

# Uitsluiten van longembolie met het YEARS-algoritme en de voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeertest bij patiënten met vermoeden van longembolus die door de PERC-regel niet zijn uitgesloten?

## Referentie

Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, et al. Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a randomized clinical trial. JAMA 2021;326:2141-9. DOI: 10.1001/jama.2021.20750

## Duiding

Avinash Jayaswal, médecin généraliste à Anderlecht; Michel De Jonghe, médecin généraliste, Centre Académique de Médecine Générale, l'UCLouvain  
Geen belangenvermenging met het onderwerp

## Klinische vraag

Kan op een spoedgevallendienst, bij patiënten met vermoeden van longembolus die door de PERC-regel niet zijn uitgesloten, een strategie die het YEARS-algoritme en de voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeertest combineert, de diagnose van longembolie veilig uitsluiten? Vermindert deze strategie ook het gebruik van beeldvorming?

## Achtergrond

De optimale diagnostische strategie voor patiënten met vermoeden van longembolus (PE) blijft ter discussie staan (1). Een conventioneel algoritme maakt gebruik van een Bayesiaanse aanpak waarbij een initiële subjectieve schatting van de waarschijnlijkheid vóór de test, een D-dimeertest (bij patiënten met een niet-hoge klinische waarschijnlijkheid) en - indien de D-dimeerwaarde boven een bepaalde drempel ligt - beeldvorming (CT-angiografie of een ventilatie-perfusiescan) worden gecombineerd. Aangezien de klinische tekenen van longembolie en de D-dimeertest een lage specificiteit hebben, wordt de spiraal-CT-scan vaak gebruikt, wat leidt tot blootstelling van de patiënt aan straling en tot hogere kosten. Het ontbreken van PERC-regelcriteria (8 criteria die tot doel hebben patiënten te identificeren met een zo lage waarschijnlijkheid van longembolus dat de D-dimeertest onnodig is: leeftijd  $\leq 50$  jaar, hartslag  $\leq 100$ /min, zuurstofsaturatie  $> 94\%$ , afwezigheid van unilaterale zwelling van een onderste lidmaat, afwezigheid van hemoptoe, geen recente chirurgie of trauma, geen voorgeschiedenis van longembolus of diep veneuze trombose (DVT), en afwezigheid van oestrogeengebruik) (2) of voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeren (leeftijd  $\times 10$  ng/mL voor leeftijd  $\geq 50$  jaar) maakt het mogelijk de diagnose van longembolus uit te sluiten (1). Het YEARS-algoritme, dat drie variabelen van de Wells-score omvat (diagnose van longembolus meest waarschijnlijk, klinische tekenen van diepe veneuze trombose, hemoptoe), maakt het ook mogelijk longembolus veilig uit te sluiten wanneer deze criteria ontbreken. Indien er geen enkel YEARS-criterium aanwezig is, wordt een drempelwaarde van minder dan 1 000 ng/mL D-dimeer gebruikt om longembolus uit te sluiten. Indien er één YEARS-criterium aanwezig is, is een drempelwaarde van minder dan 500 ng/mL vereist (3,4). De YEARS-regel is echter niet in een gerandomiseerde studie onderzocht en de veiligheid ervan in combinatie met de PERC-regel en de voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeerdrempel is niet geëvalueerd.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: klinisch vermoeden van longembolus op de spoedgevallendienst (bijvoorbeeld acuut begin van pijn op de borst, verergering van acute dyspneu en/of syncope) en ofwel een

lage subjectieve waarschijnlijkheid (<15%) met 1 of meer elementen van de PERC-regel, ofwel een intermediaire subjectieve waarschijnlijkheid (16%-50%) van longembool

- exclusiecriteria:
  - patiënten met een hoge subjectieve waarschijnlijkheid van longembool (>50%) bij wie beeldvorming zeker nodig is
  - patiënten met lage subjectieve waarschijnlijkheid en PERC=0
  - ernstig zieke patiënten (ademnood, hypotensie, lage saturatie), onder anticoagulantia, diagnose van trombo-embolie, zwangerschap, gedetineerd/geïnstitutioniseerd, sterk vermoeden van een andere klinische etiologie
- 1 414 patiënten werden geïncludeerd, gemiddelde leeftijd 55 jaar, 58% vrouwen, met minimaal risico van longembool niet uitgesloten door klinische of PERC-criteria
- de rekrutering werd gedurende 4-6 weken onderbroken tijdens de eerste golf van de covid-19-pandemie omdat er bij patiënten die in aanmerking kwamen voor de studie ook een vermoeden van COVID-19 was en zij doorverwezen werden voor CT van de longen.

### Studieopzet

- multicenter studie: op 18 spoedgevallendiensten in Frankrijk en Spanje
- clustergerandomiseerd 1:1 op het niveau van de spoedgevallendienst met cross-over: de studie vond plaats op 18 spoedgevallendiensten; 9 diensten werden toegewezen aan de interventiegroep, 9 aan de controlegroep voor een periode van 4 maanden; na een wash-outperiode van 2 maanden volgde een cross-over voor een nieuwe periode van 4 maanden
  - interventiegroep (n=726): elke deelnemer werd bij de raadpleging beoordeeld aan de hand van de YEARS-score en vervolgens aan de hand van de D-dimeren (met afkapwaarde 1 000 ng/ml indien YEARS-score=0 en 500 ng/ml voor leeftijd <50 jaar/[leeftijd<sup>x10</sup>] ng/ml voor leeftijd ≥50 jaar indien YEARS-score≥1)); indien de D-dimeren verhoogd waren, werd een CT-angiografie uitgevoerd
  - controlegroep (n=688): elke patiënt werd beoordeeld op voor leeftijd gecorrigeerde D-dimeren en indien deze verhoogd waren, werd een CT-angiografie uitgevoerd
- de randomisatie werd uitgevoerd met de PROC PLAN-software (SAS versie 9.4; SAS Institute)
- de randomisatie werd gestratificeerd per land en per omvang van de dienst (klein omschreven als <50,000 patiëntopnames per jaar)
- patiënten werden geïncludeerd door de dienstdoende spoedarts
- tijdens de follow-up was de strategie gebaseerd op de huidige aanbevelingen op basis van leeftijdsgecorrigeerde D-dimeren en CT-angiografie indien de D-dimeren boven de drempelwaarde lagen.

### Uitkomstmeting

- het resultaat werd geanalyseerd op individueel niveau
- primaire uitkomstmaat: falen van de diagnostische strategie, aangetoond als diagnose van veneuze trombo-embolie (VTE) op 3 maanden (telefonisch gesprek) na uitsluiting van de initiële diagnose op de spoedafdeling; VTE werd gedefinieerd als diepe veneuze trombose bevestigd door veneuze Doppler-echografie, een intraluminaal defect op de CT-angiografie of een ventilatie/perfusiebeeld met hoge waarschijnlijkheid voor longembool
- secundaire uitkomstmaten: beeldvorming op initiatief van de spoedarts, verblijfsduur op de spoedgevallendienst, ziekenhuisopname na de spoedgevallendienst, toediening van antistolling, sterfte door alle oorzaken en terugkeer naar de spoedgevallendienst door alle oorzaken na 3 maanden
- de non-inferioriteitsmarge werd vastgesteld op 1,35%.

### Resultaten

- van de 1 414 geïncludeerde patiënten werden de resultaten van 1 271 (86%) geanalyseerd per protocol; de diagnose van longembool werd 100 maal gesteld door spoedartsen (7,1%)
- primaire uitkomstmaat:

- 6 VTE's werden ontdekt na 3 maanden: 1 in de interventiegroep en 5 in de controlegroep; het faalpercentage was 0,15% (95% BI van 0,00% tot 0,86%) in de interventiegroep en 0,80% (95% BI van 0,26% tot 1,86%) in de controlegroep
- het gecorrigeerde verschil van het faalpercentage tussen de 2 groepen was -0,64% (eenzijdig 97,5% BI van  $-\infty$  tot 0,21%); het betrouwbaarheidsinterval van dit verschil was niet groter dan de non-inferioriteitsmarge van 1,35%
- secundaire uitkomstmaten:
  - CT-angiografie uitgevoerd bij 496 patiënten waarvan 221 (30,4%) in de interventiegroep en 275 (40,0%) in de controlegroep (gecorrigeerd verschil van -8,7% (95% BI van -13,8% tot -3,5%))
  - het gecorrigeerde verschil in verblijfsduur op de spoeddienst was -1,6u (95% BI van -2,4u tot -0,9u)
  - de andere secundaire uitkomstmaten vertoonden geen statistisch significante verschillen tussen de 2 groepen
  - in de volgens studieopzet bestudeerde onderzoekspopulatie hadden 956 patiënten een YEARS-score van 0; in een post-hocanalyse beperkt tot deze patiënten waren er geen gevallen van niet gediagnosticeerd longembolus in de interventiegroep en waren er 3 gevallen van niet gediagnosticeerd longembolus in de controlegroep (faalpercentage van 0,68% met 95% BI van 0,00% tot 1,45%); in deze post-hocanalyse werd longbeeldvorming verricht bij 22,9% van de patiënten in de interventiegroep en 37,2% in de controlegroep, een absolute vermindering met 14,3% (95% BI van 8,3% tot -20,2%).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat in deze clustergerandomiseerde, cross-over, non-inferioriteitsstudie met patiënten die zich op de spoedgevallendienst melden met vermoeden van longembolus, het gebruik van de YEARS-regel in combinatie met de leeftijdsgecorrigeerde D-dimeerdrempel bij PERC-positieve patiënten niet inferieur was wat betreft trombo-embolische gebeurtenissen na 3 maanden (in vergelijking met een conventionele diagnostische strategie).

### **Financiering van de studie**

Speciale subsidie van het Franse ministerie van Volksgezondheid (Ziekenhuisprogramma voor Klinisch Onderzoek 2017) en van de "Assistance Publique-Hôpitaux de Paris".

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Drie auteurs hebben diverse openbare en particuliere financieringen en sponsoring toegelicht.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De inclusie voor deze multicenter, gerandomiseerde, cross-over, non-inferioriteitsstudie met twee armen was voldoende. Het vereiste minimumaantal patiënten van 1 234 werd overschreden (1 271 patiënten werden opgenomen in de analyse per protocol). Met de non-inferioriteitsmarge, vastgesteld op 1,35%, vrij conservatief in vergelijking met de literatuur en gebaseerd op de aanbevelingen van de International Society of Thrombosis and Haemostasis voor de diagnose van longembolus, werd de veiligheid van de interventie gebaseerd op het eenzijdige betrouwbaarheidsinterval van 97,5% als bovengrens voor het faalpercentage in de interventiegroep. De veiligheid was aanvaardbaar indien deze bovengrens lager was dan 1,35%. De randomisatie van de diensten werd uitgevoerd door een onafhankelijke statisticus. Deze randomisatie vond plaats op het niveau van de spoeddiensten en niet op het niveau van de patiënten, wat tot bias kan leiden in de patiëntkenmerken in beide groepen (hoewel dit niet door de auteurs wordt benadrukt). Het gaat echter om een pragmatische aanpak. De studieopzet die voorziet in een cross-over van de aanpak voor alle spoedgevallendiensten minimaliseert mogelijke centrumspecifieke bias. De **toewijzing** werd **geheim** gehouden

(concealment of allocation) totdat de spoedafdeling groen licht kreeg om met het onderzoek te beginnen. De dienstdoende arts van de spoedgevallendienst selecteerde de patiënt in alle discretie. Het onderzoek was dus niet dubbelblind en selectiebias is dus niet uitgesloten.

De primaire uitkomstmaat werd gedefinieerd als veneuze trombo-embolie op 3 maanden na uitsluiting van longembolus op de spoedgevallendienst: dit werd beoordeeld door 3 klinici met expertise in veneuze trombo-embolische aandoeningen die verder niet betrokken waren bij de studie. Aangezien de studie een non-inferioriteitsstudie was, werd de analyse uitgevoerd per protocol. Dat maakt dat men alleen de resultaten van de proefpersonen die voldeden aan de inclusiecriteria analyseerde. De 37 patiënten bij wie de waarden voor de primaire uitkomstmaat ontbraken, werden geclassificeerd als patiënten die niet aan het beoordelingscriterium voldeden. Op basis van de literatuur werd immers verwacht dat de prevalentie van de primaire uitkomstmaat minder dan 2% zou bedragen. Er werd een sensitiviteitsanalyse van de primaire uitkomstmaat uitgevoerd met meervoudige imputatie om rekening te houden met de ontbrekende gegevens voor de gehele gerandomiseerde populatie. De waargenomen resultaten wijzigden echter niet. Secundaire uitkomstmaten werden tussen de gerandomiseerde groepen vergeleken met een superioriteitsprotocol en eventuele mogelijkheid van een type I-fout door meervoudige vergelijkingen. De resultaten moeten dus als exploratief geïnterpreteerd worden. Sensitiviteitsanalyses van de secundaire uitkomstmaten werden uitgevoerd per protocol.

### **Interpretatie van de resultaten**

De auteurs melden dat afwijkingen van de studieopzet in beide groepen voorkwamen: bij 29 patiënten werd ondanks een negatieve D-dimeertest beeldvorming toegepast (20 in de interventiegroep en 9 in de controlegroep) en bij 11 patiënten werd ondanks een positieve D-dimeertest geen beeldvorming toegepast (1 in de interventiegroep en 10 in de controlegroep). Ze menen dat de graad van contaminatie in deze studie zeer beperkt was, wat gedeeltelijk kan worden verklaard door de clusteropzet met een wash-outperiode. De veiligheid van de interventie werd gevalideerd bij de patiëntenpopulatie met een YEARS-score van nul. Er zijn echter nog onbekende factoren voor de subgroep van patiënten in de interventiegroep met een YEARS-score van nul en een D-dimeerspiegel boven de voor de leeftijd gecorrigeerde drempelwaarde maar onder 1 000 ng/ml. De bovengrens van het 95% BI van het faalpercentage voor deze groep bedroeg immers 5,36%, wat boven de vooraf bepaalde veiligheidsdrempel ligt. Dit kan te wijten zijn aan een gebrek aan power voor deze specifieke populatie. In deze subgroep was er geen enkel gemist longembolus. Het lijkt aangewezen om in de toekomst een studie specifiek met deze populatie uit te voeren.

Uit de studie blijkt dat het YEARS-algoritme met de PERC-regel en leeftijdsgecorrigeerde D-dimeren resulteert in een daling van het gebruik van CT-angiografie met een absoluut verschil van 10% tussen de 2 groepen. Een prospectieve cohortstudie van Van der Hulle uit 2017 liet een reductie van 14% zien (6). In de hier geanalyseerde studie hadden de patiënten ten minste één PERC-criterium, wat niet het geval was in de studie van Van der Hulle. De studie van Freund toont de waarde aan van een combinatie van de PERC-score en de YEARS-criteria. Er is echter een overlapping tussen de PERC- en de YEARS-criteria: hierdoor wordt het gewicht van sommige PERC-criteria versterkt door toepassing van YEARS na PERC (afwezigheid van zwelling van een onderste lidmaat en afwezigheid van hemoptoe) en kan het algemene klinische vermoeden van longembolus doorwegen op het aantal positieve PERC-criteria. Het lijkt erop dat een nieuw instrument, gebaseerd op een combinatie van PERC en YEARS, gecreëerd, getest en gevalideerd moet worden omdat, volgend op deze studie, spoedartsen voortaan twee tests achtereenvolgens zouden moeten uitvoeren. Is dat in de praktijk haalbaar?

Het criterium van de YEARS-score ‘vermoeden dat longembolus de meest waarschijnlijke diagnose is’ is een subjectief criterium en kan minder betrouwbaar lijken dan een objectieverbaar criterium. Een subjectieve beoordeling van de klinische waarschijnlijkheid van longembolus is echter betrouwbaar gebleken (5). Zoals in andere studies over dit onderwerp wordt het opleidingsniveau van de artsen die aan deze studie hebben deelgenomen, niet beschreven. Werden de patiënten gezien door beginnende stagiairs, zoals in de praktijk vaak het geval is, of door ervaren artsen? De extrapolatie van deze resultaten naar de eerstelijnszorg is ook twijfelachtig: hoe gaan de huisartsen om met het vermoeden dat longembolus de meest waarschijnlijke diagnose is? Deze studie

kan waarschijnlijk niet worden geëxtrapoleerd naar een andere omgeving dan de spoedeisende hulp want in de huisartsgeneeskunde is de presentatie anders en is de a-prioriwaarschijnlijkheid veel lager. Het hoofddoel van een strategie voor de diagnose van longembolie is te voorkomen dat longembolen gemist worden. Vermindering van de behoefte aan aanvullend onderzoek, meestal CT-angiografie, en vermindering van het totale verbruik van middelen, waaronder de tijd die op de spoed wordt doorgebracht, is hierbij van bijkomend belang. De combinatie van de PERC-score en de YEARS-criteria, samen met de bepaling van een aan de leeftijd aangepaste D-dimeerdrempel, maakt het mogelijk een longembool met een hoge mate van veiligheid uit te sluiten bij patiënten die zich met een suggestief klinisch beeld aanmelden. Dit kan snel worden uitgevoerd op spoedafdelingen en is gemakkelijk te interpreteren. Het lijkt ons dat dit ook haalbaar is voor de huisarts wanneer hij wordt geconfronteerd met een patiënt met een teken dat op longembolie wijst, maar die een ziekenhuisopname absoluut weigert. Op een spoedgevallendienst vertraagt dit proces evenmin het positieve diagnostische proces, waarvan beeldvorming het positieve zwaartepunt blijft. Evenmin leidt deze aanpak a priori tot een onnodige verlenging van de behandelingstijd van de patiënt op de spoed. De haalbaarheid ervan in de huisartsenpraktijk moet verder in detail bestudeerd worden. Wat zou de ideale coördinatie zijn tussen de eerste- en tweedelijnszorg in geval van een vermoeden van een diagnose van longembolie? Deze studie was niet bedoeld om deze vraag te beantwoorden, maar zij is het onderzoeken waard.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Ebpracticienet bevestigt het belang van het YEARS-algoritme om, zonder verhoogd risico, beeldvorming bij de initiële diagnose van longembool te vermijden (7). Het ESC beveelt aan dat de diagnostische strategie gebaseerd moet zijn op klinische waarschijnlijkheid, beoordeeld op grond van een klinisch oordeel of een gevalideerde predictieregel (I A) (8). Meting van plasma-D-dimeren, bij voorkeur met een zeer gevoelige test, wordt aanbevolen bij patiënten in de ambulante/spoedeisende hulp met een lage of gemiddelde klinische waarschijnlijkheid of bij patiënten bij wie het onwaarschijnlijk is dat zij een longembool hebben teneinde de noodzaak van onnodige beeldvorming en bestraling te verminderen (I A). Als alternatief voor een vaste drempelwaarde voor D-dimeren moet een negatieve D-dimeertest met een voor leeftijd gecorrigeerde drempelwaarde (leeftijd x10 mg/l, bij patiënten >50 jaar) overwogen worden om een longembool uit te sluiten bij patiënten met een lage of gemiddelde klinische waarschijnlijkheid of bij patiënten bij wie het onwaarschijnlijk is dat zij een longembool hebben (IIa B).

## **Besluit van Minerva**

Deze Europese publicatie is een clustergerandomiseerd cross-over studie van goede methodologische kwaliteit. Hieruit blijkt de non-inferioriteit voor het risico van diagnostisch falen in termen van trombo-embolische gebeurtenissen op 3 maanden van de YEARS-regel in combinatie met het gebruik van de leeftijdsgecorrigeerde D-dimeerdrempel bij patiënten met ten minste één positief item van de PERC-regel, in vergelijking met de conventionele strategie om een longembool op de spoeddienst uit te sluiten. De vermindering van het gebruik van CT-angiografie wordt eveneens bevestigd.

**Referenties:** zie website