de waarde aan van verschillende onderzoeken als eerste stap in de diagnostiek van longembolie: pulmonaire angiografie, longperfusie scintigrafie en D-dimeertest kunnen op accurate wijze een longembolie uitsluiten. Bij patiënten met een lage voorkans is het bepalen van de D-dimeren de eerste stap. Indien het D-dimeergehalte laag is, kan een longembolie veilig worden uitgesloten. Indien de D-dimeren verhoogd zijn of in geval van een matig of hoog risico van longembolie, is een longperfusie scintigrafie meestal het meest toegankelijke accurate onderzoek.
- Patiënten die na een eerste veneuze trombo-embolie gedurende drie maanden met anti-coagulantia werden behandeld en drie weken na het stoppen van de behandeling een D-dimeergehalte hebben <250 ng/ml (op basis van een ELISA-test), hebben een geringe kans op een recidief.
- De semi-kwantitatieve ELISA-test is de beste test voor de bepaling van D-dimeren bij patiënten bij wie men een diepe veneuze trombose of een longembolie vermoedt: een negatieve testuitslag bij een patiënt met een lage voorkans is een voldoende sterk argument om de diagnose uit te sluiten.

#### Preventie van recidieven complicaties

- Bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden voor een idiopathische diepe veneuze trombose waren behandeld, is warfarinetherapie met een lage intensiteit (INR 1,5-2,0) gedurende twee jaar volgend op de behandeling beter dan placebo ter preventie van een recidief (PREVENT-studie). Bij een populatie met waarschijnlijk een hoger uitgangsrisko is anticoagulatie met een hogere intensiteit (INR 2,0 tot 3,0) beter dan met een lage intensiteit (ELATE-studie). Er is geen bewijs voor een betere veiligheid (bloedingen) van een behandeling met een lage intensiteit.
- Bij kankerpatiënten die een veneuze trombo-embolie doormaakten, is een voortgezette behandeling (gedurende zes maanden) met heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) effectiever dan met orale anticoagulantia en even veilig.

#### Vragen die onbeantwoord blijven

- Het is nog steeds niet duidelijk wat ter preventie van recidieven de optimale duur is van een behandeling met anticoagulantia. De maximale duur van de studies die dit onderzoeken is twee jaar.
- Daarnaast is de voorkeur voor een behandeling met heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) als alternatief voor de klassieke orale anticoagulantia ter preventie van een recidief, alleen bij een zeer specifieke groep patiënten (kankerpatiënten) aangetoond.



### **Cumulatieve incidentie**

Dit is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde periode een ziekte ontwikkelt (synoniem: risico): het aantal nieuwe gevallen van een ziekte gedeeld door de totale populatie bij het begin van de onderzoeksperiode.

### **ECOG-score**

De 'Eastern Cooperative Oncology Group performance status' wordt gebruikt om de progressie van de ziekte en het effect ervan op het dagelijkse leven van de patiënt vast te leggen. De score gaat van 0 tot 5: 0 asymptomatische patiënten; 1 symptomatische, volledig ambulante patiënten; 2 symptomatische patiënten <50% van de dag bedlegerig; 3 symptomatische patiënten >50% van de dag bedlegerig; 4 bedlegerig en 5 overleden.

### **Fout/vals-negatief/positief**

Een fout/vals-negatief resultaat is een negatief testresultaat bij een persoon die in werkelijkheid ziek is. Een fout/vals-positief resultaat is een positief testresultaat bij een persoon die in werkelijkheid niet ziek is.

### **Hazard Ratio (HR)**

Dit is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox-regressiemodel.

### **Likelihood ratio (LR)**

De *positieve likelihood ratio* geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat (de aantonende kracht van een positief testresultaat). Het is de verhouding tussen de kans op een positieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken:  $LR+ = \text{sensitiviteit} / 1 - \text{specificiteit}$ . Dit getal is groter dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR+ dichter tot oneindig nadert.

De *negatieve likelihood ratio* geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een negatieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken:  $LR- = 1 - \text{sensitiviteit} / \text{specificiteit}$ . De LR- is een getal kleiner dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert. De *ontkennende kracht* is de inverse van de LR- ( $1/LR-$ ) en dus groter dan 1.

### **Open-label**

Bij een open onderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen behandeling.

### **Sensitiviteit (gevoeligheid)**

De sensitiviteit van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie waarbij een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieke personen.

### **Specificiteit**

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet heeft en waarbij een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten.

### **Voorkans**

Dit is de kans op ziekte vóór het uitvoeren van een onderzoek (prevalentie).

### **Voorspellende waarde**

De voorspellende waarde van een *positieve test* is de kans dat een persoon met een positieve test de ziekte heeft of zal ontwikkelen. De voorspellende waarde van een positieve test wordt berekend door het aantal werkelijk zieke personen met een positieve test (terecht-positief) te delen door het totaal aantal personen met een positieve test.

De voorspellende waarde van een *negatieve test* is de kans dat een persoon met een negatieve test de ziekte niet heeft of niet zal ontwikkelen. De voorspellende waarde van een negatieve test wordt berekend door het aantal personen zonder de ziekte en met een negatieve test (terecht-negatief) te delen door het totaal aantal personen met een negatieve test.