

# Het YEARS-algoritme om zonder toegenomen risico CT-pulmonaal angiografie te vermijden in de diagnostiek van longembool?

## Referentie

van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet 2017;390:289-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30885-1

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

## Klinische vraag

Is het YEARS-algoritme, gebaseerd op een bepaling van de D-dimeren en eenvoudige klinische tekens, een handig en nuttig hulpmiddel in de praktijk om het aantal CT-pulmonale angiografieën te beperken in de diagnostiek van longembool?

## Achtergrond

Om een diagnose van longembool te bevestigen moeten we een beroep doen op extra onderzoeken die een bron zijn van straling voor de patiënt zoals CT-pulmonale angiografie of longscintigrafie. Momenteel zoekt men zijn toevlucht tot klinische scoresystemen en de bepaling van D-dimeren zoals de Wells-score (1) of de Genève-score (2) om verdachte gevallen te selecteren. Het correcte gebruik van algoritmes laat toe om het voorschrijven van CT-pulmonale angiografie in 20 tot 30% van de gevallen te vermijden met een risico op foute diagnostiek <1,5% na 3 maanden. Met het aanpassen van de afkapwaarden voor D-dimeren volgens leeftijd kan men het voorschrijven met nogmaals 10% verminderen (3). Alleen patiënten ouder dan 50 jaar en zeker ouder dan 75 jaar hebben echter winst met deze diagnostische strategie... terwijl men een daling van het stralingsrisico bij alle patiënten wenst te bekomen, en des te meer bij jonge patiënten. Ook is het gebruik van dergelijke scoresystemen op een drukke spoedgevallendienst vaak ondermaats. Drie items van de Wells-score zijn het meest predictief gebleken voor de diagnose van longembool: klinische tekens van diepe veneuze trombose, hemoptoe en het vermoeden dat de diagnose van een longembool de meest waarschijnlijke is (4). Het YEARS-algoritme dat deze 3 variabelen incorporeert, samen met een leeftijdsafhankelijke bepaling van D-dimeren, werd geëvalueerd in een prospectieve multicenterstudie. Men wou een eenvoudige aanpak van de diagnostiek van longembolen valideren met het oog op een nog sterkere daling van het aantal voorschriften voor CT-pulmonale angiografie zonder toename van het risico.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: alle patiënten ouder dan 18 jaar, ambulante of gehospitaliseerd, met een vermoeden van longembool (initieel of recidief) gedurende een periode van ongeveer 2 jaar (oktober 2013 tot juli 2015)
- exclusiecriteria: een anticoagulerende behandeling sinds meer dan 24 uur, een levensverwachting van minder dan 3 maanden, moeilijke opvolging omdat men te ver woont zwangerschap, allergie voor intraveneuze contraststoffen
- men rekruteerde een totaal van 3 616 opeenvolgende patiënten in 12 centra in Nederland, waarvan er 151 (4,2%) zijn uitgesloten; de gemiddelde leeftijd was 53 jaar en 62% van de patiënten was vrouw; op vlak van comorbiditeit noteren we 12% behandelde COPD, 4% behandelde hartinsufficiëntie, 9,7% kanker en 10% voorgeschiedenis van trombo-embolie; 86% van de zieken was ambulante en 12% geïmmobiliseerd of geopereerd in de 4 weken voor inclusie; 16% van de vrouwen stond onder oestrogenen.

## Studieopzet

- prospectieve cohortstudie van een multicenter interventie
- alle patiënten die in aanmerking kwamen, werden geëvalueerd op aanwezigheid van de 3 YEARS-criteria (klinische tekens van diepe veneuze trombose (DVT), hemoptoe en diagnose van longembool meest waarschijnlijk) en ondergingen een bloedanalyse voor het opsporen van D-dimeren, gevolgd door het volgende algoritme:
  - indien geen van deze tekens aanwezig en het gehalte D-dimeren <1 000 ng/ml of
  - indien 1 of meerdere van deze YEARS-criteria aanwezig en het gehalte D-dimeren <500 ng/ml
    - werd de diagnose van longembool uitgesloten
- in alle andere gevallen werd een CT-pulmonale angiografie uitgevoerd
- opvolging alle 3 maanden hetzij door een consultatie hetzij door een telefonisch contact; in geval van bevestiging van longembool werd een behandeling met anticoagulantia ingesteld volgens de internationale praktijkrichtlijnen.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: veiligheid van de geëvalueerde strategie op het vlak van de incidentie van symptomatische veneuze trombo-embolie na 3 maanden in de volledige studiebevolking en in de twee groepen waarbij longembolen zijn uitgesloten met of zonder CT-pulmonale angiografie; de diagnose van longembool of diepe veneuze trombose moest berusten op objectieve testen
- secundaire uitkomstmaten: efficiëntie van de strategie op vlak van het aantal vereiste CT-pulmonale angiografieën door toepassing van het YEARS-algoritme in vergelijking, post-hoc, met deze die theoretisch vereist waren op basis van het aangepaste algoritme van Wells; alsook na correctie van de afkapwaarde voor D-dimeren op basis van de leeftijd; de incidenties werden berekend met een 95% betrouwbaarheidsinterval.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
  - longembool gedetecteerd bij 456 (13%) van de 3 465 geïncludeerde patiënten, 55 (3,2%) van de 1 443 zonder YEARS-criterium en 401 (23%) van de 1 722 met ten minste 1 van deze criteria
  - bij de 2 946 (85%) patiënten bij wie de diagnose longembool werd uitgesloten op basis van het YEARS-algoritme, was de incidentie van veneuze trombo-embolie op 3 maanden 0,61% (met 95% BI van 0,36% tot 0,96%) (18 gevallen waarvan 6 dodelijk); de incidentie van veneuze trombo-embolie naargelang het wel (1 317 patiënten) of niet (1 629 patiënten) uitvoeren van een CT-pulmonale angiografie was respectievelijk 0,84% (met 95% BI van 0,47% tot 1,5%) met 4 overlijdens door longembool (zijnde 0,30% met 95% BI van 0,12% tot 0,78%) en van 0,43% (met 95% BI van 0,17% tot 0,88%) met 2 overlijdens door longembool (zijnde 0,12% met 95% BI van 0,01 tot 0,44)
- secundaire uitkomstmaten:
  - CT-pulmonale angiografie niet uitgevoerd bij 1 611 (46%) patiënten: niet geïndiceerd bij 1 651 patiënten maar 40 « inbreuken op het protocol » (*zie hieronder*); met het Wells-algoritme zouden 1 174 (34%) patiënten bij aanvang geen CT-pulmonale angiografie gehad hebben, wat dus neerkomt op een absoluut verschil van 13% (met 95% BI van 10% tot 15%; zijnde 473 onderzoeken) in een **intention-to-diagnose-analyse** en van 14% (met 95% BI van 12% tot 16%; zijnde 477 onderzoeken) in een **per protocol-analyse** ten voordele van het YEARS-algoritme
  - indien men de afkapwaarden van de D-dimeren aanpast voor de leeftijd, komt men op 1 348 (39%) patiënten zonder CT-pulmonale angiografie met absolute verschillen van 8,7% en van 7,6% nog steeds in het voordeel van het YEARS-algoritme

- bij deze 1 651 patiënten, werden er 40 inbreuken vastgesteld op het protocol aangezien er toch een CT-pulmonale angiografie werd genomen terwijl deze niet geïndiceerd was volgens het protocol; bovendien werden 18 (1,1%) van de 1 651 patiënten behandeld met orale anticoagulantia om andere redenen; 4 van deze patiënten werden uit het oog verloren; de incidentie van veneuze trombo-embolie na 3 maanden bij de 1 589 overblijvende patiënten was 0,43% (met 95% BI van 0,17% tot 0,88%), zijnde 7 gevallen waarbij er 2 fataal waren (0,12% met 95% BI van 0,01% tot 0,44%)
- bij de 1 358 patiënten bij wie CT-pulmonale angiografie een longembool had uitgesloten, werden er 40 behandeld met orale anticoagulantia om andere redenen en werd 1 patiënt uit het oog verloren; de incidentie van veneuze trombo-embolie bij de 1 317 overblijvende patiënten was na 3 maanden 0,84% (met 95% BI van 0,47% tot 1,5%) zijnde 11 gevallen waarvan er 4 fataal waren (0,30% met 95% BI van 0,12% tot 0,78%).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat het diagnostisch algoritme van YEARS toelaat om op een volledig veilige manier een longembool uit te sluiten bij patiënten met een vermoeden van longembool. Het belangrijkste voordeel van het YEARS-algoritme is een absolute risicoreductie van 14% van het aantal uitgevoerde CT-pulmonale angiografieën in vergelijking met de klassieke aanpak gebaseerd op de Wells-criteria en een D-dimeer afkapwaarde van 500 ng/ml voor alle leeftijden en dat bovendien in meerdere relevante subgroepen.

### **Financiering van de studie**

De studie werd gefinancierd door academische fondsen van de deelnemende hospitalen.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen gerapporteerd.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De onderzoekspopulatie van deze studie is multicenter met patiënten uit 12 Nederlandse centra die allemaal zijn gerekruteerd wanneer ze aan de inclusiecriteria voldeden. Het is belangrijk op te merken dat het centrale ethische comité dat het protocol van deze prospectieve studie heeft goedgekeurd, naliet om een **informed consent** bij de patiënten te eisen wat de inclusie waarschijnlijk heeft gefaciliteerd.

Een belangrijk probleem dat in het artikel niet aan bod komt, heeft te maken met één van de gebruikte criteria van Wells: ‘diagnose van longembool meest waarschijnlijk’. Dit criterium is uiteraard zeer subjectief en hangt af van de ervaring en het opleidingsniveau van de arts die op dat moment belast is met het stellen van de diagnose bij de patiënt. Wij hadden graag in het artikel meer gegevens hierover teruggevonden. Zijn de patiënten onderzocht door beginnende stagiairs (wat in de praktijk dikwijls het geval is) of door ervaren artsen (klassieke **bias** in studies)? Zijn de gevallen op een systematische manier besproken met een deskundige supervisor? Ter herinnering, dit criterium is een van de zwakke punten van de Wells-score. In tegenstelling hiermee is de score van Genève uitsluitend gebaseerd op objectieve scores. Een exploratieve analyse naargelang dit subjectieve criterium van Wells positief of negatief was, ware interessant geweest. Het grote aantal patiënten dat voor deze studie vereist was, is gebaseerd op solide statistische overwegingen over wat betreft het aantal te verwachten fouten in de diagnostiek van longembolie bij patiënten die geen CT-pulmonale angiografie kregen. Men baseerde zich hiervoor op de resultaten van de studie die tot het algoritme van YEARS heeft geleid (4). Voor de vergelijkingen gebruikte men betrouwbaarheidsintervallen, een relatief eenvoudige statistische methodologie. Het is jammer dat de auteurs de term ‘longembool uitgesloten’ gebruikten in hun algoritme (‘pulmonary embolism excluded’) terwijl in termen van waarschijnlijkheid de uitdrukking ‘zeer weinig waarschijnlijk’ of ‘uitgesloten in eerste tijd’ veel geschikter ware geweest. Het mooiste bewijs is dat bij

de patiënten bij wie de diagnose van longembool zagezegd uitgesloten was, de incidentie van veneuze trombo-embolie na 3 maanden niet nihil was.

### **Resultaten in perspectief**

De studie toont aan dat met het YEARS-algoritme een absolute daling van 14% van het aantal CT-pulmonale angiografieën bereikt kon worden in vergelijking met de klassieke aanpak gebaseerd op de criteria van Wells en een D-dimeer **afkapwaarde** van 500 ng/ml, en dit zonder significant toegenomen risico. Dat is een zeer relevant resultaat want het laat toe de risico's van bestralingsbelasting en van injectie van joodhoudende contraststoffen die inherent met CT-pulmonale angiografie verbonden zijn, te vermijden, om nog maar te zwijgen over de kosten. Nochtans moet men zoals bij alle studies in het oog houden dat artsen, om vergelijkbare resultaten te bekomen, zullen moeten voldoen aan de voorwaarden van de studie. Zelfs als de arts de criteria van Wells goed zou gebruiken (in plaats van deze van Genève, zoals hoger besproken), vertroebelt de aanwezigheid van het subjectieve criterium van Wells ('diagnose van longembool meest waarschijnlijk') samen met de afwezigheid van een beschrijving van de karakteristieken van de artsen die deelnamen aan de studie, de externe validiteit van de resultaten. Het zou interessant zijn om een vergelijkbaar onderzoek uit te voeren met de gereviseerde score van Genève die geen vergelijkbaar subjectief criterium heeft. Dit artikel vult eerdere Minervabesprekingen aan waarin we het belang van D-dimeren bij de Wells-score bespraken om een longembool uit te sluiten (5,6), alsook het nut van het aanpassen van afkapwaarden voor D-dimeren in functie van de leeftijd (7,8). We moeten opmerken dat de bijdrage van het algoritme van YEARS positief blijft in termen van een vermindering van het aantal CT-pulmonale angiografieën wanneer de afkapwaarde voor D-dimeren wordt aangepast aan de leeftijd. De sleutelrol van deze diagnostiek ter vervanging van pulmonaire arteriografie en longscintigrafie is pas relatief recent bevestigd (6). Een prospectieve studie in eerstelijnszorg, tevens in Nederland, heeft het belang van een vereenvoudigde Wells-score en D-dimeren aangetoond om de diagnostiek van een longembool in ambulante zorg te starten (9). Methodologisch heeft deze multicentercohortstudie een goed niveau van bewijskracht zonder het niveau van een gerandomiseerde studie te bereiken, wat zo goed als irrealistisch is gezien het grote aantal patiënten dat men zou moeten includeren en de logistieke moeilijkheden wat dit met zich zou meebrengen. Men moet eveneens opmerken dat de resultaten van deze studie met relatief jonge patiënten niet geëxtrapoleerd kan worden naar alle patiënten. Denken we hierbij aan zwangere vrouwen of patiënten met een maligne aandoening.

### **Besluit van Minerva**

Het gebruik van het YEARS-algoritme dat zelf gebruik maakt van 3 criteria van de Wells-score (klinische tekens van diepe veneuze trombose, hemoptoe en diagnose van longembool meest waarschijnlijk) en van het D-dimeergehalte, versus een meer volledig algoritme, leidt tot een significante reductie van het aantal CT-pulmonale angiografieën, zonder extra risico voor de patiënt na 3 maanden op voorwaarde dat de arts de waarschijnlijkheid van de diagnose van longembool op dezelfde manier inschat als de onderzoekers van deze studie. Deze winst vermindert het stralingsrisico en het risico verbonden met de injectie van joodhoudende contraststoffen in het kader van bijkomend radiologisch onderzoek.

### **Voor de praktijk**

Deze studie komt overeen met de meest recente aanbevelingen van de ESC (European Society of Cardiology) (10) en de ACP (American College of Physicians) (11). Deze bevelen aan om in geval van een vermoeden van niet-massief longembool, in eerste instantie terug te grijpen naar klinische predictiescores en in geval van lage of intermediaire waarschijnlijkheid een bepaling van D-dimeren uit te voeren. Het algoritme van YEARS is een verfijning die vooral nuttig is voor artsen vertrouwd met de Wells-score.

**Referenties** zie website