Diagnostisch Beleid bij Diep Veneuze Trombose en Longembool in de Huisartspraktijk en in het Ziekenhuis

Wouter Goossens, KU Leuven

Promotor: Professor Dr. Frank Buntinx, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde KU Leuven
Co-promotor: Dr. Mieke Goossens, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde KU Leuven
Praktijkopleider: Dr. Luc Van Braeckel

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Diagnostisch beleid bij diep veneuze trombose en longembool bij de huisarts en in het ziekenhuis

Haio: Wouter GOOSSENS, KU Leuven
Promotor: Prof. Dr. Frank BUNTINX
Co-promotor: Dr. Mieke GOOSSENS
Praktijkopleider: Dr. Luc VAN BRAECKEL

Context: In de huisartspraktijk en in het ziekenhuis worden frequent patiënten gezien met klachten en symptomen die kunnen wijzen op diep veneuze trombose en longembool.

Onderzoeksvraag: Wat is de waarde van klinische beslisregels, D-dimeerbepaling en medische beeldvorming voor de diagnose van diep veneuze tromobse en longembool? Wat is het gehanteerd diagnostisch beleid bij diep veneuze trombose en longembool bij de huisarts en in het ziekenhuis?

Methode: Het onderzoeksproject bestaat uit 3 delen: een deel literatuurstudie, een deel Intego (huisartssituatie), een deel ziekenhuisstudie.
De literatuurstudie bestaat uit 3 onderzoeksdomeinen: klinische beslisregels, D-dimeerbepaling en medische beeldvorming bij diep veneuze trombose en longembool.
Voor de literatuurstudie werd gezocht op de database van pubmed met MESH termen 'deep venous thrombosis', 'pulmonary embolism', 'diagnosis', 'meta-analysis', 'systematic review', 'clinical decision rules', 'd-dimer', 'CT', 'MRI', 'echography' en 'POC". Verschillende combinaties van MESH termen werden gebruikt. Systematische reviews en meta-analysen werden bekeken. Ook op Cebam werd gezocht.
Voor het 2e deel van dit project werd de Intego-database geraadpleegd. Een lijst van patiënten met diagnose van diep veneuze trombose (812 patiënten) en longembool (458 patiënten) werd opgemaakt voor de periode van 2002-2011, met voorkomen van eventuele D-dimeerbepaling en co-morbiditeit van diabetes en maligniteit. Incidentietabellen van diep veneuze trombose en longembool per jaar voor de periode van 2002-2011 werden ook opgemaakt en geanalyseerd.
Het 3e deel van dit project werd uitgevoerd in het AZ Sint-Lucas Brugge en het AZ Glorieux Ronse. In de medische dossiers van 50 patiënten met diep veneuze trombose en 75 patiënten met longembool werd nagekeken welke diagnostische stappen doorlopen werden: Werd de patiënt doorverwezen door de huisarts? Werd D-dimeerbepaling of beeldvorming reeds door huisarts aangevraagd? Werd D-dimeerbepaling in het ziekenhuis uitgevoerd? Welke beeldvorming werd toegepast in het ziekenhuis? Ook voorkomen van diabetes en maligniteit werd bij de patiënten nagekeken, alsook de mortaliteit.

Resultaten: In de literatuurstudie komt duidelijk naar voor dat de klinische beslisregels, D-dimeerbepaling en medische beeldvorming reeds gevalideerd zijn in vele studies bij diep veneuze trombose en longembool. In Intego (huisartssituatie) werd een D-dimeerbepaling voor diagnostiek bij 10% (81/812) van de patiënten met DVT gevonden en bij 20,1% (92/458) van de patiënten met LE. In de ziekenhuisstudie werd bij 68% (34/50) van de patiënten met DVT een D-dimeerbepaling uitgevoerd in het diagnostisch proces. Bij 55/75 (73,3%) patiënten met LE werd een D-dimeerbepaling uitgevoerd. De toegepaste medische beeldvorming in de ziekenhuisstudie voor DVT is echografie en CTPA of V/P scintigrafie voor longembool. Uit de Intego database konden geen gegevens over beeldvorming gevonden worden.

Conclusies: Klinische beslisregels, D-dimeren en medische beeldvorming zijn reeds in vele studies gevalideerd voor de diagnose van diep veneuze trombose en longembool. Toepassing hiervan in de huisartspraktijk en in het ziekenhuis is aanbevolen.

Trefwoorden: diep veneuze trombose, longembool, D-dimeren, beeldvorming, huisarts, ziekenhuis
ICPC code: K94.01 en K93 Contact: woutergoossens@gmail.com

Inleiding p5

Deel 1: Literatuurstudie
Methode Literatuurstudie p6

Onderzoeksvraag: Wat is de waarde van klinische beslisregels bij de diagnose van Diep Veneuze Trombose (=DVT) of Longembool (=LE)?
1.1. Klinische Beslisregels p6
1.1.1. Anamnese en klinisch onderzoek bij DVT en LE p6
1.1.1.1 Anamnese en Klinisch onderzoek bij DVT p6
1.1.1.2 Anamnese en Klinisch onderzoek bij LE p7
1.1.1.3 Differentiaal diagnose DVT en LE p8
1.1.2 Klinische Beslisregels voor diagnostiek DVT p9
1.1.2.1. Regel van Wells voor diagnostiek DVT p9
1.1.2.2. Andere klinische beslisregels voor DVT p11
1.1.2.2.1. Empirische score voor DVT p11
1.1.2.2.2. Andere klinische beslisregels voor DVT p11
1.1.2.3. Klinische beslisregel voor DVT voor de huisarts: Nederlandse Eerste Lijnsbeslisregel p12
1.1.3. Klinische Beslisregels voor diagnostiek LE p13
1.1.3.1. Regel van Wells voor diagnostiek LE p13
1.1.3.2. Gereviseerde Geneva score voor diagnostiek LE p15

Onderzoeksvraag: Wat is de waarde van de D-dimeertest bij de diagnose van Diep Veneuze Trombose of Longembool?
1.2. D-dimeren p16
1.2.1. Etiologie D-Dimeren p16
1.2.2. D-dimeerbepaling: verschillende testen p17
1.2.2.1 Point-of-care D-dimeertesten p19
1.2.3. Waarde D-dimeerbepaling p21
1.2.4. D-dimeren als diagnostische test bij acute DVT en LE p22
1.2.5. Grenswaarde voor D-dimeerbepaling p24

Onderzoeksvraag: Wat is de relevantie van beeldvormende onderzoekingen bij de diagnose Diep Veneuze Trombose en Longembool?
1.3 Medische Beeldvorming p25
1. 3.1 Beeldvormende onderzoekingen bij DVT p25
1.3.1.1. Echografie bij DVT p25
1.3.1.1.1. Tweepunts-compressie echografie p28
1.3.1.1.2. Complete Compressie-echografie p28
1.3.1.1.3. Combinatie echografie met klinische beslisregels en D-dimeerbepaling p29
1.3.1.2 Flebografie bij DVT p29

1.3.2. Beeldvormende onderzoekingen bij LE p29
1.3.2.1.RX thorax bij LE p29
1.3.2.2.Computer tomografie bij LE p29
1.3.2.2.1. Combinatie CT met klinische beslisregels en D-dimeren bij LE p31
1.32.3. Ventilatie-Perfusiescintigrafie bij LE p31
1.3.2.4. Pulmonalisangiografie bij LE p32
1.3.2.5. Magnetische Resonantie Angiografie bij LE p32

Deel 2: Intego

2.1. Inleiding p33
2.2. Onderzoeksvragen voor Intego ivm DVT en LE p33
2.3. Methode p33
2.3.1. Wat is Intego? p33
2.3.2 DVT en LE p34
2.4. Resultaten p35
2.4.1. Resultaten DVT p35
2.4.2. Resultaten LE p35
2.4.3. Evolutie van Incidenties van DVT en LE 2002-2011 p36
2.4.3.1. Incidentie DVT vrouwen p36
2.4.3.2. Incidentie DVT mannen p37
2.4.3.3. Incidentie LE vrouwen p38
2.4.3.4. Incidentie LE mannnen p38
2.5. Besluit p39

Deel 3: Ziekenhuisstudie

3.1. Inleiding p40
3.2. Onderzoeksvragen p40
3.3. Methode p40
3.4. Resultaten p41
3.4.1 DVT p41
3.4.2. LE p42
3.5. Besluit p43

Deel 4: Algemeen Besluit p44

Referenties p47

Bijlagen p51
1. Studieprotocol Advies Ethische Commissie p51
2. Goedkeuring Ethische Commissie p52
3. Tabellen Ziekenhuisstudie p53

Inleiding

Patiënten met klachten en symptomen die kunnen wijzen op diep veneuze trombose (=DVT) en longembool (=LE) worden frequent door de huisarts en in het ziekenhuis gezien.
Bij ongeveer 2 op 10 patiënten met een vermoeden van DVT wordt ook daadwerkelijk de diagnose DVT gesteld en bij 1 op 8 patiënten met een vermoeden van LE de diagnose LE. DVT en LE komen vaak samen voor.

In deze masterproef gaan we na wat het beste diagnostische beleid is om tot een accurate diagnose te komen van DVT of LE, dit zowel bij de huisarts als in het ziekenhuis. Het is opportuun om de diagnose van DVT of LE zo snel mogelijk te stellen om vervolgens een therapeutisch beleid te starten. Gezien het hoge mortaliteitsrisico van LE is een correcte diagnose belangrijk.

Het eerste deel van deze masterproef is een literatuurstudie over diagnostiek bij DVT en LE. In een tweede fase wordt dit getoetst aan de huisartssituatie (Intego-database) en ook aan de ziekenhuissituatie (ziekenhuissstudie).

Deel 1: Literatuurstudie

Methode Literatuurstudie

Er werd gezocht op pubmed met MESH termen 'deep venous thrombosis', 'pulmonary embolism', 'diagnosis', 'meta-analysis', 'systematic review', 'clinical decision rules', 'd-dimer', 'CT', 'MRI', 'echography' en 'POC'. Verschillende combinaties van MESH termen werden gebruikt.
Systematische reviews en meta-analysen werden bekeken.
Er werd ook gekeken via Cebam op Dynamed naar 'deep venous thrombosis' en 'pulmonary embolism'.In de ondertitel 'diagnosis' werd de referentielijst bekeken en relevante literatuur geselecteerd.
Uit de NHG standaard 'Diep veneuze trombose en longembool' en de richtlijn 'Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose' werd ook literatuur geselecteerd uit de referentielijst die betrekking had op diagnose.
Er werden ook artikels uit de referentielijsten gehaald van gevonden literatuur.

1.1. Klinische Beslisregels

1.1.1. Anamnese en klinisch onderzoek bij DVT en LE

1.1.1.1 Anamnese en Klinisch onderzoek bij DVT

De beschikbare klinische informatie uit anamnese en lichamelijk onderzoek, is vaak ontoereikend om de diagnose van DVT met zekerheid te stellen. Men vermoedt een diep veneuze trombose bij een patiënt met een unilateraal gezwollen, pijnlijk en rood (onder)been zonder duidelijke verklaring. Zwelling is het meest specifieke teken bij DVT. Pijn en roodheid zijn aanwezig bij meer dan de helft van de patiënten. [1]
Als er via de anamnese risicofactoren naar boven komen, dan wordt dat vermoeden versterkt. Risicofactoren voor veneuze trombo-embolie zijn: een eerdere episode van veneuze-trombo-embolie, oestrogeengebruik, maligniteiten, recent trauma van het been, recente operatie, zwangerschap of postpartum, immobilisatie, reizen en bekende trombofilie of andere stollingsproblemen in de familie. [2]
Zonder bijkomende aanvullende diagnostische middelen kan men met enkel klinisch onderzoek en anamnese de diagnose DVT niet aantonen of uitsluiten.

Table 1. Major risk factors for venous thromboembolism.

Category	Comments
Surgery	Major abdominal pelvic surgery Hip/knee surgery Postoperative intensive care
Obstetrics	Pregnancy/puerperium
Cardiorespiratory disease	Acute myocardial infarction Disabling disease
Lower limb problems	Fracture Varicose vein Stroke/spinal cord injury
Malignant disease	Abdominal/pelvic Advanced/metastatic Concurrent chemotherapy
Miscellaneous	Increasing age Previous proven PE/DVT Immobility Thrombotic disorders Trauma

DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary embolism.

Figuur 1: Risicofactoren voor veneuze trombo-embolie [3]

Aangezien aanvullende diagnostische middelen zoals D-dimeren in bloed en echografie relatief eenvoudig beschikbaar zijn, wordt de drempel om die te gebruiken best vrij laag gelegd.
Bij ongeveer 20% van de patiënten, die door de huisarts worden doorverwezen met het vermoeden van DVT blijkt bij echografie inderdaad DVT aanwezig.
Omdat noch klinisch onderzoek, noch de anamnese alleen of in combinatie correct de aanwezigheid of afwezigheid van DVT kan voorspellen, zijn klinische beslisregels opgesteld die beide items bevatten. [4]

1.1.1.2. Anamnese en Klinisch onderzoek bij LE

Dyspneu, ontstaan in seconden tot minuten, die gepaard gaat met thoracale pijn, en/of hoesten kan wijzen op een longembool.

Table 2. Main clinical presentations of pulmonary embolism.

	Collapse, previously well	Pulmonary haemorrhage	Isolated dyspnoea	Collapse, poor reserve
Frequency (%)	5	60	25	10
Pulmonary artery occlusion	Extensive	Small/moderate	Moderate/large	Small/moderate
Examination*	Acute right heart strain	May have localising signs	Tachypnoea	
Chest radiograph*	Usually normal	Often suggestive	Usually normal	May be suggestive
ECG*	Often acute right heart strain	Normal	Non–specific changes	
Arterial gas tensions	Markedly abnormal	May be normal	Usually abnormal	

* May be helpful in excluding other diagnoses.

Figuur 2: Verschillende mogelijke klinische presentaties bij longembool [5]

In een studie van Stein et al. werd bij 192 patiënten, bij wie een acute longembool was aangetoond met een CT-scan, nagegaan welke symptomen en klachten patiënten met een longembool hadden. Anamnestisch had 79% van de patiënten last van dyspneu, 16% van de patiënten alleen bij inspanning. Thoracale pijn vastzittend aan de ademhaling trad op bij 47% van de patiënten, hoesten bij 43%. Ongeveer 40% van de patiënten had óók klachten van de kuit of het dijbeen. Bij lichamelijk onderzoek werd bij 54% van de patiënten een tachypneu (> 20/min) gevonden, bij 24% tachycardie (> 100/min). Bij auscultatie van de longen werd slechts bij 26% van de patiënten

afwijkingen gevonden, waaronder verminderd ademgeruis (12%) en crepitaties (14%). Bij 47% van de patiënten werden symptomen van DVT aan de kuit of het dijbeen gevonden. Circulatoire collaps trad bij 8% van de patiënten op. [6]

Table 3 **Clinical characteristics of patients with suspected PE in the emergency department (adapted from Pollack *et al.* (2011)).**[82]

Feature	PE confirmed (n = 1880)	PE not confirmed (n = 528)
Dyspnoea	50%	51%
Pleuritic chest pain	39%	28%
Cough	23%	23%
Substernal chest pain	15%	17%
Fever	10%	10%
Haemoptysis	8%	4%
Syncope	6%	6%
Unilateral leg pain	6%	5%
Signs of DVT (unilateral extremity swelling)	24%	18%

DVT = deep vein thrombosis.

Figuur 3: Klinische symptomen bij patiënten met vermoeden van longembool op spoed [5]

Net als bij DVT hebben het klinisch onderzoek en de anamnese een beperkte voorspellende waarde om de diagnose van longembool vast te stellen of uit te sluiten. Zoals ook blijkt uit figuur 13, waarbij klinische symptomen bij vermoeden van longembool weinig specifiek blijken. Net zoals bij DVT zijn daarom klinische beslisregels ontwikkeld, waarbij men een risicoscore berekent op longembool. Op basis van de risicoscore wordt beslist of het nodig is om verder diagnostische middelen toe te passen of niet.

1.1.1.3. Differentiaal diagnose DVT en LE

De huisarts ziet patiënten met klachten die kunnen wijzen op DVT of longembool, maar deze klachten kunnen evengoed passen bij andere aandoeningen. Het is de taak van de huisarts om een diagnostisch landschap op te maken en bij vermoeden van DVT of longembool een diagnostisch algoritme te volgen dat verder aan bod zal komen.

Differentiaaldiagnose DVT	*Differentiaaldiagnose longembool*
– *Spierscheur/-hematoom*	– *Spierpijn*
– *Tromboflebitis*	– *Ribcontusie/-fractuur*
– *Cellulitis/erysipelas*	– *Syndroom van Tietze (costochondritis)*
– *Lymfangitis*	– *Hyperventilatie*
– *Artritis*	– *Pneumothorax*

– *Geruptureerde bakercyste*	– *Astma*
– *Posttrombotisch syndroom*	– *Acuut coronair syndroom of angina pectoris*
	– *Hartfalen*
	– *Pneumonie*
	– *Thoracale aneurysma/aorta dissectie*
	– *Exacerbatie COPD*
	– *Aortaklepstenose*
	– *Intercostale neuralgie*
	– *Pleuritis*
	– *Pericarditis*
	– *Bronchuscarcinoom*
	– *Metabole acidose*
	– *Herpes zoster*
	– *Gastro-oesofagale reflux*

Figuur 4: Differentiaal Diagnose DVT en longembool

Omdat noch fysische diagnostiek, noch de anamnese alleen of in combinatie correct de aan- of afwezigheid van DVT en/of longembool met zekerheid kunnen voorspellen, zijn klinische beslisregels opgesteld.
Het gebruik van de D-dimeerbepaling, gecombineerd met een klinische beslisregel is in veel studies toegepast en geëvalueerd. Het uitgangspunt van deze studies is het veilig uitsluiten van DVT en longembool, waardoor onnodige vervolgdiagnostiek wordt voorkomen en de patiënt een eventueel overbodige behandeling met therapeutische antistolling wordt onthouden.
De introductie van klinische beslisregels heeft geleid tot een gestandaardiseerde evaluatie van de klinische pre-test probabiliteit bij patiënten met vermoeden van longembool of DVT.
De indicatie voor aanvullende diagnostiek wordt gesteld met behulp van deze klinische beslisregels.

1.1.2. Klinische Beslisregels voor diagnostiek DVT

1.1.2.1. Regel van Wells voor diagnostiek DVT

Voor DVT zijn er verschillende klinische beslisregels. De regel van Wells is de eerst gepubliceerde en de meest gevalideerde en gebruikte beslisregel. Ze maakt gebruik van informatie van anamnese, medische voorgeschiedenis en klinisch onderzoek en bestaat uit negen items. [7]

Tabel 4: Klinische beslisregel volgens Wells bij DVT

Score	
- Maligniteit aanwezig	1
- Immobilisatie been (parese, paralyse, gipsspalk)	1
- Bedrust >3 dagen, grote operatie <4 weken	1
- Zwelling gehele been	1
- Verschil in kuitomvang ≥ 3 cm	1
- Pitting oedeem van het symptomatische been	1
- Uitgezette oppervlakkige venen	1
- Pijn in beloop van diepe venen	1
- Alternatieve diagnose	-2
Hoog risico	≥3
Intermediair risico	1-2
Laag risico	≤0
Waarschijnlijk	≥2
Onwaarschijnlijk	<2

Figuur 5: Wells regel voor DVT [8]

Er wordt 1 punt gegeven voor elk item en er worden 2 punten afgetrokken als er een alternatieve diagnose meer waarschijnlijk is dan DVT.
De klinische beslisregel categoriseert patiënten in een lage waarschijnlijkheid op DVT (0 punten: 4,0%-8% risico), middelmatig (1-2punten: 13-23% risico) en hoog (3punten: 44-61% risico) en werd recent vereenvoudigd tot DVT onwaarschijnlijk (< 2 punten) of DVT waarschijnlijk (≥ 2 punten). [7]
Een meta-analyse van Goodacre et al. van 2005 toonde dat bij een lage score op de regel van Wells (voor DVT) de negatieve voorspellende waarde 96% is (95% BI: 87-100%). De negatieve likelihood ratio is 0.25 (0.21-0.29). De positieve likelihood ratio is ongeveer 6 bij een hoge score op de regel van Wells(≥ 3 punten). [9]
De regel van Wells kan zowel gebruikt worden bij het uitsluiten als bij het aantonen van DVT, maar de sensitiviteit van de test is te gering om de regel van Wells als enig diagnosticum te gebruiken: aanvullende diagnostiek, zoals D-dimeerbepaling of echografie van de beenvaten, is noodzakelijk. De inter-observer-variabiliteit van de Wells-score is goed (kappa=0,85) en is onafhankelijk van de ervaring van de arts. [7]
Er werden enkele alternatieve klinische beslisregels voorgesteld omwille van het subjectieve element en het gebrek aan validatie bij geselecteerde patiëntengroepen waaronder zwangere vrouwen, patiënten met een eerder doorgemaakte episode van DVT of longembool, patiënten met klachten langer dan 60 dagen, patiënten met vermoeden van longembool of die antistollingstherapie langer dan 2 dagen gebruikten.[10]
De alternatieve klinische beslisregels werden nog niet zo uitgebreid gevalideerd zoals de Wells regel. Daarom raden sommigen de Wells regel nog steeds aan als eerste keuze klinisch beslisregel. Omwille van het feit dat DVT niet enkel door een D-dimeer test of een klinische risico

met 100% zekerheid kan uitgesloten worden, moeten beide testen samen gebruikt worden.
Bij een combinatie van een laag risico op DVT volgens Wells (score minder dan 2 punten) en een normale D-dimeer bloedwaarde, geeft dit een negatieve waarschijnlijkheid ratio (likelihood ratio) van 0,08 voor de aanwezigheid van een DVT. [10]

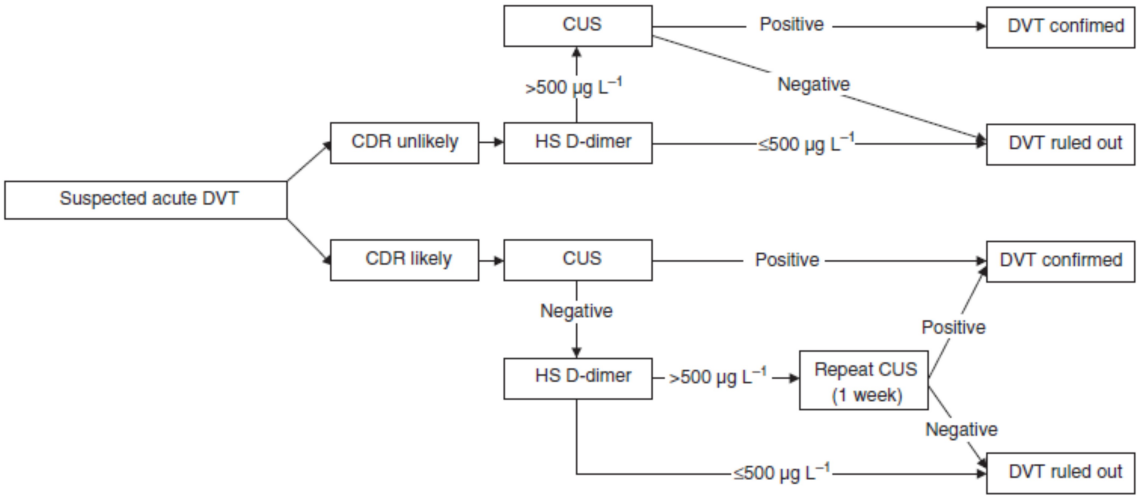


Fig. 1. Preferred diagnostic algorithm for clinically suspected DVT. DVT, deep vein thrombosis; CDR, clinical decision rule; CUS, compression ultrasonography.

Figuur 6: Diagnostisch algoritme bij vermoeden van DVT [11]

1.1.2.2. Andere klinische beslisregels voor DVT

1.1.2.2.1. Empirische Score

Bij de empirische score schat de behandelende arts de waarschijnlijkheid in van DVT zonder het gebruik van een formeel ontwikkelde beslisregel als hulpmiddel.
Er lijkt geen verschil in nauwkeurigheid tussen empirische kansschatting en de gestandaardiseerde regel van Wells bij patiënten met vermoeden van DVT. De empirische score is wel slechts in een paar studies bestudeerd.

1.1.2.2.2. Andere klinische beslisregels: Ambulatory Score System, Kahn Score System en St. Andre Score System.

De score volgens Wells heeft enkele voordelen. Deze score is gestandaardiseerd , getest bij zowel poliklinische als opgenomen patiënten in het ziekenhuis. Ook de nauwkeurigheid van de test is in vele studies gemeten. Op basis hiervan bestaat in het algemeen de voorkeur voor de score volgens Wells als klinische beslisregel voor DVT bij patiënten in het ziekenhuis.

1.1.2.3 Klinische beslisregel voor DVT voor de huisarts: Nederlandse Eerste Lijnsbeslisregel

De huisarts moet in de eerste lijn beslissen of de patiënt al dan niet moet doorverwezen worden voor een verdere diagnostische uitwerking. Slechts bij 20% tot 30% van de doorverwezen patiënten wordt de diagnose van DVT bevestigd.
In de huisartsenpraktijk bleek dat een diagnose van DVT met de regel van Wells in combinatie met een D-dimeer test, bij 3% van de patiënten werd gemist.
Daarom ontwikkelde men een klinische beslisregel specifiek voor de huisarts, namelijk de Eerste Lijnsbeslisregel in 2005. Deze moet DVT, bij patiënten met vermoeden van DVT, op een veilige manier kunnen uitsluiten zonder de noodzaak om door te verwijzen te hoog te maken.
De beslisregel is gebaseerd op een puntenoptelling en een verdeling van patiënten in 4 risicogroepen: zeer laag risico, laag, matig en hoog risico op DVT. De beslisregel is gebaseerd op een cross-sectionele studie van 1295 patiënten die hun huisarts consulteerden met symptomen, suggestief voor DVT. De puntenoptelling van deze beslisregel is gebaseerd op 8 onafhankelijke indicatoren voor de aanwezigheid van DVT. De D-dimeerbepaling heeft het belangrijkste gewicht in de beslisregel. [11]

Tabel 1: Items die gescoord worden bij Nederlandse Eerste Lijnsbeslisregel [12]

Item	**Aantal Punten**
mannelijk geslacht	1
orale contraceptiva gebruik	1
actieve maligniteit	1
recente chirurgie	1
afwezigheid van beentrauma	1
varices	1
omtrek van de kuit ≥ 3 cm	2
abnormaal D-dimeer test resultaat	6

Score 0-3: zeer laag risico van 0,7% op DVT
Score 4-6: laag risico van 4,5% op DVT
Score 7-9: matig risico van 21,7% op DVT
Score 10-13: hoog risico van 51,3% op DVT

Toepassing van deze regel kon het aantal verwijzingen verminderen met 23%. Slechts 0% tot 7% van de patiënten met effectief een DVT zouden niet doorverwezen worden.
Bij patiënten die niet doorverwezen zijn, wordt op grond van de toepassing van de beslisregel een

echo-onderzoek aangewezen bij persisterende klachten en vermoeden van DVT.
Op basis van deze acht simpele diagnostische indicatoren gebaseerd op anamnese, klinisch onderzoek en het resultaat van D-dimeerbepaling is het mogelijk om veilig een DVT bij een groot aantal patiënten bij de huisarts uit te sluiten, dit met minder dan 1% gemiste DVT patiënten. Deze Nederlandse Eerstelijnsbeslisregel werd gevalideerd in twee daarop volgende studies. De eerste studie werd uitgevoerd in 2006, waarbij 532 patiënten met vermoeden van DVT werden geïncludeerd. Vergelijkbare resultaten werden gevonden als in de eerste studie. Bij de score 0-3 (n=112, 21%) werd geen enkele DVT gevonden (negatief voorspellende waarde= 100%). De positief voorspellende waarde bij een score ≥ 4 was 23%. Bij de andere studie uitgevoerd in 2009, werden 1028 patiënten met vermoeden van DVT geïncludeerd. Deze beslisregel is heel interessant voor huisartsen maar enkel in een situatie waarbij de huisarts vlot beschikt over een D-dimeer POCT test, zodat hij binnen 10 à 15 minuten het resultaat van de D-dimeerbepaling heeft. In Nederland zijn er reeds op verschillende plaatsen huisartsen die zo'n POCT test ter beschikking hebben. In België is dit momenteel nog niet het geval, doch dit kan misschien veranderen naar de toekomst toe. [12]

1.1.3. Klinische beslisregels voor diagnostiek longembool

Voor acuut longembool zijn er 2 extensief gevalideerde klinische beslisregels in verschillende studies gevalideerd met name de Wells regel en de gereviseerde Geneva score.

1.1.3.1. Regel van Wells voor diagnostiek longembool

De Wells regel is reeds gevalideerd in vele prospectieve studies. Aanvankelijk bestond deze beslisregel uit vele items, maar later is de beslisregel vereenvoudigd op basis van logistische regressie tot zeven variabelen, gebaseerd op symptomen, lichamelijk onderzoek en een oordeel of longembool de meest waarschijnlijke diagnose is. [13]
Zoals bij de Wells regel voor DVT is het subjectieve item ‘oordeel of longembool de meest waarschijnlijke diagnose is’, hetgene dat het meest bekritiseerd wordt, aangezien het een groot gewicht draagt in de score.
Gebruikmakend van deze regel kunnen patiënten worden geclassificeerd in groepen met waarschijnlijkheid op longembool(<2 punten: 2-5,9% risico), middelmatige (2-6 punten: 17-24% risico) of hoge waarschijnlijkheid (6 punten: 54-78% risico) ofwel alternatief longembool onwaarschijnlijk (<of = 4 punten: 2,3-9,4% risico) of longembool waarschijnlijk (> 4 punten: 28-52% risico). [13]

Wells-regel			gereviseerde Geneva-score		
items	**origineel**	**gesimplificeerd**	**items**	**origineel**	**gesimplificeerd**
eerdere longembolie of diepveneuze trombose	1,5	1	eerdere longembolie of diepveneuze trombose	3	1
hartfrequentie >100/min	1,5	1	hartfrequentie 75-94/min	3	1
			hartfrequentie ≥ 95/min	5	2
operatie of immobiliteit in de afgelopen 4 weken	1,5	1	operatie of fractuur in afgelopen maand	2	1
haemoptoë	1	1	haemoptoë	2	1
actieve maligniteit	1	1	actieve maligniteit	2	1
klinische verschijnselen van diepveneuze trombose	3	1	eenzijdige pijn onderste extremiteit	3	1
alternatieve diagnose minder waarschijnlijk dan longembolie	3	1	pijn aan onderste extremiteit bij palpatie en eenzijdig oedeem	4	1
			leeftijd > 65 jaar	1	1
klinische waarschijnlijkheid*			**klinische waarschijnlijkheid***		
longembolie onwaarschijnlijk	≤ 4	≤ 1	longembolie onwaarschijnlijk	≤ 5	≤ 2
longembolie waarschijnlijk	> 4	> 1	longembolie waarschijnlijk	> 5	> 2

*De klinische waarschijnlijkheid wordt bepaald door de som van de scores voor de verschillende items.

Figuur 7: Wells Regel en gereviseerde Geneva-score voor diagnostiek longembool [14]

In prospectieve studies werd longembool gediagnosticeerd bij respectievelijk 3-28% van de patiënten met een lage score, 16-46% met een intermediaire score, en 38-98% met een hoge score. De diagnose van longembool werd in deze studies bevestigd door middel van ventilatie-perfusiescan of pulmonalisangiografie. [15]

Patiënten met een 'waarschijnlijk longembool' volgens de regel van Wells moeten verdere diagnostiek ondergaan onafhankelijk van de D-dimeer waarde in het bloed, omdat veneuze trombo-embolie kan gediagnosticeerd worden bij 9,3% (95% BI, 4,8-17) van de patiënten met een negatieve D-dimeer test in deze patiëntengroep. [15]

Een meta-analyse met prospectieve studies van hoge kwaliteit bevestigde dat het veilig was om longembool uit te sluiten op basis van een normaal D-dimeer resultaat in combinatie met een onwaarschijnlijk longembool volgens de beslisregel. Dit werd bevestigd door het laag risico bij 1660 patiënten met een gepoolde negatieve voorspellende waarde van 99,7% en een erg laag longembool-gerelateerd mortaliteitsrisico van 0,06%. [16]

Gezien de hoge accuraatheid kan de regel van Wells, zowel gebruikt worden bij het uitsluiten, als bij het aantonen van longembool. Maar de voorspellende waarde van de test is te klein om de

regel van Wells als enig diagnosemiddel te gebruiken. Aanvullende diagnostiek zoals D-dimeerbepaling of CT van de longen is aangewezen.

1.1.3.2. Gereviseerde Geneva score voor diagnostiek longembool.

Net zoals bij de beslisregel voor DVT is het subjectieve oordeel van 'waarschijnlijkheid van een alternatieve diagnose' een item dat ter discussie staat. Bij het opmaken van de Wells regel werden patiënten met een eerder doorgemaakte longembool, klachten langer dan 3 dagen, zwangere vrouwen en antistollingstherapie gedurende meer dan 72 uur uitgesloten. De regel van Wells is bij deze patiënten dus ook niet gevalideerd.

Er werden verschillende andere klinische beslisregels ontwikkeld om een objectievere beslisregel te vormen. De gereviseerde Geneva score is de best gevalideerde. Ze bevat bijna dezelfde items als de Wells regel (zie figuur 9) met uitzondering van het klinisch oordeel van de waarschijnlijkheid van longembool. [17]

Deze regel heeft net als de Wells regel zowel een 3- als een 2-niveaus uitkomst: lage waarschijnlijkheid (<3 punten: 6,6-13% risico), middelmatige (3-10 punten: 58-82% risico) en hoge waarschijnlijkheid (>10 punten: 58-82% risico) of longembool niet waarschijnlijk (≤ 2 punten: 13-19% risico) of longembool wel waarschijnlijk (>2 punten, 28-35% risico). [17]

Verschillende meta-analyses bespreken de klinische bruikbaarheid van de klinische beslisregels van Wells en de gereviseerde Geneva score. Ze concluderen dat de beslisregels vergelijkbare accuraatheid geven. [18]

Voor praktische doeleinden werden beide klinische beslisregels vereenvoudigd door aan elk item maar 1 punt toe te kennen zonder een vermindering van diagnostische accuraatheid. De Prometheus studie is een prospectieve beleidsstudie (2011), die de originele Wells regel en de gereviseerde Geneva score vergelijkt met de 2 vereenvoudigde versies van Wells en Geneva. 807 opeenvolgende patiënten met vermoeden van een longembool werden geïncludeerd. De prevalentie van longembool was 23%. Het aantal patiënten met de uitslag ‘longembool onwaarschijnlijk’ bedroeg 62% (met de gesimplificeerde Wells-regel) tot 72% (met de Wells-regel). Bij de uitslag’ longembool onwaarschijnlijk’ in combinatie met een niet-afwijkende D-dimeerwaarde, werd bij 22-24% van alle patiënten een longembool uitgesloten. Bij 30% van de patiënten was geen bijkomende beeldvorming nodig. Er bestond geen verschil tussen de verschillende beslisregels in het aantal gemiste longembolen. De 4 besproken beslisregels zijn even betrouwbaar in het uitsluiten van een acuut longembool in combinatie met een niet-afwijkende

uitslag van de D-dimeertest. Deze prospectieve studie toont verder aan dat ook de gesimplificeerde scores in de klinische praktijk kunnen gebruikt worden. [19]

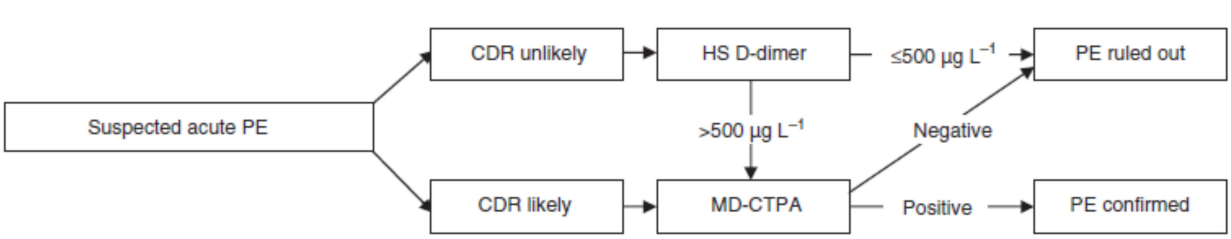


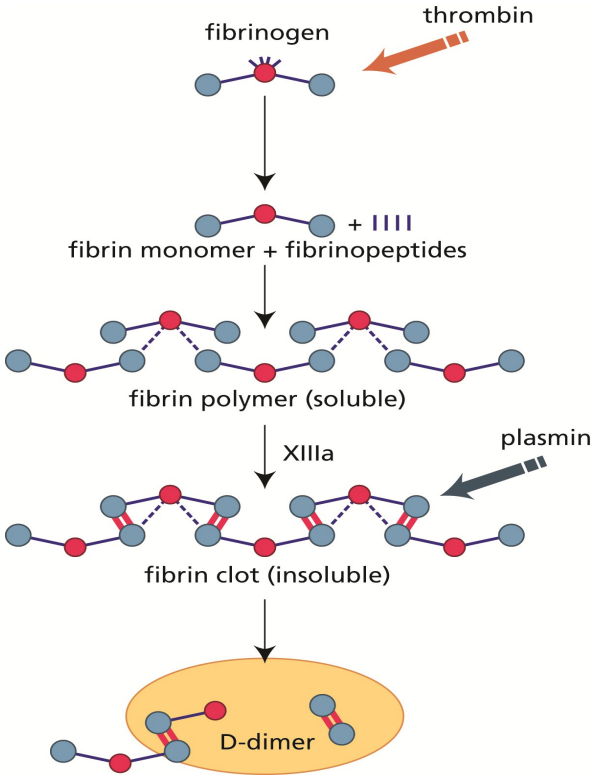
Fig. 2. Preferred diagnostic algorithm for clinically suspected PE. PE, pulmonary embolism; CDR, clinical decision rule; HS, high sensitive; MD-CTPA, multi-row detector computed tomography pulmonary angiography.

Figuur 8: Diagnostisch stroomschema voor diagnose longembool bij patiënten met vermoeden van longembool [11]

1.2. D-dimeren

1.2.1. Etiologie D-dimeren

Een bloedstolsel bestaat uit een netwerk van fibrinen, stollingseiwitten. Een paar uur nadat een bloedstolsel gevormd is, begint het afbreken van de fibrineketens, waarbij onder andere D-dimeerfragmenten in de bloedsomloop komen. D-dimeren zijn afkomstig van fibrine dat als gevolg van fibrinolyse vrijkomt. D-dimeren zijn dus fibrinedegradatieproducten. D-dimeren worden zo genoemd omdat ze twee gecrosslinkte D-fragmenten van fibrine bevatten. [20]



Figuur 9: Vorming van D-dimeren

D-dimeren zijn een unieke merker van fibrine degradatie, die gevormd wordt door de sequentiële actie van 3 enzymen: trombine, factor XIIIa en plasmine. Eerst splitst trombine fibrinogeen in fibrine monomeren die polymeriseren en waar factor XIII aan gebonden wordt. Ten tweede activeert trombine plasma factor XIII dat gebonden wordt aan de fibrine polymeren tot het actieve transglutaminase, factor XIIIa. Factor XIIIa katalyseert de vorming van covalente bindingen tussen D-domeinen in het gepolymeriseerd fibrine, waardoor een onoplosbaar fibrinenetwerk gevormd wordt.
Wanneer zich een fibrinestolsel heeft gevormd, zal dat door de fibrinolytische werking van plasmine (geactiveerd plasminogeen) weer afgebroken worden. Plasmine splitst het fibrine stolsel (gecrosslinkte fibrine) en stelt D-dimeren vrij. [21]

Onder normale omstandigheden wordt plasminogeen geactiveerd door tissue-plasminogen activator afkomstig van endotheelcellen. Andere activators van plasminogeen zijn onder andere bacterieproducten zoals streptokinase (van hemolytische streptokokken), stafylokinase (van stafylokokken), urokinase (proteolytisch enzym gevormd uit pro-urokinase). De werking van plasmine leidt tot de vorming van fibrinogeen- en fibrinedegradatieproducten (een verzameling van al of niet gecrosslinkte fragmenten X, Y, D en E). De aanwezigheid van ‘D2E’-fragmenten, bestaande uit twee gekoppelde D-gebieden en één E-gebied (D-dimeer) is de meest constante en karakteristieke bevinding bij de afbraak van gecrosslinkt fibrine (zie figuur 1). [21]

1.2.2. D-dimeerbepaling: verschillende testen

Oude methoden, zoals ethanol-gelationtest en de protamine-paracoagulatiest gebruiken toevoeging van ethanol of protamine aan citraatplasma, dat complexen van fibrinemonomeren en fibrinedegradatieproducten bevat. Dan ontstaat een polymerisatie van fibrinemonomeren en/of fragment X waardoor een zichtbare gelvorming ontstaat. Deze testen zijn positief wanneer er een uitgebreide activatie van het stollingssysteem is**.** [22]

In 1983 werd voor het eerst een monoklonaal antilichaam ontwikkeld tegen gekoppelde D-gebieden (D-dimeer). Sindsdien zijn er door veel verschillende fabrikanten zeer veel commerciële testen ontwikkeld voor de meting van D-dimeren in bloed of plasma, elk gebruikmakend van eigen (dus verschillende) monoklonale antistoffen en eigen (vaak verschillende) referentiewaarden voor het vaststellen van positieve of negatieve uitslagen. Hoewel er met behulp van monoklonale antistoffen veel biologische markers van trombinevorming en fibrinolyse op diagnostische bruikbaarheid onderzocht zijn, blijkt meting van D-dimeerwaarden het meest waardevol. [22]

De klassieke ELISA (microplate enzyme-linked immunosorbent assay) is een accurate test voor D-dimeerbepaling met een hoge sensitiviteit, maar de uitvoering duurt 2 tot 4 uur en is te arbeidsintensief en niet geschikt voor bepaling in één enkel bloedstaal. De test is daardoor niet geschikt voor de dagelijkse klinische praktijk. [23]

Er zijn snelle ELISA-bepalingen ontwikkeld, die geschikt zijn voor D-dimeerbepaling in één enkel bloedstaal. De meest gebruikte test is de Vidas D-dimeer test, die in plaats van enzymkwantificering, fluorescentiekwantificering gebruikt (ELFA= enzyme-linked immunofluorescence assay) wat automatisch verloopt met een analysetijd van ongeveer een half uur. [23]
De latexagglutinatietests zijn minder sensitief, maar specifieker. Ze zijn eenvoudig en snel uit te voeren met één bloedstaal. De bepalingen zijn kwalitatief, semi-kwantitatief (door verdunning van het plasmamonster) of kwantitatief en uitvoerbaar met serum, plasma of volbloed.
De meest gebruikte methode is de geautomatiseerde latex-immunotest in citraatplasma met een bepalingstijd van circa 10 à 15 minuten, zoals bijvoorbeeld de LIA-test en Tinaquant D-dimeerbepalingen. [23]

Twee semi-kwantitatieve D-dimeer testen, de Nyocard D-dimeertest en de Instant IA, zijn gebaseerd op immunofiltratietechnieken, waarbij een permeabele membraan een monoklonale antistof tegen D-dimeren krijgt, ook wel membraan- ELISA genoemd. [24]

Tenslotte is er de volbloed agglutinatietest SimpliRED, die twee geconjugeerde antistoffen gebruikt: één tegen specifieke antistof voor D-dimeren en één gericht tegen rode bloedcellen zodat bij aanwezigheid van D-dimeren agglutinatie (samenklonteren) optreedt van de rode bloedcellen in het plasmastaal. Deze test is iets minder sensitief in vergelijking met de ELISA-test, maar weliswaar veel specifieker. Het is een kwalitatieve test die slechts enkele minuten duurt en bij de patiënt kan uitgevoerd worden. [23]

In de jaren negentig zijn de meeste studies gepubliceerd over de Vidas-bepaling omdat de Vidas-bepaling de eerste te verkrijgen bepaling was. Geleidelijk kwamen er geautomatiseerde latex-immunoassays op de markt waarmee klinische studies werden uitgevoerd.
De resultaten van de diverse vergelijkingsstudies kunnen door verschillende patiëntenpopulaties en de prevalentie van de DVT of LE in uitkomsten verschillen. [23]

Table 1 Characteristics of various commercial DD assays (non-exhaustive list)

Technique	Examples	Sensitivity	Specificity	Comments
Microplate ELISA	Asserachrom® Ddi (Stago) Enzygnost® (Dade-Behring)* Dimertest Gold (Agen)*	High	Low	Considered as the gold standard; suitable for batch analysis and not useful for real-time single testing; observer-independent
ELISA and fluorescence (ELFA)	Vidas® DD (bioMérieux) AxSym® D-dimer (Abbott) Stratus® D-dimer (Dade-Behring)	High	Low	Similar sensitivity as classic microplate ELISA; quantitative; suitable for real-time use; observer-independent
ELISA and chemiluminescence	Immulite (Siemens) Pathfast (Mitsubishi)	High	Low	Similar sensitivity as classic microplate ELISA; quantitative; suitable for real-time use; observer-independent
ELISA and time-resolved fluorescence	Innotrac Aio!	–	–	No clinical study available; observer-independent
Immunofiltration and sandwich-type	NycoCard® (Nycomed),	High-intermediate	Low-intermediate	Reduced sensitivity compared with classic microplate ELISAs; quantitative; suitable for real-time use; observer-independent
	Cardiac D-dimer® (Roche)	High	High	Few clinical studies available, promising results
Semi-quantitative latex agglutination	Dimertest® latex (IL); Fibrinosticon® (bioMérieux) Ddi latex® (Stago)	Intermediate	Intermediate	Rapid, but insufficiently sensitive to be clinically useful; observer-dependent
Manual whole-blood agglutination	SimpliRED® (Agen) Clearview Simplify D-dimer® (Agen)	High-intermediate	Intermediate	Rapid, can be performed on whole blood. Exclusion of VTE only in association with low clinical probability; observer dependent
Second-generation latex agglutination (immuno-turbidimetric)	TinaQuant® (Roche) Liatest® (Stago) Automated Dimertest® (Agen) MDA® D-dimer (bioMérieux) Turbiquant® (Dade-Behring) Miniquant® D-dimer (Trinity) HemosIL® Dimertest HS (IL) Innovance D-dimer® (Dade-Behring)	High	Intermediate	Rapid and quantitative; comparable sensitivity to microplate ELISA; observer-independent

*No longer available.

Figuur 10: Verschillende D-dimeer testen [23]

1.2.2.1. Point-of-care D-dimeertesten

Point-of-care (POC) D-dimeertesten zijn recent geïntroduceerd in de huisartspraktijk om snelle exclusie van DVT of LE mogelijk te kunnen maken zodat er geen bloedstaal van de patiënt voor klassiek laboratorium gebaseerde D-dimeerbepaling moet doorgestuurd worden. POC D-dimeerbepalingen hebben een duidelijke praktische meerwaarde voor de huisarts omdat in de spreekkamer of bij de patiënt thuis het beleid onmiddellijk kan worden bepaald en niet gewacht hoeft te worden op de uitslag van het laboratorium. Voor de implementatie in de huisartspraktijk moeten de POC D-dimeertesten in studies gevalideerd worden.

In een meta-analyse van 2009 waarbij men POC-Dimeertesten voor de huisarts vergelijkt, werden 2 kwalitatieve (simpliRED, Clearview Simplify) en 2 kwantitatieve tests (Cardiac, Triage) vergeleken. Er werden 23 onderzoeken geïncludeerd met in totaal 13.959 patiënten met een vermoeden van DVT of LE. De sensitiviteit varieerde van 0,85% (SimpliRED; 95%-BI 0,78 tot 0,90) tot 0,96% (Cardiac; 95%-BI 0,91 tot 0,98). De specificiteit varieerde van 0,48% (Triage) tot 0,74% (SimpliRED). De kwantitatieve testen hadden een hogere sensitiviteit dan de kwalitatieve testen. De onderzoeken met kwantitatieve testen gingen overigens enkel over DVT, niet over longembool. [24]

Wat de gebruiksvriendelijkheid betreft voor de kwantitatieve testen is naast een wegwerp gedeelte een analyseapparaat nodig; voor de kwalitatieve test niet. De Cardiac en de Triage waren wat gebruiksvriendelijker dan Vidas en Pathfast. Deze laatste hebben een moeilijker kalibratieproces en een langere analyser opwarmtijd. Ze zijn ook duurder. Kwalitatieve testen zijn lichter, kleiner en kunnen tijdens een visite worden uitgevoerd. Ook de kostprijs voor een toestel is veel lager. [24]

In een studie van Geersing et al. (2010) werden bij 577 patiënten met een vermoeden van DVT, 5 POC D-dimeertesten met elkaar vergeleken, met echografie als referentietest. Laboranten (geen huisartsen dus) voerden deze 5 testen bij alle patiënten uit: 4 kwantitatieve (Vidas, Pathfast, Triage, Cardiac) en 1 kwalitatieve (Clearview Simplify). Alle POC D-dimeertesten toonden gelijkaardig hoge sensitiviteit, met variatie tussen 0,91% (Clearview Simplify) en 0,99% (Vidas). De specificiteiten varieerden tussen 0,39% (Pathfast) en waren het hoogst bij Cardiac (0,62%) en Clearview Simplify (0,64%). POC D-dimeer testen hebben een goede diagnostische accuraatheid om veilig en kosteneffectief DVT en LE uit te sluiten in de huisartspraktijk.[25]
De kwantitatieve Cardiac,Triage en de kwalitatieve Clearview Simplify POC D-dimeerbepaling werden als meest gebruiksvriendelijk in de huisartspraktijk ervaren op basis van een vragenlijst ingevuld door de huisartsen.

Table 2. Diagnostic accuracy measures of the 5 point-of-care D-dimer tests for the exclusion of DVT (N = 577).

D-dimer assay	Cutoff value	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	LR−[a] (95% CI)	NPV (95% CI)	AUC (95% CI)
Vidas	500 μg/L FEU	0.99 (0.96–1.0)	0.42 (0.37–0.46)	0.03 (0.01–0.24)	99.5 (98–100)	0.89 (0.82–0.97)
Pathfast	570 μg/L FEU	0.98 (0.94–1.0)	0.39 (0.35–0.44)	0.06 (0.02–0.29)	99.2 (98–100)	0.89 (0.81–0.97)
Triage	196 μg/L FEU	0.97 (0.93–1.0)	0.48 (0.44–0.53)	0.06 (0.03–0.23)	99.2 (98–100)	0.88 (0.80–0.97)
Cardiac	500 μg/L FEU	0.94 (0.88–0.99)	0.62 (0.58–0.67)	0.10 (0.07–0.25)	98.6 (97–100)	0.88 (0.80–0.96)
Clearview Simplify	80 μg/L	0.91 (0.85–0.98)	0.64 (0.60–0.69)	0.14 (0.09–0.29)	98.1 (97–100)	NA

[a] LR−, likelihood ratio negative; NPV, negative predictive value; NA, not applicable because it is a qualitative assay.

Figuur 12: Diagnostische accuraatheid bij 5 POC D-dimeertesten voor exclusie van DVT [25]

Het gebruik van een POC D-dimeertest in combinatie met een klinische beslisregel is een waardevolle aanvulling voor het diagnostisch beleid bij diagnose van DVT en LE. De kwalitatieve test geniet de voorkeur omdat ze de mogelijkheid geeft om een DVT en longembool veilig uit te sluiten tijdens een consult of een visite. De sensitiviteit van de kwalitatieve POC D-dimeertest is iets lager dan de kwantitatieve. De specificiteit is iets hoger. De gebruiksvriendelijkheid van de kwalitatieve test (een druppel bloed opzuigen in een pipet) weegt op tegen de iets lagere sensitiviteit van deze testen ten opzichte van de kwantitatieve testen.

Uit een cross-sectionele studie van BMJ (2014), uitgevoerd in verschillende landen en ook in België door middel van een online vragenlijst, bleek dat 94% van de 319 deelnemende huisartsen

in België graag een POC D-dimeertest zou willen gebruiken als hulpmiddel bij de diagnose van DVT en LE. [26]

In een studie van Oude Elferink et al. (2015) werden bij 290 patiënten met een vermoeden van DVT in de huisartspraktijk, 9 verschillende D-dimeertesten met elkaar vergeleken (waarvan 3 POC-D-dimeertesten). 8 kwantitatieve testen (zie figuur 13) werden gebruikt en 1 kwalitatieve test (Clearview Simplify). Er was een lage prevalentie (8,2%) van proximale DVT in deze studie, gediagnosticeerd met compressie echografie. Alle testen toonden in de lage risico populatie een excellente negatieve predictieve waarde van minstens 99% in combinatie met een klinische beslisregel (in deze studie werd zowel de Nederlandse Eerstelijnsbeslisregel als Wells regel gebruikt). Er was een verschil in gebruiksvriendelijkheid van de testen namelijk: de stabiliteit van de reagentia, de kalibratiemethode, de tijd die nodig was om een testresultaat te bekomen en de kost van de test. De kost per test voor de Simplify D-dimer was hoger dan voor de meeste laboratoriumtesten, maar die test kan uitgevoerd worden zonder additionele investeringen in analysers. De extra kosten door investeringen in analysers, controle en onderhoud van de analysers zal afhankelijk van het aantal testen per jaar zijn. [27]

Table V. Overview of handling characteristics and costs for nine D-dimer tests.

		Preparation time		Analysis	Reagent storage time[2]		Calibration			Costs	
Test	Samples[1]	reagent (min)	sample (min)	time (min)	on analyzer	at 2–8°C	frequency	time (min)	QC frequency	analyzer[3]	test[4]
Vidas	C	NA	10	34	NA	Exp.	2 wk	38	2 wk	++	5
CA1500	C	15	10	6	24 h	open: 4 wk unopened: Exp.	1 new lot	10–15	daily	++	11
BCS	C	15	10	5	24 h	open: 4 wk unopened: Exp.	1 new lot	15	daily	++	10
ACL TOP	C	NA	10	5	1 wk	open: 1 mo unopened: Exp.	1 new lot	15	daily	++	<6
Pathfast	B, C, H, E	NA	NA	15	NA	Exp.	1 new lot	38	daily	++	5–8
Tina-quant	C, H, E	15	10	10–15	4 wk	open: 4 wk unopened: Exp.	2 wk	15	daily	++	4–5
AQT90	B, C, H, E	NA	NA	20	3 wk	6 mo	1 new lot	20	2 wk	+/++	4–9
Liatest	C	NA	10	<5	2 wk	unopened: Exp.	1 new lot	<5	daily	++	6.5
Simplify	B, C, H, E	NA	NA	10	NA	Exp.	NA	NA	NA	NA	10

[1]B, whole blood; C, citrate plasma; E, EDTA plasma; H, Li-heparin plasma; [2]Exp, expiration date; [3]+ < € 5000; ++ > € 5000; [4]in €, excluding VAT. NA, not applicable; min, minutes; h, hours; mo, months; wk, weeks.

Figuur 13: Overzicht van de gebruikseigenschappen en kosten van 9 D-dimeertesten [27]

1.2.3 Waarde D-dimeerbepaling

De sensitiviteit van D-dimeerbepaling bij het vermoeden van DVT is meestal >90% en de specificiteit <50%. De variatie tussen de verschillende bepalingen is groot. De (snelle) ELISA- en LIA- bepalingen hebben doorgaans een hogere sensitiviteit dan de volbloed agglutinatiebepalingen.
De D-dimeerbepaling dient uitsluitend in combinatie met de klinische beslisregel of andere diagnostiek ter uitsluiting van DVT te worden gebruikt.

De tijdsduur van de D-dimeerstijging na een DVT is beperkt. Er bestaat een negatieve relatie tussen de duur van de klachten ten gevolge van trombose en de D-dimeerconcentratie. [28]
De D-dimeerconcentratie daalt mogelijk al binnen 15-20 dagen na het ontstaan van symptomen. Tijdens behandeling met antistollingstherapie heeft 61% van de patiënten na een maand een normale D-dimeerconcentratie en na drie maanden 85% van de patiënten. [29]
De plaats en uitgebreidheid van de trombus zijn van invloed op de sensitiviteit van de D-dimeerbepaling.
De sensitiviteit voor proximale DVT is hoger dan voor distale DVT (kuitvene trombose). Bij vermoeden van DVT is de sensitiviteit voor proximale DVT ten opzichte van distale DVT 98% versus 86% gemeten met ELISA, 94% versus 79% met latex (LIA), en 84% versus 64% voor volbloed agglutinatie. [30]

Bij vermoeden van DVT dient men in de klinische praktijk soms heparine toe voordat de diagnose duidelijk is. De D-dimeerconcentratie daalt na behandeling met heparine of laagmoleculairgewichtheparine (LMWH). Behandeling met heparine gedurende tenminste 24 uur leidt tot een daling van de D-dimeerconcentratie met gemiddeld 25%, waardoor de sensitiviteit van de D-dimeer daalt van 95.6% tot 89.4%. In veel managementstudies is het gebruik van heparine minder dan 24 uur overigens toegestaan.
Het gebruik van orale vitamine K-antagonisten (VKA) kan de D-dimeerconcentratie verlagen.
Of de D-dimeerbepaling waarbij de grenswaarde van de bepaling wordt aangehouden tijdens antistollingstherapie voldoende betrouwbaar is, is niet duidelijk. In veel studies zijn patiënten met chronische antistollingstherapie geëxcludeerd. [31]

1.2.4 D-dimeren als diagnostische test bij acute DVT en longembool

Trombose gaat gepaard met fibrinolyse van het stolsel waarbij onder invloed van plasmine uit fibrine fragmenten afgesplitst worden. Dit betekent dat een normale D-dimeerspiegel een hoge voorspellende waarde heeft voor de afwezigheid van trombose.
Het belang van de D-dimeerbepaling vertaalt zich in het uitsluiten van trombose, met een hoge sensitiviteit en hoge negatieve voorspellende waarde.

D-dimeren zijn normaal gezien laag. Ze zijn typisch verhoogd bij patiënten met acute veneuze trombose. De sensitiviteit van een gestegen D-dimeer concentratie voor veneuze trombo-embolie is zeer hoog. De specificiteit van D-dimeren voor trombose is daarentegen laag omdat er nog andere klinische aandoeningen zijn, waarbij het D-dimeer niveau verhoogd kan zijn.
Niet- trombotische aandoeningen zoals maligniteit, infectie, operatie of zwangerschap zorgen voor een toename van de D-dimeer waarde. Ook toename van de leeftijd zorgt voor een hoger D-dimeerwaarde.

Uit een cohort studie van 4346 patiënten (gemiddelde leeftijd 48) die voor longembool werden nagekeken, werden multiple factoren gevonden die geassocieerd konden worden met vals positieve D-dimeer waarden.(zie tabel 2) [32]

Tabel 2: Factoren die geassocieerd konden worden met een significant vals positief resultaat

-Leeftijd ≥ 60 jaar	-systemische lupus
-Vrouwelijk geslacht	-hemodialyse
-Afrikaanse origine	-actieve maligniteit
-cocaïne gebruik	-sikkelcelziekte of dragerschap
-immobiliteit	-zwangerschap
-coronaire hartziekte	-recente chirurgie
-reumatoïde artritis	

De sensitiviteit is het hoogst bij ELISA (voor DVT 94% en longembool 96%), ELFA (=VIDAS) (voor DVT 96% en longembool 97%) en latex kwantitatief (voor DVT 93% en longembool 95%). De specificiteit van deze testen is helaas niet heel hoog.

De specificiteit is het hoogst bij volbloedagglutinatie (voor DVT 72% en longembool 70%), de sensitiviteit is echter niet heel hoog (voor DVT 82 % en longembool 70%).
Een lage specificiteit leidt tot meer foutpositieve resultaten. Hogere sensitiviteit geeft een hoger negatieve voorspellende waarde en leidt dus tot minder vals negatieve testresultaten.
Aangezien geen enkele D-dimeer test 100% sensitiviteit levert, moet de D-dimeer bepaling enkel uitgevoerd worden bij patiënten met een laag of middelmatig risico op DVT of longembool (zie klinische beslisregels).

Table 6 Summary estimates of sensitivity and specificity for D-dimer kits

	Deep vein thrombosis		Pulmonary embolism	
Type of D-dimer study (*n*)	Median sensitivity (range)	Median specificity (range)	Median sensitivity (range)	Median specificity (range)
Microplate ELISA				
Asserachrome (24)	94 (83–98)	47 (29–65)	96 (80–99)	44 (21–69)
Membrane ELISA				
Instantia (13)	86 (59–96)	65 (43–81)	89 (54–98)	62 (33–84)
Nycocard (23)	88 (68–96)	50 (31–68)	91 (64–98)	47 (23–72)
Latex quantitative				
Tinaquant (12)	92 (75–98)	53 (32–73)	94 (71–99)	50 (23–76)
STA-lia test (25)	94 (83–98)	46 (28–64)	96 (80–99)	43 (20–68)
ELFA				
VIDAS (40)	96 (93–98)	44 (36–52)	97 (91–99)	41 (26–57)
Whole-blood assay				
SimpliRed (40)	82 (59–93)	72 (56–84)	86 (43–97)	70 (44–87)

ELFA, enzyme-linked fluorescent immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

Figuur 11: De gepoolde gemiddelde sensitiviteit en specificiteit voor DVT en longembool voor verschillende D-dimeer testen. [28]

1.1.5. Grenswaarde voor D-dimeerbepaling

De D-dimeer grenswaarde voor een normaal D-dimeer resultaat wordt conventioneel op 500ug/l vastgelegd.

Uit een systematische review met meta-analyse (2013) is gebleken dat de specificiteit van de D-dimeer test in belangrijke mate daalt naarmate de leeftijd stijgt. Deze meta-analyse bevatte 13 cohortstudies met 22.608 patiënten waarvan 1 studie in de huisartssetting. 12 630 patiënten hadden een klinisch laag risico op veneuze trombo-embolie (op basis van klinische beslisregels). De gepoolde specificiteit van de D-dimeertest daalde in belangrijke mate naarmate de leeftijd toenam. Op 50 jaar is die nog 66,8% (95% CI: 61,3%-72,0%) en die daalt naar 14,7% (95% CI 11,3%-18,6%) op 80 jarige leeftijd. [33]

Table 2| **Pooled estimates of diagnostic accuracy of D-dimer testing in older patients with suspected venous thromboembolism and non-high clinical probability per age category and cut-off value in 13 study cohorts**

Age (years)	No of patients	Median (range) prevalence within studies (%)	Pooled sensitivity (95% CI)			Pooled specificity (95% CI)		
			Conventional cut-off (%)	Age adjusted cut-off (%)	P value	Conventional cut-off (%)	Age adjusted cut-off (%)	P value
≤50	5528*	12.3 (3.09-28.6)	97.6 (95.0 to 98.9)	NA†	NA†	66.8 (61.3 to 72.0)	NA†	NA†
51-60	2043*	13.4 (5.00-33.3)	100.0 (NA)	99.4 (97.3 to 99.9)	0.97	57.6 (51.4 to 63.6)	62.3 (56.2 to 68.0)	0.005
61-70	1815	15.6 (6.58-26.2)	99.0 (96.6 to 99.7)	97.3 (93.8 to 98.8)	0.14	39.4 (33.5 to 45.6)	49.5 (43.2 to 55.8)	<0.001
71-80	1842	21.5 (6.78-34.5)	98.7 (96.5 to 99.5)	97.3 (94.3 to 98.8)	0.20	24.5 (20.0 to 29.7)	44.2 (38.0 to 50.5)	<0.001
>80	1269	15.2 (5.88-26.9)	99.6 (96.9 to 99.9)	97.0 (92.9 to 98.8)	0.06	14.7 (11.3 to 18.6)	35.2 (29.4 to 41.5)	<0.001

*Additional data of cohort 5 of Douma 2012 study (Tan et al, unpublished), were not provided for these age categories (89 patients aged <50 years and 44 patients aged 51-60 years).
†Age adjusted cut-off value (age×50 µg/L) does not apply (NA) to patients aged ≤50 years.

Figuur 14: De gepoolde sensitivteit en specificiteit voor D-dimeer testen bij patiënten met vermoeden van veneuze trombo-embolie met een niet hoge voorafkans per leeftijdscategorie en grenswaarde van 13 studie cohorten [33]

Bij het aanpassen van de grenswaarde van 500ug/l naar leeftijdsafhankelijke grenswaarden (leeftijd x 10ug/l), neemt de specificiteit in alle leeftijdscategorieën toe, zelfs met meer dan het dubbele bij 80-plussers (35,2% 95%CI: 29,4-41,5). De sensitiviteit is maar weinig gevoelig voor deze verandering van de grenswaarden en blijft hoger dan 97% bij alle grenswaarden in de verschillende leeftijdscategorieën.

De accuraatheid van de D-dimeertest neemt dus toe wanneer de grenswaarde in functie van de leeftijd wordt bepaald bij patiënten met een laag/ hoog risico op DVT of longembool. [33]

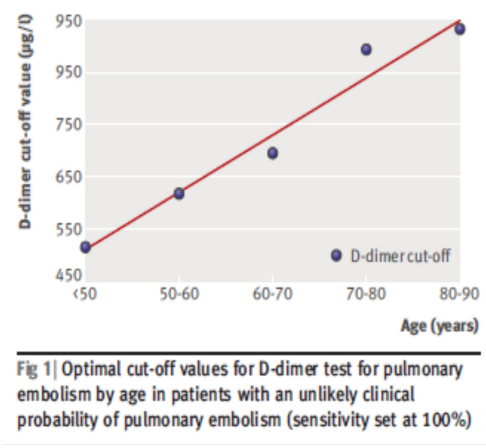


Fig 1| Optimal cut-off values for D-dimer test for pulmonary embolism by age in patients with an unlikely clinical probability of pulmonary embolism (sensitivity set at 100%)

Figuur 15: Optimale grenswaarde voor D-dimeerbepaling bij longembool op basis van leeftijd [33]

Bij niet-trombotische klinische aandoeningen met toegenomen fibrinevorming of verminderde D-dimeer filtering neemt de specificiteit van de grenswaarde van 500µg/l ook af. Bijvoorbeeld bij patiënten met actieve maligniteit was de specificiteit veel lager in vergelijking met patiënten zonder maligniteit. De specificiteit van de grenswaarde van 500µg/l voor D-dimeerbepaling bij patiënten met maligniteit, was in de studie van Rhigini et al. slechts 16%. De specificiteit nam toe tot 37% indien men de grenswaarde van de D-dimeerbepaling verhoogde van 500µg/l naar 1000µg/l. De sensitiviteit is vergelijkbaar met patiënten zonder maligniteit. [34]

Table 4: Effect of varying the D-dimer cut-off value on the test's characteristics in cancer patients.

D-dimer cut-off value (µg/l)	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	Negative predictive value, % (95% CI)	Positive predictive value, % (95% CI)	Negative likelihood ratio*, (95% CI)	Positive likelihood ratio, (95% CI)	False negative D-dimer, n	D-dimer below cut-off value, n (%)
500	100 (93 to100)	16 (11 to 24)	100 (82 to 100)	37 (29 to 44)	0.06 (0.0 to 0.1)	1.2 (1.1 to 1.3)	0	18 (11%)
600	100 (93 to 100)	20 (14 to 28)	100 (85 to 100)	38 (30 to 46)	0.05 (0.0 to 0.7)	1.3 (1.1 to 1.4)	0	22 (13%)
700	100 (93 to 100)	23 (16 to 31)	100 (86 to 100)	38 (30 to 47)	0.04 (0.0 to 0.6)	1.3 (1.2 to 1.4)	0	25 (15%)
800	100 (93 to 100)	28 (21 to 37)	100 (89 to 100)	40 (32 to 49)	0.03 (0.0 to 0.4)	1.4 (1.2 to 1.6)	0	31 (19%)
900	100 (93 to 100)	30 (22 to 39)	100 (89 to 100)	41 (32 to 49)	0.03 (0.0 to 0.4)	1.4 (1.3 to 1.6)	0	33 (20%)
1000	96 (87 to 99)	37 (28 to 46)	98 (85 to 99)	42 (33 to 51)	0.1 (0.0 to 0.4)	1.5 (1.3 to 1.8)	2	42 (26%)

* As sensitivity was 100%, we computed the likelihood ratio after adding 0.5 to the corresponding cells and column total (25). For instance, at a 500 µg/l cut-off value, there were 0 negative tests among 53 diseased patients and 18 negative tests among 110 non-diseased; therefore, the estimator of the negative likelihood ratio was (0.5/53.5) / (18.5/110.5). 95% confidence intervals were computed using exact permutation methods (26). Analyses were done using StatXact software, version 4 (Cytel Software Corp, Cambridge, MA, USA).

Figuur 16: Effect op accuraatheid D-dimeerbepaling bij veranderen van grenswaarde bij kankerpatiënten [34]

1.3 Medische Beeldvorming

1. 3.1 Beeldvormende onderzoekingen bij DVT

1.3.1.1Echografie bij DVT

Echografie is een simpele en niet-invasieve diagnostische methode om diep veneuze trombose te diagnosticeren of uit te sluiten. De techniek heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit bij symptomatische patiënten. Er is een hogere accuraatheid bij een proximale DVT dan bij een distale DVT. Men raadt bij vermoeden van een diepe veneuze trombose een snelle tweepunts-

echografie aan door middel van compressie. Het nadeel van echografie is dat de resultaten afhankelijk zijn van de beoordelaar.

ADVANTAGES AND LIMITATIONS OF COMPRESSION ULTRASOUND WITH VENOUS IMAGING FOR THE DIAGNOSIS OF ACUTE SYMPTOMATIC DEEP VENOUS THROMBOSIS

Advantages	Limitations
Noninvasive	Operator dependent
Safe	Less accurate for chronic DVT
Available	Symptomatic or asymptomatic calf DVT
Relatively inexpensive*	Less useful for pelvic DVT
Portable	Asymptomatic proximal DVT
Few contraindications	Massive obesity/severe edema
No radiation	Casts/immobilization devices
Symptomatic proximal DVT	
Upper extremity DVT	
May diagnose other pathology	
Numerous clinical trials to date	

* A bilateral study adds significantly to cost.

Figuur 17: Voor en nadelen van compressie-echografie bij diagnose van DVT [3]

In de klinische praktijk is compressie-echografie het eerste keuze beeldvormend onderzoek in het diagnostisch beleid bij patiënten met een vermoeden van DVT. Met deze techniek worden de femorale en popliteale venen direct gevisualiseerd en beoordeeld voor hun toedrukbaarheid (compressie) in het transversale vlak. Dit wordt tweepunts-compressie echografie genoemd. Wanneer de femorale of popliteale vene of beide niet toedrukbaar zijn, is dit diagnostisch voor een acute proximale DVT bij patiënten met een vermoeden van DVT. De sensitiviteit bedraagt 94% en de specificiteit 98%. [35]

	Sensitivity for all DVT	Sensitivity for proximal DVT	Sensitivity for distal DVT	Specificity
Compression only, N = 22	90.3% (88.4 to 92.0) P < 0.001	93.8% (92.0 to 95.3) P = 0.005	56.8% (49.0 to 66.4) P < 0.001	97.8% (97.0 to 98.4) P = 0.01
Colour Doppler only, N = 5	81.7% (77.4 to 85.5) P < 0.001	95.8% (85.7 to 99.5) P = 0.427	43.5% (23.2 to 66.5) P = 0.009	92.7% (89.7 to 95.1) P = 0.003
Continuous wave Doppler only, N = 16	81.1% (78.2 to 83.7) P < 0.001	87.8% (84.7 to 90.5) P < 0.001	41.8% (32.5 to 51.6) P = 0.015	84.0% (81.4 to 86.3) P < 0.001
Triplex, N = 25	91.1% (89.0 to 93.0) P < 0.001	96.4% (94.4 to 97.9) P < 0.001	75.2% (67.7 to 81.6) P < 0.001	94.3% (92.5 to 95.8) P < 0.001
Duplex, N = 28	92.1% (90.7 to 93.5) P < 0.001	96.5% (95.1 to 97.6) P < 0.001	71.2% (64.6 to 77.2) P < 0.001	94.0% (92.8 to 95.1) P < 0.001
Others, N = 4	93.3% (88.8 to 96.4) P = 0.338	-	-	96.0% (92.2 to 98.2) P < 0.001

95% CI in parentheses P-value = Chi-square test for heterogeneity

Figuur 18: Vergelijking van sensitiviteit en specificiteit voor DVT, proximale DVT en distale DVT
Bij compressie echografie bekomt men met grijswaarden anatomische informatie over het gebied dat men met de transducer bekijkt. Bij Doppler echografie krijgt men informatie over de richting van de bloedstroom en de snelheid van het bloed op basis van de dopplerverschuiving, waarbij dat signaal ook hoorbaar wordt gemaakt. Bij Duplex echografie wordt de compressie echografie met grijswaarden gecombineerd met Doppler echografie die in kleur wordt weergegeven. [35]

Deze figuur werd geselecteerd uit een systematische review van 100 diagnostische cohorten met 10.323 patiënten, waarbij men een echografie met een flebografie (gouden standaard) vergelijkt om DVT te diagnosticeren.
De hoogste specificiteit wordt gevonden bij compressie-echografie. Compressie-echografie is daarom de meest toepasbare techniek voor alle patiënten. Optimale sensitiviteit wordt gevonden bij duplex. [35]
Compressie echografie had een gepoolde sensitiviteit voor proximale DVT van 93,8%, voor distale DVT 56,8% en een specificiteit van 97,8% voor zowel proximale als distale DVT. Duplex echografie (compressie echografie gecombineerd met continue golf doppler) had een gepoolde sensitiviteit voor proximale DVT van 96,5%, voor distale DVT 71,2% en een specificiteit van 94% voor zowel proximale als distale DVT. [35]
Triplex echografie (compressie echografie gecombineerd met kleurendoppler en met continue golf doppler) had een gepoolde sensitiviteit voor proximale DVT van 96,4%, voor distale DVT 75,2% en een gepoolde specificiteit van 94,3%. [35]

Echografie (alle types gecombineerd) had een gemiddelde sensitiviteit voor proximale DVT van 94,2%. De gemiddelde sensitiviteit voor distale DVT bedroeg 63,5% en de gemiddelde specificiteit 93,8%. [35]

In tegenstelling tot proximale DVT van het been dat reeds uitgebreid onderzocht werd in vele studies, werd distale DVT (kuit vene trombose) minder intensief bestudeerd. De nauwkeurigheid van echografie voor de diagnose van distale DVT is daardoor onzeker omdat de studies beperkte patiëntenaantallen bevatten. De sensitiviteit voor distale DVT (71,2%) bij duplex echografie lijkt aanzienlijk lager te liggen dan voor proximale DVT. De afzonderlijke echografische technieken geven een nog lagere sensitiviteit. Ongeacht de gebruikte methode van echo is de accuraatheid bij distale DVT minder dan bij proximale DVT. Bijkomend is er een verhoogde kans van vals positieve bevindingen door anatomische varianten van de distale venen. [13]

De variatie tussen de verschillende beoordelaars wordt vaak aangehaald als een nadeel bij echografie. Echter uit een studie van Schwarz et al. is gebleken dat er een hoge mate van overeenstemming wordt gevonden tussen onderzoekers die de echografische diagnostiek van DVT toepassen, met name in het proximale deel van het onderste extremiteit. De kappa waarde voor de complete onderste extremiteit was 0,94 (95% BI:, 0,87-1), voor de proximale venen 1,0 en voor kuitvenen 0,9 (95% BI: 0,79-1). Distaal werden er lagere waarden gevonden van 0,77 tot 0,84; wat voor een kappa waarde nog steeds erg goed is. [36]

1.3.1.1.1. Tweepunts-compressie echografie

Tweepunts-compressie echografie heeft een hoge sensitiviteit (94%) en specificiteit (98%) voor proximale DVT. Tweepunts-compressie echografie is momenteel de eerste keuze beeldvormend onderzoek bij een vermoeden van DVT. Indien bij tweepunts-compressie echografie geen DVT wordt gevonden bij patiënten met een hoog risico op DVT, volgens de regel van Wells, moet men nog een D-dimeer test uitvoeren. Indien deze verhoogd blijkt, raadt men een controle echo aan na een week om een eventuele kuitvenetrombose (distale DVT) die naar het proximale veneuze systeem zou uitbreiden, uit te sluiten. Dit gebeurt bij 1/6 van de geïsoleerde distale DVT's. Bij 3 maand follow-up is het risico op veneuze trombo-embolie laag, namelijk 0.7% (95% BI:, 0.3-1.2%) bij patiënten met een normale eerste echografie en een controle 1 week later. De meerwaarde van de tweede echografie is niet zo groot. Slechts bij ongeveer 2% van de patiënten wordt na een eerst negatieve uitslag bij herhaling alsnog een DVT gevonden. Indien de D-dimeer test niet afwijkend was, is de herhalingsechografie na een week niet noodzakelijk (Zie Figuur 8: Diagnostisch algoritme bij vermoeden van DVT). [37]

1.3.1.1.2. Complete Compressie Echografie

Als alternatief voor de 2 punt-compressie echografie kan een volledige echografie van het diep veneuze systeem uitgevoerd worden. Men start bij de vena femoralis communis en gaat vervolgens stapsgewijs compressie uitoefenen over elke centimeter van het verloop van de femorale venen (proximaal), popliteale venen (proximaal) en kuitvenen (distaal). Een uitgebreide echografie kan meer trombosen identificeren. Deze methode werd geïntroduceerd om een herhalingsecho te vermijden bij patiënten met een initieel normale compressie-echografie. [37]
In een gerandomiseerde gecontroleerde studie van Bernardi et al. werd tweepunts-compressie echografie met herhaling na een week plus D-dimeren vergeleken met een complete compressie echografie. Er werden 2098 patiënten geïncludeerd, doorverwezen via de huisarts of spoed. 1054 patiënten kregen een 2-puntscompressiesechografie, 1023 kregen een complete echografie van het volledige been. Na 3 maanden follow-up werd bij herhalingsechografie bij 0,9% (95%BI: 0,3-1,8%) van de patiënten een veneuze trombo-embolie vastgesteld en bij complete compressie echografie was dit 1,2% (95% BI: 0,5-2,2%). Beide strategieën haalden gelijkaardige resultaten. [38]

Verder kan complete compressie echografie ook gebruikt worden om andere mogelijke aandoeningen zoals hematoom, spierruptuur, Bakerse cysten en andere uit te sluiten (zie Figuur 11: Differentiaal Diagnose DVT). Nadelen van deze techniek zijn het tijdsintensieve karakter, het mogelijks overdiagnosticeren van een distale DVT (behandeling van distale DVT staat ter discussie). Bij 32% tot 55% van de patiënten wordt de techniek niet adequaat uitgevoerd. Omwille van deze redenen wordt complete compressie echografie momenteel nog niet aangeraden om de diagnose van DVT vast te stellen. [38]

1.3.1.1.3. Combinatie echografie met klinische beslisregels en D-dimeerbepaling

In combinatie met een laag risico op DVT, volgens Wells, is een normaal echografisch onderzoek voldoende om DVT uit te sluiten. Zelfs bij een abnormale D-Dimeertest is de kans op DVT <1% wanneer de echografie normaal is (zolang het risico laag is). Ook bij de combinatie van een normale echografie en een normale D-Dimeeruitslag is een herhalingsechografie niet nodig, onafhankelijk van het risico. Het voorkomen van DVT na een normale echografie en D-dimeerresultaat is eveneens <1%. [7]

1.3.1.2. Flebografie bij DVT

Flebografie wordt nog steeds beschouwd als de gouden standaard voor diagnose van DVT. Ze wordt omwille van het invasieve karakter, injectie van contrastvloeistof en de kostprijs van de test nog zelden uitgevoerd in tegenstelling tot de tegenwoordig zeer frequent gebruikte echografie. Flebografie wordt in de klinische praktijk bijna volledig door echografie vervangen. [39]

1.3.2. Beeldvormende onderzoekingen bij longembool

1.3.2.1. RX thorax bij longembool

De bruikbaarheid van een röntgenfoto bij longembool is beperkt. RX heeft slechts een lage sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van longembool. De waarden hiervan zijn niet teruggevonden.

RX thorax kan wel bruikbaar zijn om andere differentiaal diagnosen uit te sluiten, zoals hartfalen, longontsteking, pneumothorax, ribfractuur of een tumor die gelijkaardige symptomen kunnen vertonen zoals bij een longembool.

RX thorax is frequent afwijkend bij longembool, maar niet altijd. De meeste gevonden bevindingen bij longembool zijn niet specifiek: atelectase, pleurale effusie, verhoogd hemidiafragma, focaal infiltraat en segmentale collaps.

Een specifiekere bevinding is Hampton's hump (bolvormige pleurale opaciteit). In de literatuur beschrijft men het wel als zeldzaam. Percentages van hoeveel dat teken voorkomt, zijn niet teruggevonden. Hypovasculariteit, zoals beschreven bij grote embolen, is vaak moeilijk om te detecteren. Een RX thorax met afwijkingen, zoals hierboven beschreven, bij een patiënt met vermoeden van longembool en verhoogde D-dimeren, vergroot de kans op een longembool. [3]

1.3.2.2. Computer tomografie bij longembool

Computer tomographic pulmonary angiography (CTPA) wordt nu als eerste keuze beeldvormend onderzoek beschouwd bij patiënten met een vermoeden van een acuut longembool. Het onderzoek is beschikbaar in de meeste ziekenhuizen. Na injectie van intraveneus contrast kan CTPA uitgevoerd worden binnen 4 tot 6 seconden. De diagnose longembool is gebaseerd op de

directe visualisatie van een centraal vullingsdefect door materiaal met een lage densiteit (trombus) omgeven, een rand contrast, een wandstandigvullingsdefect of door een volledige obstructie van de betreffende pulmonale arterie (complete cut-off sign). Als aanvullende kenmerken worden de plotse veranderingen in diameter van de vaten en de aanwezigheid van wigvormige, naar de pleura gerichte consolidaties, typisch voor infarcten, genoemd.

ADVANTAGES AND LIMITATIONS OF SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY SCANNING FOR THE DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM

Advantages*	Limitations
Specificity†	
Availability	Expense‡
Safety	Not portable
Relative rapidity of procedure	Need contrast bolus comparable to angiogram
Diagnosis of other disease entities	Poor visualization of certain regions§
Retrospective reconstructions	Contraindications
Advancing technology	Renal insufficiency
	Contrast allergy
	Level 2 data only, with variable results
	Reader expertise required

* In clinical trials to date, high sensitivity and specificity have been limited to emboli in the main, lobar, and segmental vessels.
† High specificity requires reader expertise. Level 1 data are not available.
‡ A number of issues impact on cost effectiveness, including the need for subsequent studies after a nondiagnostic initial study (e.g., V̇/Q̇ scan) and the potential cost savings in patients with alternative diagnoses detected at CT scan.
§ The sensitivity is inadequate for subsegmental emboli. The ability to diagnose subsegmental emboli is also limited with pulmonary arteriography. Horizontal vessels in the right middle lobe and lingula, and the peripheral lung, may be poorly visualized. Lymph nodes may result in false-positive studies.

Figuur 18: Voor en nadelen van computertomografie bij diagnose van longembool [3]

Met de eerste generatie single-slice CT scanners waren de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk slechts 76% en 89%. Deze cijfers zijn gebaseerd op gepoolde data van studies. De sensitiviteit bleek afhankelijk van de locatie van het embool in de pulmonale arterie:
voor de hoofd-, lobaire of segmentale pulmonale arterie takken was de sensitiviteit 89%, maar voor distale longembolen werd slechts een sensitiviteit van 21% gevonden. [40]
Een significante verbetering van de sensitiviteit werd gezien met de introductie van de multi-detector CT-scannners (MDCT). Met MD-CTPA werd een hoge sensitiviteit gevonden van 96-98% en een specificiteit van 97-98%. Verschillende cohortstudies hebben aangetoond dat het veilig is om anticoagulantia therapie niet op te starten bij patiënten met een normaal MDCT van de longen. Het is te verwachten dat de accuraatheid bij het detecteren van een longembool in de toekomst verder zal stijgen bij het gebruik van computertomografie met hoger aantal detectoren. [40]

Bij een recente meta-analyse bij 3000 patiënten met een hoog risico op longembool (op basis van Wells regel of hoge D-dimeerwaarde) kon bij een negatieve MD-CTPA slechts bij 1,3% van de

patiënten (gedurende de 3 maanden follow-up) een symptomatische veneuze trombo-embolie vastgesteld worden. Een normaal MD-CTPA resultaat toonde een hoge negatief voorspellende waarde van 99% voor een longembool. [41]
Op spoed is er een lage drempel om CTPA toe te passen. Men vindt steeds kleinere subsegmentale embolen door de verbeterde techniek van MDCT. De klinische relevantie hiervan is nog onduidelijk, maar vooralsnog wordt geadviseerd deze te behandelen. Observationele studies suggereren dat zowel onbehandelde als behandelde patiënten met kleine subsegmentale embolen eenzelfde prognose hebben . [42]

CT-angiografieonderzoek blijkt een redelijk tot goede interobserverovereenstemming te hebben, met kappa waarden variërend van 0.65 – 0.97. In geval van een technisch inadequate CT-angiografie kan de scan na een periode van 24 uur herhaald worden, waarbij de patiënt in tussentijd wel behandeld dient te worden. Als een technische adequate CT-angiografie geen uitsluitsel geeft, rest er slechts de pulmonalisangiografie om de diagnose met zekerheid te stellen. [41]

Het belangrijkste voordeel van de MD-CTPA in vergelijking met de V/P scintigrafie is het lage aantal van niet conclusieve testresultaten (CT: 0,9-3,0% resultaten niet conclusief vs bij V/P: 28-46%) en de mogelijkheid om alternatieve diagnosen uit te sluiten, die de klachten van de patiënt zouden kunnen verklaren zoals pneumonie, pneumothorax, ... (zie ook Figuur 14: Differentiaal Diagnose longembool) [5]

1.3.2.2.1. Combinatie computertomografie met klinische beslisregel en D-dimeren bij longembool

Bij een prospectieve studie werden de regel van Wells voor longembool en de D-dimeertest uitgevoerd bij 3306 patiënten met een vermoeden van longembool. Bij een laag risico op longembool en een normale D-dimeertest (bij 1057 patiënten, ongeveer 1/3 van de patiënten) werd geen verdere diagnostiek verricht. Na 3 maanden was een recidief percentage van 0,5 % vast te stellen voor veneuze trombo-embolie (bij 5 patiënten werd er geen fatale longembool vastgesteld). CT sloot een longembool uit bij 1505 patiënten waarvan 1436 patiënten niet behandeld werden met antistolling. Bij deze patiënten werd een recidief VTE percentage gevonden van 1.3 % (95% BI: 0.7-2.0 %). [43]

1.32.3. Ventilatie-Perfusiescintigrafie bij longembool

De Ventilatie/Perfusie(V/P)-scintigrafie genoot lange tijd de voorkeur boven de pulmonalisangiografie als beeldvormend onderzoek, tot de CT-angiografie de eerste keus werd. Bij V/P-scintigrafie worden na toediening van radioactieve isotopen beelden gemaakt van zowel de

pulmonale arteriën (perfusie) als van de luchtwegen (ventilatie). In een meta-analyse vonden Roy et al. bij vergelijking van data van negen studies (3170 patiënten), een negatieve voorspellende waarde bij een negatieve scanuitslag voor longembool kleiner dan 0.05 Een 'high probability'-uitslag, gedefinieerd als ten minste 1 segmentaal defect op de perfusiescan gecombineerd met een niet-afwijkende ventilatiescan, heeft een positief voorspellende waarde van 85-90% voor longembool. Een belangrijk nadeel van V/P-scintigrafie is dat dit onderzoek bij 28-46% van de patiënten geen duidelijk diagnostisch resultaat geeft. De prevalentie bij deze patiënten van longembool is 10-30%. [44]

1.3.2.4. Pulmonalisangiografie bij longembool

Pulmonalisangiografie bestaat uit het selectief katheteriseren van de linker en rechter arteria pulmonalis. Dit gaat meestal via de Seldinger techniek, waarbij een katheter via de vena femoralis wordt ingebracht. Pulmonalisangiografie wordt nog steeds als de gouden standaard voor de diagnose van longembool beschouwd. Deze methode is echter invasief omwille van de katheterisatie en injectie met jodiumhoudende contrastvloeistof. De beoordeling vraagt expertise die enkel in ervaren centra aanwezig is.
Pulmonalisangiografie wordt tegenwoordig nog slechts weinig uitgevoerd wegens het invasieve karakter en het meer gebruiken van V/P-scintigrafie en CT-angiografie. [45]

1.3.2.5. Magnetische Resonantie Angiografie bij longembool

MR angiografie heeft een aantal voordelen ten opzichte van de CT angiografie: geen ioniserende straling en het gadoliniumhoudende contrastmiddel geeft zelden allergische reacties en is minder nefrotoxisch.
Voor de MR-angiografie zijn er vele mogelijkheden met verschillende soorten opnametechnieken zoals de MR perfusie en ventilatieopname. Met de huidige techniek blijkt de sensitiviteit van MR-angiografie slechts 80% (CI 95%: 78-82), wat een stuk lager is dan die van CT-angiografie. Een groot deel van de MR-scans is technisch nog niet optimaal. Dat heeft te maken met de langere scanduur bij MR-angiografie, waardoor het optimale contrastaanbod moeilijker te timen is en er een hoger risico bestaat op ademhalings- en andere artefacten. Omwille van deze reden en de beperkte beschikbaarheid van MRI wordt dit onderzoek nog niet routinematig toegepast. Deze technieken zijn echter nog volop in ontwikkeling. Als de techniek zich verder ontwikkelt, is het waarschijnlijk dat MR-angiografie een goed alternatief wordt voor patiënten met bijvoorbeeld een contra-indicatie voor CT-angiografie. [46]

Deel 2: Intego

2.1. Inleiding

We hebben gekozen om de Intego-database te raadplegen om enkele vragen op te lossen die gerezen zijn bij het onderwerp van dit onderzoeksproject : 'diagnostiek van diep veneuze trombose en longembool in de huisartspraktijk'. Intego is het enige operationele geïnformatiseerde morbiditeitsregistratie netwerk in België, gebaseerd op de huisartspraktijk. Intego verzamelt momenteel de data van 95 huisartsen in Vlaanderen uit het elektronisch medisch dossier.

2. 2. Onderzoeksvragen voor Intego in verband met Diep Veneuze Trombose en longembool

Voor mijn onderzoeksproject stelden we vragen, waar we met hulp van de gegevens van de Intego-database, een antwoord probeerden op te formuleren.

-Bij hoeveel patiënten met DVT of LE werden D-Dimeren bepaald in de loop van het diagnostisch proces van de huisarts? Bij hoeveel patiënten werden er D-dimeren bepaald de maand voor de diagnose van DVT of LE en werden ze geregistreerd in het medisch dossier?
-Bij hoeveel patiënten, die de diagnose kregen van DVT of LE, was er op dat moment een gekende diabetes en/of maligniteit?
-Bij hoeveel patiënten werd de diagnose van maligniteit of diabetes gesteld 1 maand voor of na de diagnose van DVT of LE?
-Wat is de incidentie van DVT en LE? Hoe is de evolutie van de incidentie vanaf 2002 tot en met 2011?
-Bij hoeveel patiënten werd er DVT of LE geregistreerd?

2. 3. Methode

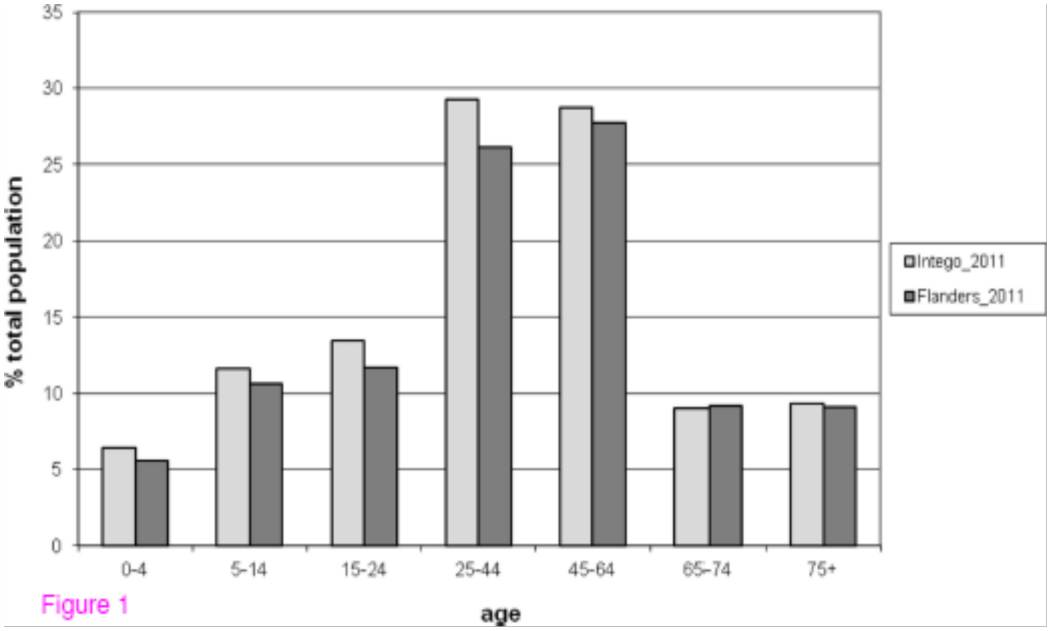
2.3.1. Wat is Intego?

Intego heeft gedurende bijna 20 jaar een databank opgebouwd met momenteel meer dan 3 miljoen diagnosen, 29 miljoen laboratoriumgegevens en 12 miljoen gegevens in verband met medicatievoorschriften. De data worden jaarlijks opgehaald in huisartsenpraktijken in Vlaanderen.

Deze databank, gesubsidieerd door het Agentschap Zorg & Gezondheid, is het resultaat van een continue registratie in huisartsenpraktijken en wordt onderhouden door het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de K.U. Leuven.
Bij meer dan vijftig huisartspraktijken met ruim 90 huisartsen, verspreid over gans Vlaanderen, worden gecodeerde gegevens gekopieerd en verder verwerkt in de centrale databank van de KU Leuven. Op heden zijn er 2 miljoen patiëntenjaren beschikbaar sinds 1994. De populatie in de

Intego databank bedraagt ongeveer 1,5% van alle Vlamingen. Intego omvat een representatief staal van de Vlaamse bevolking zowel qua leeftijd als geslacht. Het laat toe uitspraken te doen over het voorkomen van aandoeningen bij de Vlaamse bevolking in het algemeen. [47]

De diagnosen worden geclassificeerd volgens de International Classification of Primary Care 2e editie (ICPC-2 code). Dit is een internationaal veel gebruikte classificatie in de huisartsgeneeskunde. De frequentie van de diagnosen wordt berekend op basis van het aantal patiënten dat een huisarts contacteert in het betrokken jaar, de zogenaamde jaarlijkse contactgroep. De cijfers kunnen ook naar een geschatte praktijkpopulatie omgerekend worden. [48]



Figuur 1: De populatie van Intego weerspiegelt de populatie in Vlaanderen in leeftijd zoals te zien in bovenstaande grafiek. [47]

2.3.2. Diep veneuze trombose en longembool

Er werd gezocht in de Intego-database naar Diep Veneuze Trombose (gecodeerd geregistreerd onder ICPC-2 code K94.01) en longembool (ICPC-2 K 93), op basis van de ICPC-2 code in de periode van 2002 tot en met 2011. Patiënten met recidief DVT of LE werden niet geïncludeerd in de studie, bijvoorbeeld patiënten met 2x de diagnose van DVT of LE in de tijdspanne van 10 jaar. Er werden 2 lijsten door de databeheerder van de Intego-database opgemaakt.
Een eerste lijst bevatte de geboortedatum en de diagnosedatum van diep veneuze trombose en/of longembool met de diagnosedatum van eventuele maligniteit en/of diabetes erbij. De naam van de patiënt werd nergens vermeld. De tweede lijst bevatte de D-dimeerbepalingen van deze geselecteerde groep uit de Intego database met datum.

Bij deze patiënten met DVT of LE werd het aantal D-dimeerbepalingen in de laboresultaten nagetrokken en welke D-dimeerbepaling in het diagnostisch beleid betrokken was.
Ook werd bij de patiënten met DVT of LE gecheckt of er voor de diagnose reeds diabetes (ICPC-2 code T89 Insuline afhankelijke diabetes, T90 Niet insuline afhankelijke diabetes) of maligniteit (lijst met ICPC-2 codes hieronder, maligniteiten van de huid werden niet geïncludeerd) aanwezig was.

Tabel met maligniteiten ICPC-2 codes

A79 Maligniteit nao
B72 Z.van Hodgkin/non-Hodgkin lymfoom
B73 Leukemie
B74 Andere maligniteit bloed/lymfestelsel
D74 Maligniteit maag
D75 Maligniteit colon/rectum
D76 Maligniteit pancreas
D77 Andere maligniteit spijsvert nao
F74.01 Maligniteit oog/adnexen
H75.01 Maligniteit oor
K72.01 Maligniteit hartvaatstelsel
L71 Maligniteit bewegingsst.
N74 Maligniteit zenuwstelsel
R84 Maligniteit bronchus/long
R85 Andere maligniteit luchtwegen
T71 Maligniteit schildklier
U75 Maligniteit nier
U76 Maligniteit blaas
U77 Andere maligniteit urinewegen
W72 Maligniteit gerelateerd aan zwang
X75 Maligniteit cervix uteri
X76 Maligniteit borst vrouw
X77 Andere maligniteit geslachtsorganen vr
Y77 Maligniteit prostaat

2.4. Resultaten

Tussen 2002-2011 werden in de Intego-database 458 patiënten, met longembool gecodeerd en 812 patiënten, met een diep veneuze trombose gecodeerd, geregistreerd .
Er werden in de tijdsperiode 2002-2011 bij de patiënten met een gecodeerde geregistreerde DVT of LE ((1270 patiënten) 928 D-dimeerbepalingen uitgevoerd.

2.4.1. Resultaten Diep veneuze trombose

-Bij 81/812 (10,0%) patiënten werd door de huisarts D-dimeren bepaald één maand voor de diagnose van DVT werd geregistreerd.
-Van de 812 patiënten met diep veneuze trombose hadden er 98 (12,1%) diabetes en 101 (12,4%) een maligniteit op het moment van de diagnose van diep veneuze trombose.
-Bij 7/812 (0,86%) patiënten met een diep veneuze trombose werd maligniteit vastgesteld en bij 5/812 patiënten (0,62%) diabetes,1 maand voor of na registratie van de diagnose van DVT.

2.4.2. Resultaten Longembool

-Bij 92/458 (20,1%) patiënten werd door de huisarts D-dimeren bepaald één maand voor de

diagnose van LE werd geregistreerd.
-Van de 458 patiënten met longembool hadden er 54 (11,8%) diabetes en 67 (14,6%) een maligniteit op het moment van de diagnose van longembool.
-Bij 8/458 (1,75%) patiënten met longembool werd maligniteit vastgesteld en bij 3/458 (0,66%) diabetes, 1 maand voor of na de registratie van de diagnose van longembool.

2.4.3 Evolutie van Incidenties van diep veneuze trombose en longembool 2002-2011

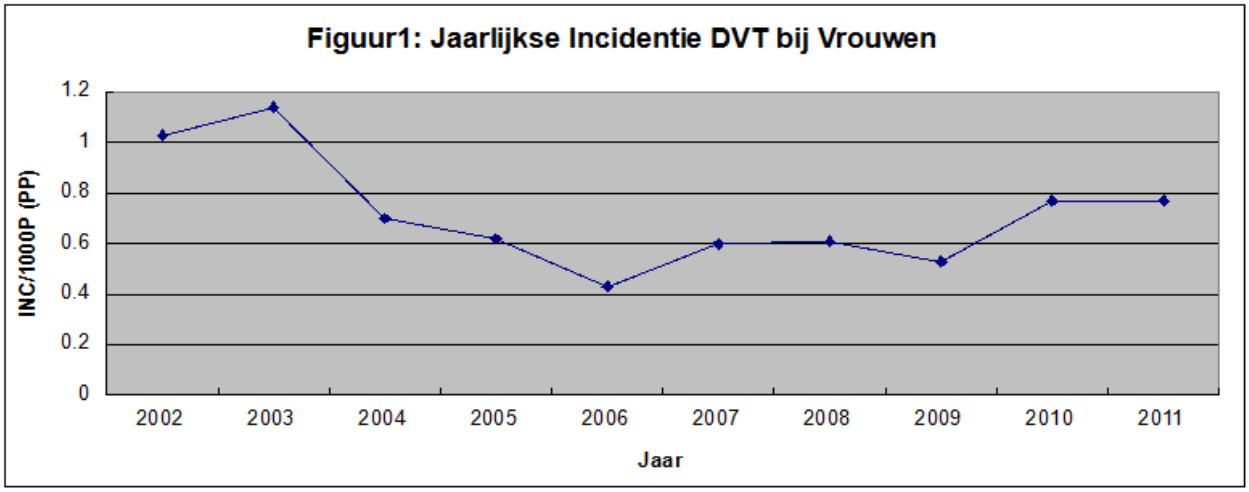
Door de databeheerder werden ook 2 tabellen opgemaakt uit de Intego-database met de incidentiecijfers van DVT en LE voor de periode 2002-2006 en voor de periode van 2007-2011. Er werd een onderverdeling gemaakt naar geslacht. Het aantal patiënten met de diagnose werden opgeteld per jaar en per geslacht. Een patiënt die de diagnose 2 keer in 1 jaar krijgt, werd maar 1 keer geteld. Absolute cijfers werden gewogen ten op zichte van de jaarlijkse contactgroep en/of praktijkpopulatie. Incidenties werden uitgedrukt per 1000 patiënten.
In de opeenvolgende jaren 2002 tot 2011 bleef de jaarlijkse patiëntenpopulatie per leeftijdscategorie constant met een gemiddelde leeftijd van 41 jaar. De leeftijdsvariatie in de jaren 2002-2011 was niet significant om te standaardiseren.

2.4.3.1 Incidentie Diep veneuze trombose Vrouwen

De eerste tabel is de jaarlijkse incidentie van diep veneuze trombose van 2002-2011 bij vrouwen:

JAAR	aantal DVT	JCG	PP	INC/1000P(JCG)	INC/1000P(PP)
2002	52	42154	50631	1.23	1.03
2003	70	51072	61490	1.37	1.14
2004	42	49015	60382	0.86	0.7
2005	41	53460	66218	0.77	0.62
2006	30	56387	69512	0.53	0.43
2007	41	54987	67972	0.75	0.6
2008	40	55686	66004	0.72	0.61
2009	36	57658	68479	0.62	0.53
2010	51	55936	66335	0.91	0.77
2011	54	59896	70512	0.9	0.77
2002-2011				0.87	0.6

DVT= Diep veneuze trombose, JCG=jaarcontactgroep, PP= patiëntenpopulatie, INC= incidentie

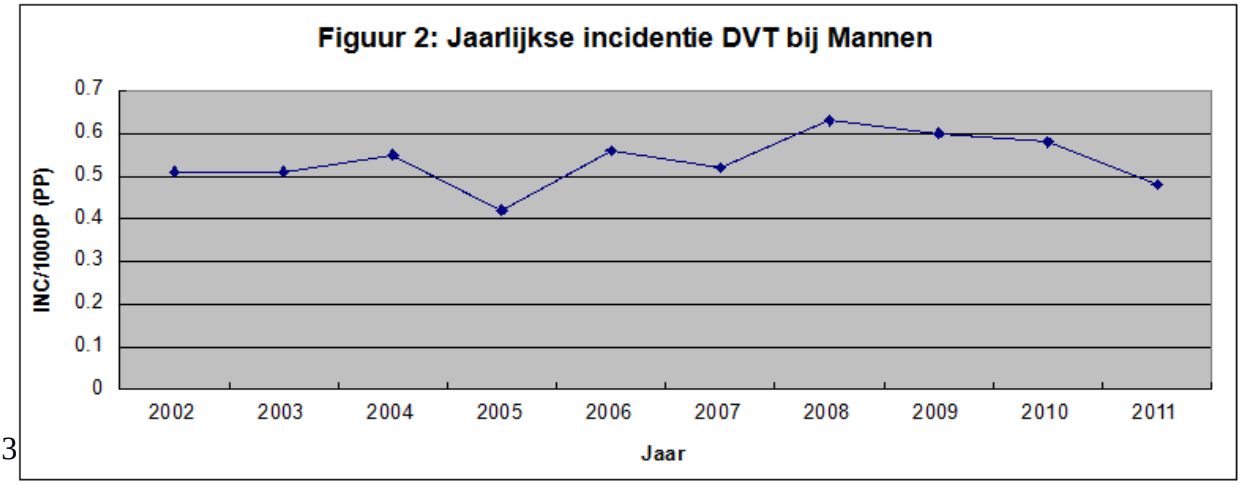


2.4.3.2. Incidentie Diep veneuze trombose Mannen

De 2e tabel is de jaarlijkse incidentie van diep veneuze trombose van 2002-2011 bij mannen:

JAAR	AANTAL DVT	JCG	PP	INC/1000P(JCG)	INC/1000P(PP)
2002	26	38606	51306	0.67	0.51
2003	32	46845	62404	0.68	0.51
2004	34	44998	62369	0.76	0.55
2005	29	49337	68752	0.59	0.42
2006	40	51636	71668	0.77	0.56
2007	37	50892	70846	0.73	0.52
2008	42	51390	67182	0.82	0.63
2009	42	53382	69878	0.79	0.6
2010	39	51502	67351	0.76	0.58
2011	34	55398	71321	0.61	0.48
2002-2011				0.72	0.54

DVT= Diep veneuze trombose, JCG=jaarcontactgroep, PP= patiëntenpopulatie, INC= incidentie

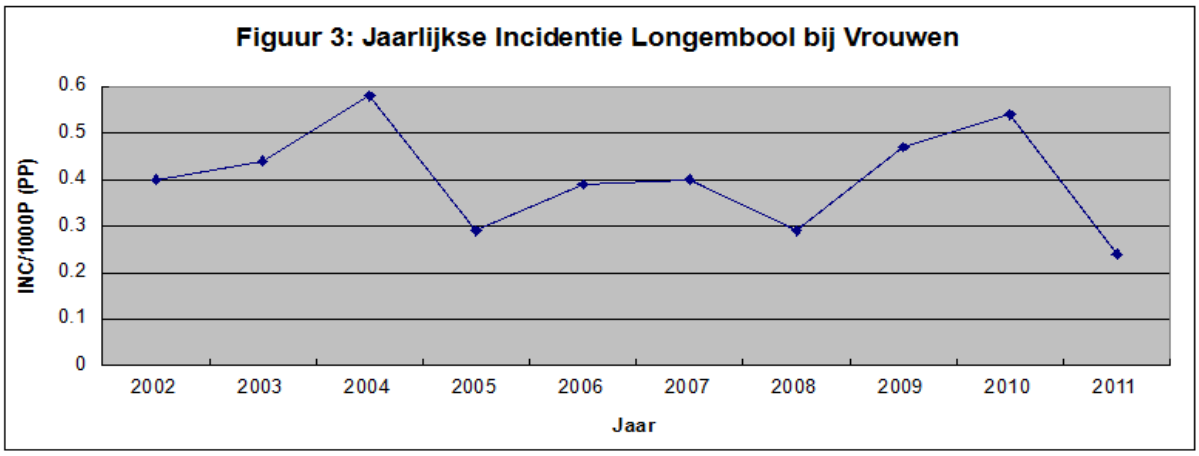


2.4.3.3. Incidentie Longembool Vrouwen

De 3e tabel is de jaarlijkse incidentie van Longembool van 2002-2011 bij vrouwen:

JAAR	aantal LE	JCG	PP	INC/1000P(JCG)	INC/1000P(PP)
2002	20	42154	50631	0.47	0.4
2003	27	51072	61490	0.53	0.44
2004	35	49015	60382	0.71	0.58
2005	19	53460	66218	0.36	0.29
2006	27	56387	69512	0.48	0.39
2007	27	54987	67972	0.49	0.4
2008	19	55686	66004	0.34	0.29
2009	32	57658	68479	0.55	0.47
2010	36	55936	66335	0.64	0.54
2011	17	59896	70512	0.28	0.24
2002-2011				0.49	0.4

LE= longembool, JCG=jaarcontactgroep, PP= patiëntenpopulatie, INC= incidentie



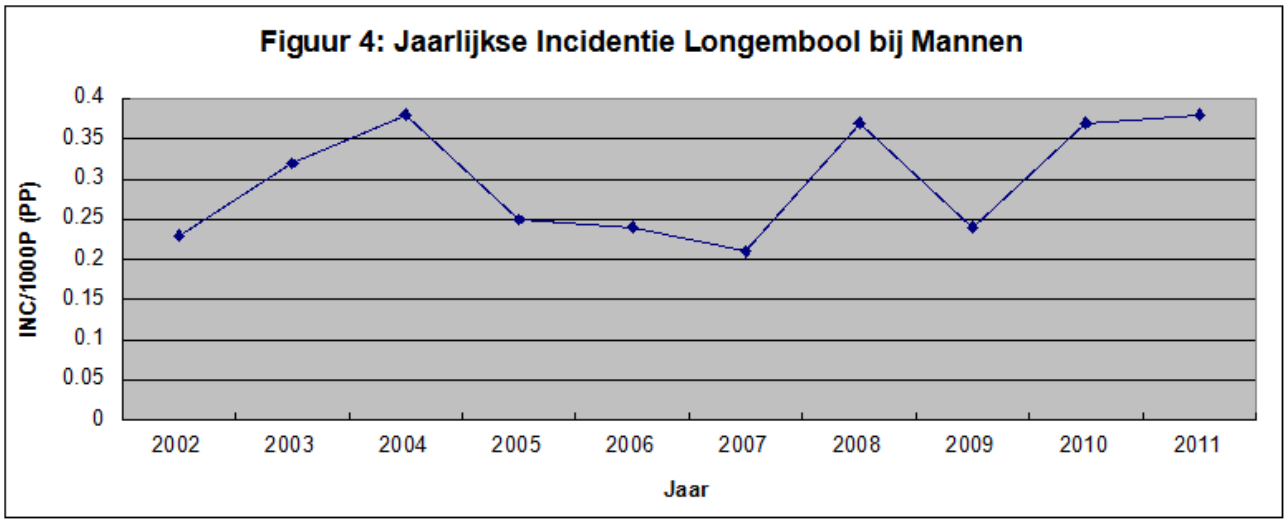
2.4.3.4 Incidentie Longembool Mannen

De 4e tabel is de jaarlijkse incidentie van longembool van mannen van 2002-2011:

JAAR	Aantal LE	JCG	PP	INC/1000P(JCG)	INC/1000P(PP)
2002	12	38606	51306	0.31	0.23
2003	20	46845	62404	0.43	0.32
2004	24	44998	62369	0.53	0.38
2005	17	49337	68752	0.34	0.25
2006	17	51636	71668	0.33	0.24
2007	15	50892	70846	0.29	0.21

2008	25	51390	67182	0.49	0.37
2009	17	53382	69878	0.32	0.24
2010	25	51502	67351	0.49	0.37
2011	27	55398	71321	0.49	0.38
2002-2011				0.37	0.3

LE= longembool, JCG=jaarcontactgroep, PP= patiëntenpopulatie, INC= incidentie



2.5. Besluit

Uit de data van Intego blijkt dat de huisarts bij 81/812 (10,0%) patiënten met DVT de D-dimeren gebruikt heeft in het diagnostisch proces van DVT. Bij 92/458 (20,1%) patiënten met LE werd D-dimeren door de huisarts in het diagnostisch proces van LE gebruikt.

Eén maand voor en één maand nadat de diagnose van DVT of LE wordt geregistreerd, wordt er relatief frequent de diagnose van maligniteit en diabetes vastgesteld. Maligniteit werd bij 0,86% van de patiënten met een DVT vastgesteld en 1,75% bij LE (1 maand voor of na de registratie van DVT of LE). Diabetes werd bij 0,62% van de patiënten met een DVT vastgesteld en 0,66% bij LE (1 maand voor of na de registratie van de registratie van DVT of LE).

De incidentie in de patiëntenpopulatie van diep veneuze trombose in de periode van 2002 tot en met 2011 is bij vrouwen gemiddeld 0,6 per 1000 patiënten (maximum van incidentie was 1,14 en minimum 0,43) en bij mannen 0,54 (maximum 0,63 en minimum 0,42) per 1000 patiënten.
De gemiddelde incidentie voor longembool in de patiëntenpopulatie in de periode 2002 tot en met 2011 is bij vrouwen 0,4 per 1000 patiënten (maximum 0,58 en minimum 0,24) en bij mannen 0,3 (maximum 0,38 en minimum 0,21) per 1000 patiënten. Deze waarden van incidenties waren voor elk jaar vrij stabiel weliswaar met lichte schommelingen bij de vrouwen.

Deel 3: Ziekenhuisstudie

3.1. Inleiding

In het derde deel van dit onderzoeksproject ging ik op zoek naar het doorverwijzingsbeleid van huisartsen bij vermoeden van diepe veneuze trombose en longembool. Eveneens ging ik na hoe het diagnostisch beleid met betrekking tot diep veneuze trombose en longembool in ziekenhuizen werd gevoerd. Het idee was om te zoeken naar een spoedarts die bereid was om inzage te verlenen in het medisch dossier van patiënten, met een bevestigd diep veneuze trombose of longembool, om zo bepaalde items na te gaan die belangrijk lijken in het diagnostisch beleid.

3.2. Onderzoeksvragen

In deze studie werden enkele vragen geformuleerd om de medische dossiers van de patiënten in de bevraagde ziekenhuizen vlotter te kunnen onderzoeken:

1) Wat is de gemiddelde leeftijd van de patiënten met DVT of LE? Hoeveel patiënten waren vrouwen en hoeveel mannen?
2) Is het diagnostisch beleid in de ziekenhuizen hetzelfde en conform de literatuur?
3) Hoeveel patiënten met DVT of LE werden doorverwezen door de huisarts?
4) Bij hoeveel patiënten met DVT of LE werden er D-dimeren bepaald door de huisarts? Hoeveel patiënten kregen een D-dimeerbepaling in het ziekenhuis?
5) Hoeveel patiënten met DVT of LE hadden reeds vastgestelde diabetes of maligniteit?
6) Welke beeldvorming werd door de huisarts uitgevoerd en welke in het ziekenhuis om DVT of LE vast te stellen?
7) Wat is de mortaliteit bij DVT of LE?

3.3 Methode

De Opleidingsspecifieke Begeleidingscommissie Huisartsgeneeskunde (OBC) gaf positief advies over mijn onderzoeksproject in ziekenhuizen en was van oordeel dat de voorgestelde studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord was.

Er werden 26 spoedartsen gecontacteerd van 18 verschillende ziekenhuizen via mail met uitleg over mijn onderzoeksproject en de vraag tot participatie. De e-mailadressen werden verkregen via het boekje van de Orde der Geneesheren, via mijn praktijkopleider en ook via een lijst met artsen die instaan voor stagebegeleiding van laatstejaars studenten geneeskunde in ziekenhuizen. Van de 26 gecontacteerde spoedartsen waren er 22 spoedartsen van 14 algemene ziekenhuizen en 4 spoedartsen van 2 universitaire ziekenhuizen. 8 spoedartsen gaven een negatieve respons. 5 spoedartsen gaven een positieve respons. De overige spoedartsen (de helft) antwoordden niet op de mail. Van de 5 spoedartsen (met positieve respons) werden er 2 gekozen voor inclusie in dit

onderzoeksproject. Ik koos ervoor 1 spoedarts uit een groot ziekenhuis en 1 spoedarts uit een klein ziekenhuis te includeren. Het groot ziekenhuis dat deelnam aan mijn onderzoeksproject was AZ Sint-Lucas te Brugge en het kleinere ziekenhuis was AZ Sint-Glorieux te Ronse. Er werd eerst een contactmoment met de 2 spoedartsen georganiseerd, waarbij ik een meer gedetailleerde uitleg gaf over het onderzoeksproject en de gewenste onderzoeksdata. Na akkoord van het ethisch comité van de 2 ziekenhuizen zelf werd overgegaan tot de start van het onderzoeksproject.

In het AZ Glorieux te Ronse werden 2 patiëntenlijsten opgemaakt. Een eerste lijst werd opgemaakt met patiënten met een gecodeerde geregistreerde diagnose van diep veneuze trombose, de tweede lijst van patiënten met longembool. Het betreft zowel ambulante patiënten die via spoed behandeld werden als patiënten die reeds opgenomen waren voor een andere pathologie in het ziekenhuis, dit in de periode van november 2013 tot november 2014. In het AZ Sint-Lucas werd via de radiologische dienst een lijst opgemaakt van patiënten, op basis van een aanvraag echografie van de onderste ledematen via de spoeddienst, om een diep veneuze trombose op te sporen, dit in de periode van januari 2014 tot december 2014. De lijst voor longembool is opgesteld op basis van bij wie een CT angiografie werd uitgevoerd om een longembool op te sporen, dit ook in de periode van januari 2014 tot en met december 2014.

3.4. Resultaten

3.4.1. Diep Veneuze Trombose

Er werden 25 patiëntendossiers in AZ Glorieux te Ronse van naderbij bekeken die met diagnose DVT gecodeerd waren. Er werden 72 patiëntendossiers in AZ Sint Lucas te Brugge onderzocht, waarbij men een echografie aanvroeg van de onderste ledematen. 25 ervan waren effectief met DVT gediagnosticeerd. Hieruit kan je afleiden dat bij 34,7% (25/72) van de patiënten, bij wie een echo werd aangevraagd in het ziekenhuis met vermoeden van DVT, effectief een DVT werd vastgesteld. In de literatuur beschrijft men een voorkomen van DVT van 20 à 30 % bij verwijzing door de huisarts. [4]

De gemiddelde leeftijd van de patiënten met vastgestelde diep veneuze trombose bedraagt in deze studie 70 jaar. 30/50 (60%) patiënten met longembool waren vrouwen, 20/50 (40%) waren mannen.

24/50 (48%) patiënten met diep veneuze trombose werden door de huisarts in deze studie doorverwezen (dit werd vastgesteld door middel van een ingescande verwijsbrief ofwel door een ingescand verpleegkundig dossier waarbij de vermelding staat of patiënt werd doorverwezen door de huisarts of op eigen initiatief naar de spoeddienst kwam). 26/50 (52%) patiënten gingen op eigen initiatief naar het ziekenhuis of waren reeds opgenomen patiënten met een andere

pathologie.

Bij 9/50 (18%) patiënten met DVT in het medisch dossier werd een D-dimeerbepaling door de huisarts teruggevonden, ofwel door een ingescande verwijsbrief ofwel door een ingescande bloedanalyse. 25/50 (50%) patiënten kregen een D-dimeerbepaling in het ziekenhuis. 16/50 (32%) patiënten kregen geen D-dimeerbepaling of een D-dimeerbepaling werd niet teruggevonden in het medische dossier. Van de doorverwezen patiënten kregen 9/24 (37,5%) patiënten een D-dimeerbepaling door de huisarts.

Bij 22/50 (44%) patiënten met DVT werd er in het ziekenhuis een CT uitgevoerd om longembool uit te sluiten. Bij 10 patiënten was deze CT positief. Bij 7/50 (14%) patiënten werd er een ventilatie-perfusiescintigrafie uitgevoerd. Die was bij 4 patiënten positief.

Bij 8/50 (16%) patiënten met DVT was maligniteit aanwezig. 7/50 (14%) patiënten met DVT had ook diabetes.

Het mortaliteitspercentage bedraagt 3/50 (6%), vastgesteld bij het openen van het dossier. Het is moeilijk vast te stellen of een longembool of een andere oorzaak aan de basis ligt van sterfte.

3.4.2. Longembool

In AZ Glorieux Ronse werd longembool vastgesteld bij 39/50 (78%) patiënten door middel van CT angiografie. De overige 11/50 (22%) werd vastgesteld door middel van V/P-scintigrafie. In het AZ Sint Lucas werden alle 25 longembolen vastgesteld door middel van CT angiografie.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten met een vastgestelde longembool bedraagt in deze studie 71 jaar. 39/75 (52%) patiënten met longembool waren van het vrouwelijke geslacht, 36/75 (48%) van het mannelijke geslacht.

40/75 (53,3%) patiënten met longembool werden doorverwezen door de huisarts in deze studie (dit werd vastgesteld door middel van een ingescande verwijsbrief ofwel door een ingescand verpleegkundig dossier waarbij de vermelding staat of patiënt werd doorverwezen door de huisarts of op eigen initiatief naar de spoeddienst kwam). 35/75 (46,7%) patiënten gingen uit eigen initiatief naar het ziekenhuis of waren opgenomen patiënten met een andere pathologie.

Bij 9/50 (18%) patiënten met DVT in het medisch dossier werd een D-dimeerbepaling door de huisarts teruggevonden, ofwel via een ingescande verwijsbrief ofwel via een ingescande

bloedanalyse. 25/50 (50%) patiënten kregen een D-dimeerbepaling in het ziekenhuis. 16/50 (32%) patiënten kregen geen D-dimeerbepaling of een D-dimeerbepaling werd niet teruggevonden in het medisch dossier. Van de doorverwezen patiënten kregen 9/24 (37,5%) patiënten een D-dimeerbepaling door de huisarts.

Bij 11/50 (22%) patiënten werd een D-dimeerbepaling door de huisarts in het dossier teruggevonden ofwel via een ingescande verwijsbrief ofwel via een ingescande bloedanalyse. Dit wil evenwel niet zeggen dat er maar bij 11 patiënten een D-dimeerbepaling verricht werd. 44/75 (58,7%) patiënten kregen een D-dimeerbepaling in het ziekenhuis. 20/75 (26,7%) patiënten kregen geen D-dimeerbepaling of een D-dimeerbepaling werd niet teruggevonden in het medisch dossier. 11/40 (27,5%) doorverwezen patiënten kregen een D-dimeerbepaling.

Van de 12/40 (30%) patiënten, doorverwezen door de huisarts voor een echografie van het onderbeen, bleken 8/12 (66,6%) positief te zijn voor DVT. Van de 30/75 (40%) patiënten die in het ziekenhuis een echografie van het onderbeen ondergingen, waren er 16/30 (53,3%) positief. Bij 42/75 (56%) patiënten met een longembool werd een echografie uitgevoerd. 24/42 (57,1%) van deze patiënten met longembool (bij wie een echografie uitgevoerd werd) had gelijktijdig een DVT.

Bij 14/75 (18,7%) patiënten met longembool was maligniteit aanwezig.10/75 (13,3%) patiënten met longembool had ook diabetes.

Het mortaliteitspercentage bedraagt 7/75 (9,33%), vastgesteld bij het openen van het dossier. Het is moeilijk vast te stellen of een longembool of een andere oorzaak aan de basis ligt van sterfte.

3.5. Besluit

De gemiddelde leeftijd in de ziekenhuisstudie bij patiënten met DVT is 70 jaar en bij LE 71 jaar. In het AZ Sint-Lucas Brugge werd bij 34,7% (25/72) van de patiënten (bij wie een echografie werd aangevraagd) in het ziekenhuis met vermoeden van DVT effectief een DVT vastgesteld. In de literatuur beschrijft men een voorkomen van DVT van 20 à 30 % bij verwijzing door de huisarts. In de ziekenhuisstudie werd bij 34/50 (68%) patiënten met DVT een D-dimeerbepaling uitgevoerd in het diagnostisch proces. Bij 55/75 (73,3%) patiënten met LE werd een D-dimeerbepaling uitgevoerd. In beide ziekenhuizen werd in bijna alle gevallen de diagnose van longembool, zoals wordt aanbevolen in de literatuur, gesteld door middel van een CT angiografie. De ventilatie/perfusie scintigrafie werd in mindere mate gebruikt.

Deel 4: Algemeen Besluit

In deze masterproef werd het diagnostisch beleid bij diep veneuze trombose en longembool onder de loep genomen, zowel in de 3 domeinen: in de literatuur, in Intego en in de ziekenhuissetting.
In de literatuurstudie werden de diagnostische mogelijkheden nagegaan voor diep veneuze trombose en longembool en die werden vervolgens getoetst aan de huisartssituatie (Intego) en de ziekenhuissituatie (ziekenhuisstudie).

In de literatuur werden klinische beslisregels opgesteld die zowel anamnestische zaken als klinisch onderzoek bevatten. Klinische beslisregels zijn zonder aanvullende diagnostische middelen onvoldoende om DVT of LE aan te tonen of uit te sluiten.

Deze klinische beslisregels worden gebruikt om een risicoscore op DVT of LE te berekenen. Op basis van die score wordt het verder diagnostisch beleid bepaald.
De Wells regel wordt in het ziekenhuis als de meest gevalideerde klinische beslisregel bij DVT gebruikt. Deze beslisregel bleek voor de huisartssituatie niet ideaal. Daarom werd er de Nederlandse Eerstelijnsbeslisregel in 2005 opgesteld om een klinische beslisregel specifiek voor de huisartssituatie voorhanden te hebben. Deze regel werd reeds enkele malen gevalideerd.
Bij de diagnose van LE werden zowel de regel van Wells als de Geneva score voor de ziekenhuizen gevalideerd. Voor de huisarts werd er nog geen specifieke beslisregel opgesteld.
Zowel via Intego als via de ziekenhuisstudie was het niet mogelijk om na te gaan of deze klinische beslisregels in de praktijk gebruikt werden.

D-dimeerbepaling heeft een hoge sensitiviteit voor DVT en LE. Het is echter geen specifieke test. Ze kan bij andere aandoeningen zoals actieve maligniteit, …ook positief zijn. Indien D-dimeren niet verhoogd zijn dan kan men met hoge zekerheid DVT of LE uitsluiten.

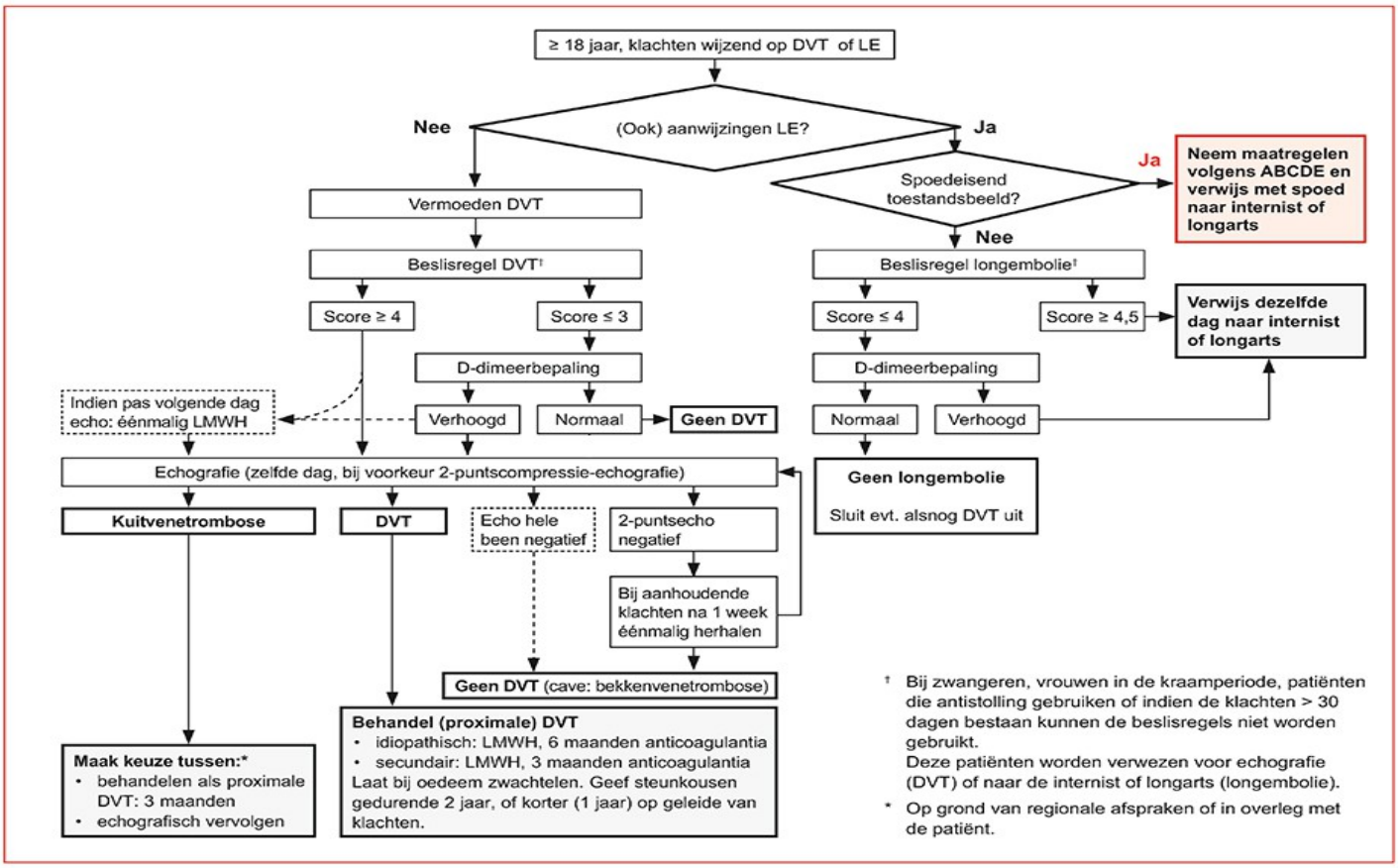
Er zijn verschillende D-dimeer testen op de markt voor laboratoria. Ook voor de huisarts zijn er POC D-dimeertesten. In Nederland en andere landen worden deze reeds gebruikt en is er vraag naar verdere ontwikkeling. In Vlaanderen worden deze testen nog niet veel toegepast omdat de huisartsen op een andere georganiseerde manier werken. Maar er is zeker grote interesse voor bij de Vlaamse huisarts. Een snelle diagnostiek van levensbedreigende aandoeningen zoals longembool en DVT (die kan aanleiding geven tot longembool) kan soms levensreddend zijn, gezien het hoge mortaliteitsrisico bij diep veneuze trombose en longembool. Dit bleek ook uit de ziekenhuisstudie. In Intego en in het ziekenhuis werden enkel laboratoria D-dimeerbepalingen verricht. Het percentage D-dimeerbepalingen in het ziekenhuis ligt significant hoger dan bij de huisarts.

Indien een patiënt met vermoeden van DVT of LE, volgens de klinische beslisregels, een lage klinische score behaalt, voert men best een D-dimeerbepaling uit volgens het diagnostisch stroomschema (zie figuur hieronder uit de 'NHG standaard Diep veneuze trombose en longembool') in de literatuur. Het D-dimeer resultaat is positief indien het zich boven de leeftijdsafhankelijke grenswaarde bevindt, namelijk leeftijd x10µg/l indien de patiënt ouder is dan 50 jaar of 500µg/l indien de patiënt jonger is dan 50 jaar.

Verdere beeldvorming is noodzakelijk als de D-dimeren positief zijn. Een 2-punts compressie echografie wordt best uitgevoerd bij vermoeden van DVT en positieve D-dimeren om DVT uit te sluiten of aan te tonen. Wanneer de echografie negatief blijkt maar positieve D-dimeren aanwezig zijn en klachten persistent aanhouden, voert men best na een week een controle 2-punts compressie echografie uit. Indien een complete compressie echografie van het onderste lidmaat de eerste maal negatief blijkt, dan kan men de controle echografie achterwege laten.

Indien men bij patiënten met vermoeden van DVT of LE op basis van de klinische beslisregels een hoge score behaalt, kan men onmiddellijk beeldvorming aanvragen: bij vermoeden DVT een 2-puntscompressie-echografie en bij vermoeden LE een MDCT (multi-detector-CT). Een doorverwijzing naar spoed voor verdere uitwerking door een spoedarts, longarts of internist is bij vermoeden van longembool aangewezen.
In de ziekenhuisstudie werd in beide ziekenhuizen echografie als beeldvorming gebruikt voor diagnose van DVT. In beide ziekenhuizen werd in bijna alle gevallen de diagnose van longembool gesteld door middel van een CT angiografie, zoals wordt aanbevolen in de literatuur. De ventilatie/ perfusie scintigrafie werd in mindere mate gebruikt. De aangevraagde beeldvorming voor het diagnostische proces van DVT of LE kon niet afgeleid worden uit de Intego-database.

Figuur 2 Stroomdiagram DVT en longembolie



Figuur: Stroomschema diagnostisch beleid bij patiënten met vermoeden van DVT of LE [2]

Referenties

1) Tiganas D, Durant R, Raschilas F, Blain H et al. Diagnostic value of the clinical probability score of deep venous thrombosis in the elderly.. Rev Med Interne 2005.

2) Nederlandse Huisartsen Genootschap Standaard Diep Veneuze Trombose en longembool

3) Tapson VF, Carrol BA, Davidson BL et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline.American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med Vol 160. pp 1043–1066, 1999.

4) Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EAM, Koopman MMW et al. Simplification of the Diagnostic Management of Suspected Deep Vein Thrombosis. Arch Intern Med 2002; 162: 907-11.

5) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080.

6) Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. Chest 1997;112:974-9.

7)Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA 2006; 295: 199–207.

8) Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose 2008. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

9) Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 2005; 143(2): 129-39.

10) Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2007; 5(Suppl. 1): 41–50.

11)Huisman MV, Klok F et al. How I diagnose acute pulmonary embolism. Blood. 2013 May 30;121(22):4443-8.

12) Oudega R, Moons KG, Hoes AW et al. Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. Thromb Haemost. 2005 Jul; 94(1): 200-5.

13) Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83: 416–20.

14) Mos I, Douma R, Erkens P et al. Betrouwbaarheid klinische beslisregels bij diagnostiek van acute longembool. Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4216

15) Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, et al. Does this patient have pulmonary embolism? JAMA 2003;290: 2849-58.

16) Pasha SM, Klok FA, Snoep JD et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. Thromb Res 2010; 125:123–7.

17) Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006a; 144: 165–71.

18) Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, Roy PM, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2008b; 6: 40–4.

19) Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, B€uller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV, Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. Ann Intern Med 2011; 154: 709–18.

20) Wakai A, Gleeson A, Winter D et al. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. Emerg Med J. 2003 Jul; 20(4): 319-25.

21) Tripodi A. D-Dimer Testing in Laboratory Practice. Clin Chem. 2011 sep; 57(9): 1256-62.

22) Adam SS, Key NS, Greenberg CS et al. D-dimer: current concepts and future prospects. Blood. 2009 Mar 26; 113(13): 2878-87.

23) Righini M, Perrier A, De Moerloose P et al. D-dimer for venous thromboembolism: 20 years later. J Thromb Haemost. 2008 Jul;6(7): 1059-71.

24)Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. BMJ 2009;339:b2990.

25) Geersing GJ, Toll DB, Janssen KJ, Oudega R, Blikman MJ, Wijland R, et al. Diagnostic accuracy and user-friendliness of 5 point-of-care D-dimer tests for the exclusion of deep vein thrombosis. Clin Chem 2010;56:1758-66.

26) Howick J, Cals JW, Jones C et al. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. BMJ Open 2014 4:e005611 doi:10.1136

27)Oude Elferink RFM, Loot AE, Van de Klashorst et al. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. Scand J Clin Lab Invest. 2015 May;75(3):230-8

28) Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous trombo-embolism: a systematic review. J Thromb Haemost. 2007 Feb;5(2):296-304.

29) Kuruvilla J, Wells PS, Morrow B. Prospective assessment of the natural history of positive Ddimer results in persons with acute venous thromboembolism (DVT or PE). Thromb Haemost 2003;89: 284-7.

30) Goodacre S, Sampson FC, Sutton AJ, et al. Variation in the diagnostic performance of D-dimer for suspected deep vein thrombosis. QJM 2005;98: 513-27.

31) Couturaud F, Kearon C, Bates SM, et al. Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. Blood Coagul Fibrinolysis 2002;13: 241-6.

32) Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA Jr et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. Acad Emerg Med. 2010 Jun;17(6):589-97.

33) Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;346:f2492.

34) Righini M, Le Gal G, De Lucia S et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. Thromb Haemost 2006; 95: 715–9.

35) Goodacre S, Sampson F, Thomas S et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMCMed Imaging 2005; 5: 6.

36) Schwarz T, Schmidt B, Schmidt B, Schellong SM. Interobserver agreement of complete compression ultrasound for clinically suspected deep vein thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost 2002; 8: 45–9.

37) Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. BMJ 1998;316: 17-20.

38) Bernardi E, Camporese G, Buller HR et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300: 1653–9.

39) Hull R, Hirsch J, Sackett DL et al. Cinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. Circulation 1981; 64:622-25.

40) van Strijen MJ, De Monye W, Kieft Gjet al. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. J Thromb Haemost 2005; 3: 7–25.

41) Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, De Roos A et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2009; 7: 1491–8.

42) Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. J Thromb Haemost 2010; 8: 1716–22.

43) van Belle A, Büller HR, Huimsan MV et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probabilit, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA. 2006 Jan 11;295(2):172-9.

44) 71BRoy J-M, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sorseyer G. Systematic review and metaanalysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. BMJ 2005;331: 259- 67.

45) Beek van EJR, Brouwers EMJ, Song B, Stein PD and Oudkerk M. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism – a critical review. Clin Radiology 2001; 56: 838-842.

46) Revel MP, Sanchez O, Couchon S et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the ‘IRM-EP’ study. J Thromb Haemost. 2012;10:743-50.

47) Truyers C, Goderis G, Dewitte H et al. The Intego database: background, methods and basic results of a Flemish general practice-based continous morbidity registration project. BMC Medical Informatics and Decision Making 2014, 14:48

48) www.intego.be

Bijlagen

1. Studieprotocol Advies Ethische Commissie

Het onderzoek gaat over diep veneuze thrombose (DVT) en longembool (LE) met name het diagnostisch proces bij de huisarts en in het ziekenhuis.

Er zijn 3 grote onderdelen van de thesis: 1) literatuurstudie, 2)gegevensverwerking uit database van Intego en 3) een onderzoek in enkele ziekenhuizen naar diagnostiek van DVT en LE.

Onderzoeksvraag: Richtlijnen toetsen aan de praktijk: huisartspraktijk (Intego) en ziekenhuis.

1) Literatuurstudie: richtlijnen diagnostiek diep veneuze thrombose en longembool bestuderen en 2 à 4 klinsiche vragen formuleren. Elke vraag oplossen door middel van een tabel en besluiten formuleren.

2) Intego-onderzoek: Vragen formuleren die kunnen geëxtrapoleerd worden uit de Intego-database met betrekking tot DVT en LE. Intego heeft gedurende bijna 20 jaar een databank opgebouwd met ongeveer 3 miljoen diagnosen, 27 miljoen laboratoriumgegevens en 12 miljoen gegevens in verband met medicatievoorschriften. De data worden jaarlijks opgehaald in huisartsenpraktijken in Vlaanderen.
Bij de studies worden de incidenties opgezocht van DVT en LE per leeftijd en geslacht en evolutie in de tijd op basis van de Intego database. Nakijken bij hoeveel patiënten D-dimeren werden bepaald in de labogegevens. De verzamelde gegevens zijn anoniem en er zullen geen identiteitsgegevens van patiënten vermeld worden. 'Intego heeft voor haar procedures het fiat van de Leuvense Medische Ethische Commissie en van het sectoraal comité van de gezondheidszorg (privacy).

3) Onderzoek in ziekenhuizen: In ziekenhuizen nakijken bij patiënten met bevestigd DVT of LE wat het diagnostisch proces was. Dit onderzoek zal retrospectief gebeuren.
Alle gegevens worden enkel geregistreerd na anonimisatie van de identificatie.
Wat nagekeken wordt: 1) of er een verwijsbrief van de huisarts is of niet.
2)De achtergrondgegevens van de patiënten zoals leeftijd en geslacht worden bekeken. Eventueel ook risicofactoren zoals maligniteit, varices, inname orale anticonceptiva, …
3) Wat is de gedane beeldvorming: bij DVT: duplex of niet, flebografie,...; bij LE: RX thorax, CT angiografie (spiraal CT), Ventilatie-perfusiescan, arteriografie van arteria pulmonalis, …
4) Wat is de mortaliteit in het het ziekenhuis bij patiënten met DVT en LE.

Er werden spoedartsen gecontacteerd in verband met hun bereidheid tot medewerking tot de studie en hun bereidheid om inzage te verlenen tot de medische dossiers van patiënten met bevestigd DVT of LE.
Er zijn tot 2 spoedartsen gevonden bereid om mee te werken aan de studie met name van deze ziekenhuizen
1) AZ Glorieux Ziekenhuis van Ronse (Dr. Kristof Sas, diensthoofd Urgentiegeneeskunde)
2) AZ Sint Lucas Ziekenhuis van Brugge (Dr. Dirk Wynsberghe, spoedarts)

Het beoogde aantal patiënten dat wordt nagekeken in de studie is 50 met DVT en 50 met LE.

2. Goedkeuring Ethische Commissie

Beste,

Protocol: DIAGNOSTISCH BELEID BIJ DIEP VENEUZE TROMBOSE EN LONGEMBOOL IN DE HUISARTSPRAKTIJK EN IN HET ZIEKENHUIS

De Opleidingsspecifieke Begeleidingscommissie Huisartsgeneeskunde (OBC) heeft bovenvermeld protocol onderzocht en besproken.
De OBC is van oordeel dat de voorgestelde studie wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is.
Deze studie moet niet voor verder onderzoek doorgestuurd worden naar de Commissie Medisch Ethiek van de Universitaire Ziekenhuizen KULeuven.

Met vriendelijke groeten,

An Stockmans
iov OBC Huisartsgeneeskunde

An Stockmans
Administratief coördinator ICHO*vzw*
Bestuurder Sui *vzw*
Kapucijnenvoer 33 Blok J Bus 7001
3000 Leuven

Tel: 016/37 90 06
Fax: 016/33 74 80
an.stockmans@icho.be

2. Tabellen Ziekenhuisstudie

Diep Veneuze Trombose AZ Glorieux Ronse

Leeftijd	Geslacht	Verwezen	D H	D Z	Echo H	Echo Z	Maligniteit	DM	CT	V/P	Mortaliteit
31	V	N	N	J +	N	J +	N	N	N	N	N
73	M	N	N	N	N	J +	N	N	J -	N	N
61	V	N	N	J +	N	J +	N	J	J +	N	N
59	M	J	J +	N	J +	N	N	N	J -	N	N
77	V	J	N	J +	N	J +	N	N	J -	N	N
70	M	N	N	N	N	J +	J	N	J +	N	N
49	V	N	N	J +	N	J +	N	N	N	J +	N
82	V	N	N	J +	N	N	N	N	N	N	N
85	V	J	J +	N	J +	N	N	N	J+	N	N
79	V	J	N	N	N	J +	N	N	N	N	N
83	V	J	N	J +	N	J +	N	N	J +	N	N
84	M	N	N	N	N	J +	N	N	J -	N	N
57	M	J	J +	N	J +	J +	J	N	J +	N	N
67	V	J	N	J +	N	J +	N	N	N	N	J
86	V	N	N	J +	N	J +	N	N	N	N	N
79	V	N	N	N	N	J +	N	N	N	N	N
82	M	J	J +	N	J +	N	N	J	J -	N	N
87	V	J	N	N	N	J +	N	N	N	N	N
63	M	N	N	J +	N	J +	N	N	N	N	N
84	M	J	N	N	J +	J +	J	N	N	J +	N
65	V	N	N	J +	N	J +	N	N	N	N	N
61	V	J	N	J +	N	J +	N	N	J -	N	N
86	M	J	J +	N	J +	N	N	N	N	J +	N
90	M	N	N	J +	N	J+	J	N	N	N	N
87	M	J	N	N	N	J +	N	N	J +	N	N

M= Mannelijk geslacht; V=Vrouwelijk geslacht; J= Ja; N=Nee; + =positief; – = negatief; D=D-dimerenbepaling; Z=Ziekenhuis; H= Huisarts; Echo=echografische beeldvorming; CT= computertomografie; V/P= Ventiatie/Perfusie-scintigrafie; DM= Diabetes Mellitus

Diep Veneuze Trombose AZ Sint-Lucas Brugge

Leeftijd	Geslacht	Verwezen	D H	D Z	Echo H	Echo Z	Maligniteit	DM	CT	V/P	Mortaliteit
51	V	J	N	N	N	J +	J	N	J -	N	N
76	V	N	N	N	N	J +	N	N	N	J -	N
64	V	J	N	J +	N	J +	N	J	J -	N	N

89	V	N	N	N	N	J +	N	N	N	N	J
85	V	N	N	J +	N	J +	N	N	N	N	N
40	M	J	J +	N	N	J +	N	N	J -	N	N
73	V	N	N	J +	N	J +	N	J	N	N	N
67	V	J	N	J +	N	J +	N	N	N	N	N
71	V	N	N	J +	N	J +	J	N	J -	N	N
69	V	J	N	N	N	J +	N	N	J -	N	N
83	M	N	N	J +	N	J +	N	N	N	N	N
87	V	N	N	J +	N	J +	N	J	J +	N	N
41	V	J	J +	N	N	J +	N	N	N	J –	N
66	V	N	N	J +	N	J +	N	J	J +	N	N
82	M	N	N	N	N	J +	J	N	N	N	N
70	M	J	J +	N	N	J +	N	N	N	N	N
59	M	N	N	N	N	J +	N	N	J -	N	N
81	V	N	N	J +	N	N	N	N	J +	N	N
42	V	N	N	J +	N	J +	N	N	J +	N	N
67	V	J	N	N	N	J +	N	J	N	N	N
86	M	N	N	J +	N	J +	N	N	N	J -	N
64	M	J	N	J +	N	J +	J	N	N	N	N
53	V	J	J +	N	N	J +	N	N	N	N	N
55	M	N	N	N	N	J +	N	N	N	N	N
73	M	J	N	J +	N	J +	N	N	N	J +	J

M= Mannelijk geslacht; V=Vrouwelijk geslacht; J= Ja; N=Nee; + =positief; – = negatief; D=D-dimerenbepaling; Z=Ziekenhuis; H= Huisarts; Echo=echografische beeldvorming; CT= computertomografie; V/P= Ventiatie/Perfusie-scintigrafie; DM= Diabetes Mellitus

longembool AZ Glorieux Ronse

Leeftijd	Geslacht	Verwezen	D H	D Z	Echo H	Echo Z	CT	V/P	Maligniteit	DM	Mortaliteit
49	V	N	N	J +	N	N	N	J +	N	N	N
65	M	J	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	N
83	V	J	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	N
88	V	J	N	J +	N	N	J +	N	N	N	N
49	V	J	N	J +	N	J +	J +	N	J	N	N
68	V	J	N	J +	J +	N	J +	N	N	N	N
96	V	N	N	J +	N	J -	J +	N	N	N	N
80	V	N	N	N	N	N	J +	N	N	J	N
83	V	J	J +	N	N	N	J +	N	N	N	N
75	M	N	N	N	N	N	N	J +	J	N	N

53	M	N	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	N
61	V	N	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	N
92	M	J	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	J
61	M	J	J +	N	N	N	J +	N	N	N	N
90	M	J	N	J +	N	N	N	J +	J	N	N
90	V	J	N	J +	N	J -	J +	N	N	N	N
64	V	J	N	N	N	N	J +	N	N	N	N
53	M	N	N	J +	N	N	J +	N	N	N	N
59	V	N	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	N
73	M	N	N	J +	N	J +	J +	N	J	N	N
79	V	N	N	N	N	N	J +	N	N	N	J
71	M	N	N	N	N	N	J +	N	N	N	N
68	M	J	J +	N	J +	N	J +	N	N	N	N
86	V	J	N	J	N	J -	N	J +	N	N	N
75	V	N	N	N	N	J -	J +	N	N	N	N
83	V	J	N	N	N	J +	N	J +	N	J	N
88	M	N	N	J +	N	J -	J +	N	J	N	N
69	M	J	N	N	N	N	J +	N	N	J	N
79	M	J	N	J +	N	N	J +	N	N	N	N
65	M	N	N	J +	N	J -	N	J +	N	N	J
69	M	J	N	J +	N	N	J +	N	J	N	J
85	V	J	N	J +	N	N	J +	N	N	N	N
79	M	N	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	N
63	V	N	N	N	N	N	N	J +	N	N	N
66	V	J	N	J +	N	J -	J +	N	N	N	N
69	V	N	N	N	N	N	J +	N	N	N	N
91	V	J	J +	N	N	N	J +	N	N	N	N
66	M	N	N	J +	Ja -	N	J +	N	N	N	N
83	M	N	N	J +	N	J -	J +	N	N	N	N
59	M	N	N	N	N	N	N	J +	J	N	N
54	M	J	J +	N	J +	N	J +	N	N	N	N
83	V	N	N	N	N	N	N	J +	N	N	N
84	M	J	J +	N	J +	N	J +	N	N	N	N
79	V	J	N	N	J +	N	J +	N	N	N	J
81	M	J	N	J +	N	N	N	J +	N	J	J
61	M	N	N	J +	N	J	J +	N	N	N	N
67	V	J	N	J +	N	N	J +	N	N	N	N

78	V	N	N	N	N	N	N	J +	J	J	N
49	V	J	N	N	J +	N	J +	N	N	N	N
74	M	N	N	J +	N	N	J +	N	N	N	N

M= Mannelijk geslacht; V=Vrouwelijk geslacht; J= Ja; N=Nee; + =positief; – = negatief; D=D-dimerenbepaling; Z=Ziekenhuis; H= Huisarts; Echo=echografische beeldvorming; CT= computertomografie; V/P= Ventiatie/Perfusie-scintigrafie; DM= Diabetes Mellitus

longembool AZ Sint-Lucas Brugge

Leeftijd	Geslacht	Verwezen	D H	D Z	Echo H	Echo Z	CT	V/P	Maligniteit	DM	Mortaliteit
59	M	N	N	J +	N	N	J +	N	N	N	N
88	V	N	N	J +	N	J -	J +	N	N	J	N
67	V	J	J +	N	J –	N	J +	N	N	J	N
72	M	J	N	J +	N	N	J +	N	J	N	N
57	M	N	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	N
66	V	J	N	J +	N	J -	J +	N	N	J	N
61	M	J	N	J +	N	N	J +	N	J	N	N
69	M	J	J +	N	N	N	J +	N	N	N	N
73	V	N	N	N	J +	N	J +	N	N	N	N
71	M	N	N	J +	N	J -	J +	N	J	N	J
74	M	N	N	J +	J +	J +	J +	N	N	N	N
55	M	N	N	J +	N	N	J +	N	N	J	N
82	M	J	J +	N	J -	N	J +	N	N	N	N
60	V	N	N	N	N	J +	J +	N	N	N	N
86	V	N	N	N	N	N	J +	N	N	N	N
74	V	J	J +	N	N	J -	J +	N	N	N	N
47	V	N	N	N	N	N	J +	N	N	J	N
69	M	J	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	N
68	V	J	J +	N	J -	N	J +	N	J	N	N
78	V	J	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	N
50	V	N	N	J +	N	N	J +	N	N	N	N
39	V	N	N	J +	N	N	J +	N	J	N	N
62	M	J	N	J +	N	J +	J +	N	N	N	N
82	M	J	N	N	N	N	J +	N	J	N	N
84	V	N	N	N	N	J	J +	N	N	N	N

M= Mannelijk geslacht; V=Vrouwelijk geslacht; J= Ja; N=Nee; + =positief; – = negatief; D=D-dimerenbepaling; Z=Ziekenhuis; H= Huisarts; Echo=echografische beeldvorming; CT= computertomografie; V/P= Ventiatie/Perfusie-scintigrafie; DM= Diabetes Mellitus