

Uitsluiten van DVT met een klinische beslisregel

Samenvatting

Geersing G-J, Zuithoff P, Kearon C, Anderson D, Ten Cate-Hoek A, Elf J, et al. Uitsluiten van DVT met een klinische beslisregel. *Huisarts Wet* 2014;57(12):626-8.

ACHTERGROND Huisartsen zien geregeld patiënten die mogelijk een trombosebeen hebben. De symptomen van een trombosebeen zijn vaak weinig specifiek. Een groot deel van de patiënten bij wie de huisarts aan trombose denkt heeft geen trombosebeen. Om die reden zijn er beslisregels ontwikkeld, die in combinatie met een D-dimeertest, bij een groot deel van de patiënten een trombose kunnen uitsluiten. De veiligheid van deze strategie is bewezen voor de meeste patiënten, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de veiligheid ervan in bijzondere patiëntengroepen.

METHODE Daarom hebben we individuele patiëntengegevens uit 13 onderzoeken (n = 10.002) gecombineerd en de veiligheid van een beslisregel (in dit geval de Wells-beslisregel) en een D-dimeertest onderzocht om een trombosebeen uit te sluiten bij bijzondere patiëntengroepen.

RESULTATEN Ons onderzoek laat zien dat de huisarts bij de meeste patiënten veilig en efficiënt een trombosebeen kan uitsluiten: in 29% van de gevallen (95%-BI 20 tot 40) scoort de patiënt laag op de beslisregel en is de D-dimeertest ook negatief; de kans op trombose is dan nog slechts 1,2% (95%-BI 0,7 tot 1,8). Bij patiënten bij wie tijdens een oncologische behandeling het vermoeden bestaat dat ze een trombosebeen hebben komt deze combinatie van een lage score op de beslisregel en een negatieve D-dimeertest slechts voor in 9% van de gevallen. Ook is de kans op trombose in die groep bijna twee keer zo groot (2,2%). Voor patiënten die eerder een trombose hebben doorgemaakt en bij wie sprake kan zijn van een recidief moet één punt worden opgeteld op de Wells-beslisregel om veilig een trombosebeen te kunnen uitsluiten.

CONCLUSIE De huisarts kan met een beslisregel en een D-dimeertest veilig een trombosebeen uitsluiten. Alleen is extra aandacht nodig bij oncologische patiënten met een verdenking op een trombosebeen en bij patiënten die eerder een trombosebeen hebben doorgemaakt. De Wells-beslisregel is in die gevallen respectievelijk minder efficiënt en minder veilig.

INLEIDING

Huisartsen zien geregeld patiënten met klachten aan het been (pijn en/of een zwelling). Een klein deel van deze patiënten heeft een diepe veneuze trombose (DVT). Gezien de ernst daarvan en het risico op een potentieel fatale longembolie wil de huisarts die graag uitsluiten. Helaas is op grond van de vaak weinig specifieke klachten niet te bepalen om welke patiënten het gaat. Er is dus een relatief lage drempel om de mogelijkheid van een DVT te overwegen, zodat (slechts) bij circa 10 tot 15% van alle verdachte patiënten ook daadwerkelijk een DVT aanwezig is.

Om die onzekerheid te verminderen zijn klinische beslisregels ontwikkeld [tabel 1]. Een lage score op zo'n beslisregel, gecombineerd met een negatieve D-dimeertest, sluit DVT met voldoende zekerheid uit. De kans op een DVT daalt in deze groep tot onder de 2%.¹ Dit percentage van gemiste DVT geldt voor de grote groep van verdachte patiënten: 'de gemiddelde patiënt'. In de literatuur is echter discussie ontstaan over de veiligheid van het uitsluiten van DVT bij verschillende 'niet-gemiddelde patiënten' (subgroepen), bijvoorbeeld bij patiënten met een actieve maligniteit, maar ook bij mannen of patiënten die al eerder een DVT hebben gehad.²⁻⁵

Huisartsen zullen als geen ander erkennen dat 'gemiddelde patiënten' nauwelijks bestaan. De bovenstaande zorgen over de toepasbaarheid in verschillende subgroepen kan daarom een oorzaak zijn voor het beperkte gebruik van de klinische beslisregel voor DVT in de dagelijkse praktijk, ook al is deze in een NHG-Standaard opgenomen.⁶ Daarom hebben wij individuele patiëntengegevens van 10.002 patiënten met een verdenking op een DVT (afkomstig uit 13 onderzoeken) in één grote gegevensset gecombineerd, waardoor een zogenaamde meta-analyse van individuele patiëntengegevens (IPD) mogelijk is. Hiermee kunnen wij voor het eerst de veiligheid van een klinische beslisregel en

Wat is bekend?

- Er bestaan beslisregels die in combinatie met een D-dimeertest een trombosebeen kunnen uitsluiten.
- Ook in de NHG-Standaard Diepe veneuze trombose is een dergelijke beslisregel opgenomen.

Wat is nieuw?

- Huisartsen kunnen geen beslisregel en D-dimeertest gebruiken bij patiënten met een oncologische ziekte en bij wie er mogelijk sprake is van een diepe veneuze trombose. Bij deze patiënten kan de huisarts beter direct overleggen met de oncoloog.
- Om trombose veilig uit te sluiten bij patiënten die eerder een trombosebeen hebben gehad en bij wie nu mogelijk van een recidief sprake is, moet één punt worden opgeteld bij de Wells-beslisregel.

UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht; dr. G.-J. Geersing, huisarts; dr. P. Zuithoff, statisticus; prof.dr. A. Hoes, klinisch epidemioloog; dr. R. Oudega, huisarts; prof.dr. K. Moons, klinisch epidemioloog. Division of Haematology and Thromboembolism, Department of Medicine McMaster University Hamilton, Hamilton, Canada; C. Kearon, internist; S. Bates, internist, Division of Haematology, Department of Medicine Dalhousie University Halifax, Halifax, Canada; D. Anderson, internist, Divisie voor Interne Geneeskunde, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Nederland; dr. A. ten Cate-Hoek, internist, Vascular Center, Skane University Hospital, Malmoe, Zweden; J. Elf, internist, AMC Amsterdam, Divisie voor Interne Geneeskunde; dr. R. Kraaijenhagen, internist, UMC Utrecht, Van Creveld Clinic; dr. R. Schutgens, internist, Thrombosis Clinic, Intermountain Medical Center Murray Utah, Verenigde Staten; S. Stevens, internist; S. Woller, internist, Department of Medicine Ottawa Hospital, University of Ottawa, Ottawa, Canada; Ph. Wells, internist • Correspondentie: g.j.geersing@umcutrecht.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een bewerkte vertaling van: Geersing G-J, Zuithoff P, Kearon C, Anderson D, Ten Cate-Hoek A, Elf J, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1340. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

een D-dimeertest onderzoeken in verschillende klinisch relevante subgroepen.

METHODE

Onderzoeksselectie

Op basis van een eerder uitgevoerd literatuuronderzoek¹ en op basis van contacten met onderzoekers uit het veld van de DVT-diagnostiek, hebben we dertien artikelen geselecteerd.⁷⁻¹⁹ Een aanvullende zoekstrategie in PubMed leverde geen nieuwe onderzoeken op. We hebben de onderzoekers van deze dertien artikelen gevraagd om de oorspronkelijke individuele patiëntgegevens aan te leveren. Deze gegevens hebben we samengevoegd in één grote gegevensset. Alleen gegevens van de klinische beslisregel volgens Wells zijn beschikbaar voor alle 10.002 patiënten. Zie de oorspronkelijke publicatie voor een uitgebreide beschrijving van de onderzoeksselectie.²⁰

Statistische methoden

We hebben de betrouwbaarheid van het uitsluiten van DVT aan de hand van de klinische beslisregel onderzocht door middel van multilevel logistische regressie, met de geobserveerde aan- of afwezigheid van DVT als uitkomst (met patiënten binnen een onderzoek als apart 'level').²¹ We hebben verschillende modellen opgesteld. Het eerste basismodel heeft alleen de score op de klinische beslisregel van Wells als variabele. Dit model is gebruikt om de kans op DVT te voorspellen voor elke score op de Wells-beslisregel (inclusief een 95%-betrouwbaarheidsinterval; BI). Vervolgens hebben we dit model uitgebreid met een variabele voor de (a priori bepaalde) subgroepen, plus een interactieterm voor deze subgroep. We hebben de volgende subgroepen vastgesteld: huisartsenpraktijk of ziekenhuis, aanwezigheid van een actieve maligniteit, geslacht en een verleden van DVT. Deze modellen hebben we gebruikt om de kans op DVT te voorspellen voor elke Wells-score in deze verschillende subgroepen (inclusief een 95%-BI). Tot slot hebben we het resultaat van de D-dimeertest toegevoegd, waardoor we de kans op DVT kunnen berekenen voor patiënten met een lage score op de Wells-beslisregel (score ≤ 1) in combinatie met een negatieve D-dimeertest en het aantal patiënten in deze groep.

Gedetailleerde informatie over de gebruikte statistische methoden is terug te vinden in de oorspronkelijke publicatie.²⁰ We hebben alle analyses uitgevoerd met het programma R, versie 2.10.0, in het bijzonder het *lme4*-pakket (zie www.R-project.org).

RESULTATEN

Ingesloten onderzoeken

De uiteindelijke gegevensset bestaat uit 10.002 patiënten met een verdenking op DVT, van wie bij 1864 een DVT is aangetoond. De gemiddelde leeftijd (voor de gehele gegevensset) is 59 jaar, en 62% is vrouw.

Accuratesse van de Wells-beslisregel

In de [webtabel] (zie de onlineversie van dit artikel) staan

Tabel 1 Klinische beslisregels bij een vermoeden op diepe veneuze trombose (DVT)

Beslisregel van Wells	Punten	
	Wells-beslisregel	Oudega-beslisregel
Variabele		
Maligniteit	1	1
Mannelijk geslacht	-	1
Gebruik orale anticonceptie	-	1
Paralyse, parese of gipsimmobilisatie been	1	-
Recente grote operatie (of immobilisatie ≥ 3 dagen)	1	1
Gelocaliseerde pijn over de diepe venen	1	-
Zwelling van het gehele been	1	-
Vershil in kuitomvang ≥ 3 cm	1	2
'Pitting' oedeem in het aangedane been	1	-
Uitgezette oppervlakkige venen	1	1
Alternatieve diagnose net zo waarschijnlijk als DVT	-2	-
Afwezigheid van trauma dat zwelling verklaart	-	1

Het afkappunt op de Wells-beslisregel ligt op ≤ 1 punten, op de Oudega-beslisregel is dit ≤ 3 punten. Onder dit afkappunt heeft de patiënt een beperkte kans op DVT en dient men aanvullend een D-dimeertest te gebruiken. Als de uitslag van deze test negatief is, dan is DVT met voldoende veiligheid uitgesloten.

de voorspelde kansen op DVT voor elke score met de Wells-beslisregel. Het oplopen van de Wells-score leidt ook tot een hogere kans op DVT, maar zelfs bij een Wells-score van -2 (de laagst mogelijke score) is de kans op DVT nog altijd rond de 5% (spreiding 2,0 tot 5,9%). Het is dus niet mogelijk om DVT alleen met een beslisregel uit te sluiten. Voor de subgroepen blijkt dat de voorspelde kans op DVT twee keer zo groot is bij mannen, bij patiënten met een actieve maligniteit en bij patiënten die al eerder een DVT hebben gehad. Boven een score van 1 is de toename minder duidelijk.

Uitsluiten van DVT

In [tabel 2] staat de kans op DVT bij een lage Wells-score (≤ 1) en een negatieve D-dimeertest. De kans op DVT is bij deze combinatie gemiddeld genomen zeer laag: 1,2% (95%-BI 0,7% tot 1,8%). Omdat zelfs een echo van het been (referentiestandaard) tot circa 2% van de DVT gevallen kan missen, beschouwt men een dergelijk lage kans als acceptabel. Deze drempel van 2% wordt alleen overschreden bij patiënten met een actieve maligniteit en bij patiënten die eerder een DVT hebben doorgemaakt. Uitsluiten van DVT is tevens zeer efficiënt omdat we DVT bij gemiddeld 1 op de 3 patiënten kunnen uitsluiten met behulp van de Wells-beslisregel en een D-dimeertest (spreiding 23 tot 43%). Alleen bij patiënten met een actieve maligniteit kunnen we DVT niet efficiënt uitsluiten (slechts bij 9,1%; 95%-BI 5,5 tot 14,7%).

BESCHOUWING

Al langer was bekend dat de huisarts met behulp van een beslisregel en een D-dimeertest een DVT kan uitsluiten. Dit onderzoek bevestigt die bevinding [tabel 2]. In de NHG-Standaard staat een iets afwijkende beslisregel [tabel 1]. Eerder onderzoek liet echter al zien dat deze beslisregel voor huisartsen ook veilig is bij het uitsluiten van DVT, zowel bij gebruik van een laboratorium-D-dimeertest, als bij gebruik van een sneltest.¹⁰

Tabel 2 Percentage gemiste DVT en efficiency bij gebruik van de Wells-beslisregel en D-dimeertest, met als doel om DVT uit te sluiten, in verschillende subgroepen

	Alle patiënten % (95%-BI)	Eerste lijn % (95%-BI)	Ziekenhuis % (95%-BI)	Maligniteit % (95%-BI)	Mannen % (95%-BI)	Vrouwen % (95%-BI)	Eerder DVT % (95%-BI)
Percentage gemiste DVT*	1,2 (0,7 tot 1,8)	1,4 (0,9 tot 2,3)	0,9 (0,0 tot 1,9)	2,2 (0,5 tot 8,6)	1,4 (0,8 tot 2,6)	1,0 (0,6 tot 1,8)	2,5 (1,2 tot 5,4)
Efficiency†	28,9 (20,3 tot 39,5)	32,8 (21,8 tot 46,1)	23,1 (12,8 tot 38,3)	9,1 (5,5 tot 14,7)	24,2 (16,5 tot 34,1)	32,0 (22,6 tot 43,2)	30,0 (20,2 tot 42,2)

BI = betrouwbaarheidsinterval; DVT = diepe veneuze trombose.

* Percentage gemiste DVT is de voorspelde kans op DVT bij een Wells-score ≤ 1 in combinatie met een negatieve D-dimeertest.

† Efficiency is de proportie patiënten in deze laagrisicogroep.

Een nieuwe bevinding uit dit onderzoek is dat de veiligheid om een DVT uit te sluiten afneemt bij patiënten die behandeld worden voor een maligniteit en bij patiënten die eerder een DVT hebben doorgemaakt. In de eerste groep is de kans dat de beslisregel en de D-dimeertest een lage kans afgeven erg klein (minder dan 10% van de patiënten). Huidig onderzoek richt zich erop om betere diagnostische methoden te ontwikkelen voor deze groep patiënten. Tot die tijd kan de huisarts beter direct overleggen met de behandelend oncoloog om de diagnostiek af te stemmen (als men een behandeling voor een mogelijke DVT tenminste nog overweegt).

Het blijkt dat de methode bij patiënten met een recidief DVT alleen veilig is als bij de score van de Wells-beslisregel een punt wordt opgeteld. Deze resultaten uit ons onderzoek zijn nieuw en nog niet opgenomen in de richtlijnen.

CONCLUSIE

Dit onderzoekt onderstreept de rol van ontwikkelde en gevalideerde diagnostiek bij een verdenking op een DVT. De huisarts kan bij ruim eenderde tot de helft van de patiënten met een verdenking op een DVT de diagnose veilig zelf verwerpen door gebruik te maken van een beslisregel en een D-dimeertest. Bij patiënten met een actieve maligniteit kan de huisarts echter beter direct overleggen met de oncoloog. Als het gaat om patiënten die eerder een DVT hebben gehad, is de Wells-score veilig als men deze met één punt verhoogt. ■

LITERATUUR

- 1 Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295:199-207.
- 2 Andreou ER, Koru-Sengul T, Linkins L, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. Differences in clinical presentation of deep vein thrombosis in men and women. *J Thromb Haemost* 2008;6:1713-9.
- 3 Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e351S-418S.
- 4 Lee A. VTE in patients with cancer - diagnosis, prevention, and treatment. *Thromb Res* 2008;123 Suppl 1:S50-4.

- 5 Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica* 2005;90:214-9.
- 6 Oudega R, Van Weert HC, Stoffers HE, Sival PPE, Schure RI, Delemarre J, et al. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose. *Huisarts Wet* 2008;51:24-37.
- 7 Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, et al. Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost* 2003;1:645-51.
- 8 Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, et al. Management of patients with suspected deep vein thrombosis in the emergency department: combining use of a clinical diagnosis model with D-dimer testing. *J Emerg Med* 2000;19:225-30.
- 9 Bates SM, Kearon C, Crowther M, Linkins L, O'Donnell M, Douketis J, et al. A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2003;138:787-94.
- 10 Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KG, Oudega R, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150:229-35.
- 11 Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ. Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thromb Res* 2009;123:612-6.
- 12 Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowther M, Brill-Edwards P, Weitz JI, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108-11.
- 13 Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowther MA, Turpie AG, Bates SM, et al. A randomized trial of diagnostic strategies after normal proximal vein ultrasonography for suspected deep venous thrombosis: D-dimer testing compared with repeated ultrasonography. *Ann Intern Med* 2005;142:490-6.
- 14 Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EA, Koopman MM, et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162:907-11.
- 15 Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med* 2005;143:100-7.
- 16 Schutgens RE, Ackermark P, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* 2003;107:593-7.
- 17 Stevens SM, Elliott CG, Chan KJ, Egger MJ, Ahmed KM. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004;140:985-91.
- 18 Toll DB, Oudega R, Bulten RJ, Hoes AW, Moons KG. Excluding deep vein thrombosis safely in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:613-8.
- 19 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.
- 20 Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1340.
- 21 Greenland S. Principles of multilevel modelling. *Int J Epidemiol* 2000;29:158-67.