

Geavanceerde CT-scantechnologie voor het herkennen van longembolie

Nr. 2017/06E, Den Haag 21 juni 2017

Achtergronddocument bij:

Maat houden met medisch handelen

Nr. 2017/06, Den Haag 21 juni 2017

Gezondheidsraad



inhoud

Casus in het kort	3
01 Diagnostiek van longembolie: historisch overzicht	5
02 Beantwoording vragen minister van VWS	10
2.1 Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?	10
2.2 Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?	13
2.3 Wat zijn in deze casus de kosten en baten van ongewenste medicalisering?	13
03 Conclusie	14
Literatuur	14



casus in het kort

In deze casus draait het om het diagnosticeren van acute longembolie met behulp van een geavanceerde CT-scanteknik voor onderzoek van de longbloedvaten, de zogenoemde CT-pulmonaal-angiografie (CTPA).

Betekenis van CTPA-techniek voor diagnosticeren van longembolie

Vanaf de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw hebben technische doorbraken in de ontwikkeling van beeldvormende diagnostische apparatuur verbetering gebracht in de precisie waarmee tal van aandoeningen kunnen worden herkend. CT-scanapparatuur^a en opeenvolgende generaties van steeds krachtiger MRI-apparaten maakten het mogelijk inwendige lichaamsorganen en weefsel in veel meer detail zichtbaar te maken. Dit kwam de opsporing van afwijkingen ten goede. Ook de herkenning van longembolie, een plotselinge blokkade van één of meer toevoerende bloedvaten naar de longen door een bloedstolsel, is verbeterd sinds in 1964 de longperfusie- en ventilatiescan (V/Q-scan) werd ingevoerd. In 1998 is een nieuwe CT-scanteknik geïntroduceerd voor röntgenonderzoek van de longbloedvaten. Met deze CT-pulmonaal-angiografie (CTPA) kan een nog veel scherper en gedetailleerder beeld worden verkregen van de longbloedvaten en de eventuele stolsels daarin. Met

^a Een CT-scan (oftewel: scan door middel van computertomografie) is beeldvormend onderzoek waarbij met röntgenstraling dwarsdoorsneden van het lichaam worden gemaakt.

CTPA kunnen ook *kleinere* embolieën worden waargenomen, die voorheen onopgemerkt bleven.

Verschillende studies waarin naar de incidentie van longembolie is gekeken laten zien dat na de introductie van CTPA de hoeveelheid gediagnosticeerde gevallen van longembolie is toegenomen.

Overdiagnose als gevolg van verfijnde waarneming

Op het eerste gezicht leek de grotere gevoeligheid van de CTPA-techniek alleen maar winst op te leveren: meer stolsels in de bloedvaten werden zichtbaar. Maar het is vraag wat de betekenis van zulke kleine stolsels is. Zijn ze ook echt gevaarlijk?

Doordat kleine stolsels voorheen over het hoofd werden gezien, is er geen direct vergelijkingsmateriaal. Maar diverse observationele studies uit de afgelopen vijftien jaar hebben laten zien dat er bij toepassing van CTPA meer embolieën werden gevonden én behandeld. Normaal gesproken zou dit hebben moeten leiden tot een toename van de aantallen complicaties of sterfgevallen na diagnose van een longembolie. Immers, een behandeling is nooit bij alle patiënten succesvol. Deze verwachte toename in complicaties en sterfte werd in onderzoeken echter niet gevonden. Er werden kennelijk vooral relatief *onschuldige* embolieën gedetecteerd. Het is mogelijk dat dit soort kleine stolsels nooit voor problemen zorgen, of vanzelf door het lichaam worden ‘opgeruimd’. Dat idee wordt ondersteund door de bevinding dat vaak bij CT-scans die voor een ander doel worden gemaakt, kleine longembolieën te zien zijn, zonder dat die tot ernstige



gevolgen hebben geleid. Ook bij autopsies worden regelmatig kleine stolsels waargenomen die geen complicaties teweeg hebben gebracht.

Als met CTPA-scans vooral embolieën worden herkend die klinisch niet relevant zijn, impliceert dit dat er bij de toepassing van CTPA-technologie voor longonderzoek sprake is van *overdiagnose*.

Risico's van overbehandeling

Niet alleen de hoeveelheid gediagnosticeerde gevallen van longembolie is sinds 1998 sterk toegenomen, ook het aantal patiënten dat sindsdien jaarlijks met antistollingsmedicatie is behandeld voor longembolie, is gegroeid. Er is evenwel geen sprake van een direct causaal verband.

De groei in de behandeling met antistollingsmiddelen hangt waarschijnlijk ook samen met de veroudering van de bevolking. De incidentie van longembolie neemt namelijk toe met de leeftijd.

Toch spelen hier risico's die aandacht verdienen. De behandeling van longembolie is immers niet onschuldig. Het belangrijkste risico van antistollingsmiddelen is dat de patiënt een grotere kans heeft op spontane inwendige bloedingen. Het is dus belangrijk om overbehandeling door overdiagnose te vermijden.

In de huidige internationale richtlijnen gebeurt dit niet ondubbelzinnig.

Kenmerken van ongewenste medicalisering in deze casus

Als met de toepassing van CTPA-technologie vooral longembolieën worden herkend die klinisch niet relevant zijn, zou dit kunnen betekenen

dat de geavanceerde diagnosestelling leidt tot volumegroei van de zorg (namelijk meer behandelingen met antistollingsmedicatie) zonder dat dit aantoonbare gezondheidswinst oplevert. In dat geval is er sprake in deze casus van overdiagnostiek, één van de vormen van ongewenste medicalisering.

Tabel 1 vermeldt de kenmerken van ongewenste medicalisering die in deze casus aan de orde zijn.

Tabel 1. Kenmerken van ongewenste medicalisering

Kenmerken van ongewenste medicalisering	Casus geavanceerde CT-scanttechnologie voor herkennen longembolie
Definiëren van nieuwe ziektes of uitbreiding van bestaande ziekte-definities	
Bijstellen van afkapwaarden	
Overtesten	
Overdiagnose	●
Overbehandeling	x

In de tabel is met een ● weergegeven welke (hoofd)vorm van medicalisering (al dan niet gewenst) de betreffende casus illustreert, en met een x welke overige vormen er verder een rol in spelen.

Leeswijzer

Voor de beschrijving van deze casus vormen de vragen in de adviesvraag van de minister van VWS de leidraad:

1. Wat zijn in deze casus de oorzaken van volumegroei?

Bij de beantwoording van deze vraag bespreken we in hoeverre de invoering van CTPA ertoe heeft geleid dat er, vergeleken met de voor-



heen gebruikte scanmethodes, bij een groter aantal patiënten longembolieën worden gevonden en behandeld. We doen dit door te kijken naar de ontwikkeling van het aantal onderzoeken naar longembolie, de ontwikkeling van het aantal behandelde longemboliepatiënten en de invloed van demografische factoren.

2. *Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?*

Een mechanisme dat vaak ten grondslag ligt aan (ongewenste) medicalisering, is een verruiming van de richtlijnen voor de toepassing van bepaalde medische behandelingen of diagnostische instrumenten.

In antwoord op de vraag van de minister bespreken we in hoeverre ook in deze casus verruiming van de indicatie voor het toepassen van CTPA of voor het stellen van de diagnose longembolie een rol speelt.

3. *Wat zijn in deze casus de kosten en baten van (ongewenste) medicalisering?*

De vraag naar de kosten en baten komt in deze casus neer op de vraag of de bijdrage van de toegenomen toepassing van CTPA aan de kosten van de zorg kwantitatief kan worden bepaald, en wat de gezondheidswinst is van de nieuwe techniek ten opzichte van de oude techniek.

Om de beantwoording van de vragen van de minister van VWS in context te plaatsen, volgt hierna eerst een historisch overzicht.

01 diagnostiek van longembolie: historisch overzicht

Acute longembolie treedt op wanneer één of meer toevoerende bloedvaten in de longen plotseling geblokkeerd raken door een bloedstolsel. Dat bloedstolsel is dan meestal afkomstig van een trombose (vaak in een been of in het bekken), waar het ‘afscheurt’ en met de bloedstroom wordt meegevoerd. Longembolie is een ernstige aandoening waaraan zonder adequate behandeling bijna één op de drie patiënten zou overlijden.

Doordat het diagnosticeren van longembolie lastig is, worden naar alle waarschijnlijkheid niet alle longembolieën ontdekt. Hoe vaak de aandoening voorkomt is zodoende niet precies bekend. Naar schatting komt op dit moment jaarlijks bij twee op de tienduizend mensen een longembolie voor. De incidentie neemt toe met de leeftijd. Een huisarts in een gemiddelde (norm)praktijk ziet per jaar ongeveer vier patiënten bij wie de verschijnselen doen vermoeden dat er sprake is van een longembolie.

Eerstelijnsdiagnostiek verbeterd: de Wells-beslisregel

Het herkennen van een longembolie is lastig. (Huis)artsen moeten van oudsher afgaan op symptomen zoals plotselinge benauwdheid, snelle ademhaling, pijn op de borst die erger wordt bij hoest of diep inademen, plotselinge hoestprikkel, ophoesten van slijm en/of bloed. Deze symp-



tomen kunnen veel lijken op de symptomen van een hartinfarct, een angstaanval of bijvoorbeeld een longontsteking.

Om de diagnose zo accuraat mogelijk te stellen maken artsen in Nederland sinds eind jaren negentig gebruik van een klinische beslisregel, de zogenaamde *Wells-regel*. Deze beslisregel is gebaseerd op jarenlang nauwkeurig klinisch onderzoek. De beslisregel houdt in dat de volgende stappen worden doorlopen:

- Eerst wordt aan de hand van de patiëntgegevens de aan- of afwezigheid van enkele klinische kenmerken bepaald.^a Op grond daarvan berekent de arts de kans op aanwezigheid van een trombose c.q. embolie.
- Is er sprake van een laag risico, dan wordt voor de zekerheid het bloed getest op de aanwezigheid van D-dimeer. Dit is een stof die bij de afbraak van een bloedstolsel vrijkomt. De D-dimeertest kan zodoende worden gebruikt om te kijken of er bij iemand sprake is van een stolsel.
- Als de uitslag van de D-dimeertest negatief is, zal de arts besluiten dat nader onderzoek niet nodig is. Maar als de D-dimeertest positief uitvalt, wordt de patiënt doorgestuurd naar de specialist voor verdere diagnostiek.

^a Het gaat hier om risicoverhogende factoren voor stolsels in de bloedvaten, zoals: hoge leeftijd, kanker, hartinfarct, hartfalen, een onregelmatige hartslag, een zware infectie, overgewicht, een verlamming, een verwonding, kneuzing of botbreuk, eerdere bloedstolsels, langdurige bedrust of inactiviteit (zoals zitten tijdens een lange autorit of vliegtuig), een beroerte, een zwangerschap, een bevalling, het gebruik van de pil (dit laatste vooral bij vrouwen ouder dan 35 jaar en bij rooksters).

- Hoog-risicopatiënten worden sowieso doorgestuurd naar de specialist.

Bij één op de acht patiënten bij wie de huisarts een longembolie vermoedt, wordt uiteindelijk in het ziekenhuis ook die diagnose gesteld (NHG-standaard, 2015).

Tweedelijnsdiagnostiek: verfijning van diagnostische scanapparatuur

Zodra de diagnose longembolie is gesteld, wordt onmiddellijk antistollingsmedicatie toegediend. Dit moet ervoor zorgen dat het stolsel zich niet verder uitbreidt en kan worden afgebroken door het lichaam. Wordt deze behandeling niet tijdig ingezet, dan sterft er longweefsel af. Dit wordt een ‘longinfarct’ genoemd. Bij grote stolsels bestaat het risico dat de patiënt overlijdt. Accurate en snelle diagnostiek, meteen wanneer de symptomen zich voordoen, is dus essentieel. Diagnostische scanapparatuur is daarbij onmisbaar.

Voor het diagnosticeren van longembolie is lange tijd gebruikgemaakt van de *longperfusie- en ventilatiescan (V/Q-scan)*, ingevoerd in 1964). Met dit onderzoek kan worden nagegaan hoe ingeademd gas zich verdeelt over de longen (= ventilatie) en hoe de doorbloeding (= perfusie) van de longen is. Dit zijn twee relevante gegevens, want bij een verstoring van de longdoorbloeding zal een deel van het longweefsel wel worden geventileerd maar niet doorbloed. Bij een positieve uitslag (i.e. een afwijkend beeld van



de ventilatie en/of perfusie) werd bevestiging gezocht door middel van een *pulmonaal-angiografie*: een ‘klassiek’ röntgenonderzoek van de longbloedvaten.

In 1998 is, na eerdere invoering van een eenvoudiger voorloper, een nieuwe, sterk verfijnde CT-scanttechniek^a geïntroduceerd voor het doen van computergestuurd röntgenonderzoek van de longbloedvaten. Met deze CT-pulmonaal-angiografie (CTPA) kan een veel scherper en gedetailleerder beeld worden verkregen van de longbloedvaten en de eventuele stolsels daarin.

De eerste generatie CTPA-scans hadden een resolutie van 3 millimeter; de nieuwste CTPA-scans zijn nog preciezer met een resolutie van 2 millimeter. CTPA is een sensitievere en specifiekere detectiemethode dan de V/Q-scan.⁵⁻⁸ Zodoende nam de CTPA-scan al snel de plaats van de V/Q-scan in.

Met CTPA kunnen ook *kleinere* embolieën worden waargenomen. In het bijzonder kunnen stolsels in de kleinere, ‘subsegmentale’ bloedvaten worden gedetecteerd. Onderzoek lijkt te bevestigen dat diagnostiek met CTPA ertoe leidt dat er relatief meer kleine embolieën worden gevonden. Zo bleek uit een vergelijkende studie van Weiss e.a. uit 2006 dat met CTPA 15 procent van de opgespoorde embolieën subsegmentale embo-

lieën waren, terwijl dat bij positieve V/Q-scans slechts voor 1 procent van de gevonden embolieën gold.³

Er is in 2007 daarnaast een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek gedaan door Anderson e.a., waarbij de V/Q-scan is vergeleken met de CTPA-scan bij mensen met verdenking op longembolie.¹⁴ Ook uit die studie kwam naar voren dat er met CTPA bij meer mensen embolieën worden gevonden; in dit geval ging het om 19,2 procent versus 14,2 procent van de onderzochte mensen. Van de met CTPA opgespoorde embolieën betrof 7 procent kleine subsegmentale embolieën. Opmerkelijk was dat de grotere hoeveelheid ontdekte embolieën binnen een periode van drie maanden niet bleek te corresponderen met een hoger percentage sterfgevallen binnen de onderzochte populatie. Er werd geen effect op de mortaliteit gemeten.¹⁴

Een retrospectieve studie uit 2012 van Sheh e.a.¹³ liet eveneens een opmerkelijk beeld zien: met de CTPA-scan werden aanzienlijk meer embolieën opgespoord dan met een V/Q-scan, maar het percentage sterfgevallen bij de met CTPA gevonden embolieën was de helft *lager*. Deze bevinding duidde er volgens de onderzoekers op dat in ieder geval een deel van de extra opgespoorde embolieën relatief onschuldig was.

Ook al eerder, in een meta-analyse van Carrier e.a. uit 2010, is geopperd dat subsegmentale longembolieën klinisch misschien wel irrelevant zijn.³³ In deze studie werd een vergelijking gemaakt tussen diagnoses verkregen met CTPA-apparatuur uit de eerste generatie en diagnoses verkregen met de nog gevoeliger CTPA-apparatuur van daarna. Het aandeel subsegmen-

^a Een CT-scan (oftewel: scan door middel van computertomografie) is beeldvormend onderzoek waarbij met röntgenstraling dwarsdoorsneden van het lichaam worden gemaakt.



tale embolieën als percentage van het totaal aantal gevonden longembolieën was bij de nieuwste apparatuur tweemaal zo groot. Bij deze patiënten traden echter niet vaker complicaties op dan bij mensen met een negatieve uitslag van de CT en die dus niet werden behandeld.

Als subsegmentale longembolieën klinisch inderdaad niet relevant zijn, zou dit impliceren dat er bij de toepassing van CTPA-technologie voor longonderzoek sprake is van *overdiagnose* – en dus van ongewenste medicalisering: volumegroei van de zorg zonder aantoonbare gezondheidswinst.

Volumegroei bij het stellen van de diagnose longembolie

Verschillende studies waarin naar de incidentie van longembolie is gekeken laten zien dat na de introductie van CTPA de hoeveelheid gediagnosticeerde gevallen van longembolie sterk is toegenomen. Een Amerikaanse studie rapporteerde bijvoorbeeld een stijging van 80 procent in acht jaar tijd.⁹ Tegelijkertijd was er nauwelijks een verandering in voor leeftijd gecorrigeerde sterfte aan longembolie (van 12,3 naar 11,9 per 100.000 mensen). De voor leeftijd gecorrigeerde letaliteit ('mate van dodelijkheid') van longembolie daalde echter wél scherp: van 12,1 procent naar 7,8 procent. Ook dit was een indicatie dat er kennelijk meer relatief onschuldige embolieën werden gevonden. De auteurs van deze studie wezen erop dat het toegenomen aantal gevonden gevallen van longembolie niet kon worden verklaard door een toename van de risicofactoren voor longembolie.

Ook blijktens andere studies^a is de groei van het aantal gediagnosticeerde gevallen van longembolie vooral toe te schrijven aan de waarneming van subsegmentale embolieën.¹⁰⁻¹³ In een Amerikaanse studie uit 2015 van Schissler e.a. werden 4.048 opeenvolgende CTPA-scans geanalyseerd die waren uitgevoerd op de spoedeisende hulp van een ziekenhuis.²³ Het bleek dat over de jaren 2001 tot en met 2009 het gebruik van CTPA was toegenomen, terwijl het percentage positieve uitslagen gelijk was gebleven. Er was dus meer diagnostisch onderzoek verricht zonder dat dit meer ziektegevallen aan het licht had gebracht. Ook werd een toename geconstateerd in de waarschijnlijkheid van een minder ernstige longembolie. De auteurs concludeerden dat er aanwijzingen waren dat er sprake was van overdiagnose.²³

In een Schotse studie (Morley e.a., 2015) kwamen de onderzoekers echter tot andere conclusies.²¹ Het betrof een retrospectieve studie over een periode van tien jaar (2002-2012) in een groot academisch ziekenhuis. Net als in de hiervoor genoemde studies werd een toename waargenomen in de hoeveelheid gediagnosticeerde gevallen van longembolie (van 193 naar 426 gevallen per jaar bij een populatie die slechts licht groeide). Echter, die toename kon in dit onderzoek niet specifiek worden toegeschreven aan kleine subsegmentale embolieën.²¹ De toename deed zich over de hele linie voor, zowel bij de grote als bij de kleine embolieën.

^a Zie het redactioneel commentaar op de studie van Konstantinidis (2016) in het Journal of the American College of Cardiology (JACC).²⁶



Er was tegelijkertijd bijna een verdrievoudiging in het aantal beeldvormende onderzoeken, met een meer dan viervoudige toename van verrichte CPTA-scans. Aan het begin van de onderzochte tienjaarsperiode werd nog in 55 procent van de gevallen een V/Q-scan gebruikt, aan het eind nog slechts in 4 procent van de gevallen. De auteurs kwamen tot de conclusie dat longembolieën wellicht veel vaker voorkomen onder de algemene bevolking dan gedacht en dat er sprake zou kunnen van een ‘ijsberg-effect’.

Hoewel de onderzoeksuitkomsten dus niet eenduidig zijn, laten alle studies zien dat er bij de toepassing van CTPA-technologie voor het vaststellen van longembolie in elk geval overdiagnose *kan* optreden.

Ook verkeerde interpretatie van de CPTA-scans speelt hierbij mogelijk een rol; zie hierna.

Overdiagnose door verkeerde interpretatie

Overdiagnose bij onderzoek naar eventuele longembolie kan ook optreden als gevolg van verkeerde lezing en interpretatie van CTPA-beelden, zo blijkt uit onderzoek. In een studie van Hutchinson e.a. uit 2015 werden alle CTPA-scans die gedurende een jaar waren gedaan in een referentieziekenhuis (937 scans in totaal) en waarbij de diagnose longembolie was gesteld (174 scans, oftewel 18,6 procent), opnieuw beoordeeld door drie ervaren radiologen.²⁷ Bij de herbeoordeling waren de drie beoordelaars het er unaniem over eens dat in een kwart van de

gevallen de diagnose longembolie ten onrechte was gesteld. Het ging hier dus waarschijnlijk om foutpositieve uitslagen. De mensen bij wie de foutpositieve diagnose was gesteld, zijn ten onrechte met antistolling behandeld. Zij hebben van deze behandeling wel de lasten ondervonden (vooral een verhoogd risico op spontane bloedingen), maar niet de baten.

Relevant om te vermelden is dat bij een groot deel van de foutpositieve diagnoses de (oorspronkelijke) diagnose ‘subsegmentale longembolie’ luidde. Dit roept de vraag op of de grotere resolutie van de CTPA-beelden niet eerder leidt tot foutpositieve diagnoses van kleine afwijkingen, en dus tot onnodige behandelingen.

Leidt overdiagnose tot overbehandeling?

Op het eerste gezicht leek de grotere gevoeligheid van de CTPA-techniek die eind jaren negentig zijn intrede deed in het longonderzoek, alleen maar winst op te leveren: meer stolsels in de bloedvaten werden zichtbaar. Maar het is vraag wat de *betekenis* van zulke kleine stolsels is. Zijn ze ook echt gevaarlijk? Doordat kleine stolsels voorheen over het hoofd werden gezien, is er geen direct vergelijkingsmateriaal. Het is heel wel mogelijk dat kleine stolsels nooit voor problemen zorgen, of vanzelf door het lichaam worden ‘opgeruimd’. Dat idee wordt ondersteund door de bevinding dat vaak bij CT-scans die voor een ander doel worden gemaakt, kleine longembolieën te zien zijn, zonder dat die tot ernstige gevolgen hebben geleid.²⁸ Ook bij autopsies worden regelmatig kleine stolsels waargenomen die geen complicaties teweeg hebben gebracht.²⁹ Uit



enkele in 2010 beschreven casussen waarin er bewust voor was gekozen om kleine longembolieën niet te behandelen, kwam eveneens naar voren dat er geen nadelige gevolgen optraden.⁴ Er zijn echter ook studies waaruit naar voren komt dat kleine embolieën niet minder riskant zijn dan grotere.²⁵

Het lijkt erop dat er op dit moment te weinig *evidence* uit gerandomiseerd onderzoek beschikbaar is om met zekerheid te kunnen bepalen wat de beste handelwijze is wanneer met CTPA een subsegmentale longembolie wordt gedetecteerd. De ‘poging tot systematische review’ van Yoo e.a. uit 2016 komt tot dezelfde conclusie. “Well-conducted research is required before informed practice decisions can be made”.¹⁵

Ook in een studie van Goy e.a. uit 2015, waarbij is gekeken naar medische dossiers van 2.213 patiënten die tussen 2009 en 2011 een CTPA ondergingen vanwege verdenking op longembolie,²² concluderen de auteurs: “Randomised controlled trial data are needed to further investigate the risks and benefits of anticoagulation in patients with subsegmental pulmonary embolisms.”

Bij gebrek aan gerandomiseerde studies zijn er slechts de bevindingen van observationele studies, die in meerderheid wijzen op het risico van overdiagnose bij de toepassing van CTPA. Resultaten van observationeel onderzoek moeten altijd voorzichtig worden geïnterpreteerd. Toch lijkt het verstandig om het waargenomen risico serieus te nemen. De behandeling

van longembolie is immers niet onschuldig.¹⁶ Het belangrijkste risico van antistollingsmiddelen is dat de patiënt een grotere kans heeft op spontane inwendige bloedingen. Het is dus belangrijk om overbehandeling door overdiagnose te vermijden.

In de huidige internationale richtlijnen gebeurt dit niet ondubbelzinnig. Er wordt aanbevolen om in principe subsegmentale embolieën toch te behandelen. Behandeling betekent meestal behandeling voor onbepaalde tijd, dus mogelijk levenslang. Wel kan volgens de richtlijn, wanneer er geen trombose wordt gevonden en er een gering risico is op trombose of een herhaalde embolie, worden overwogen om geen antistolling te geven (CHEST 2016-richtlijn). In de richtlijnen van de European Society of Cardiology uit 2014 wordt subsegmentale longembolie gerangschikt onder de categorie ‘areas of uncertainty’ en wordt gewezen op het gevaar van overdiagnose.

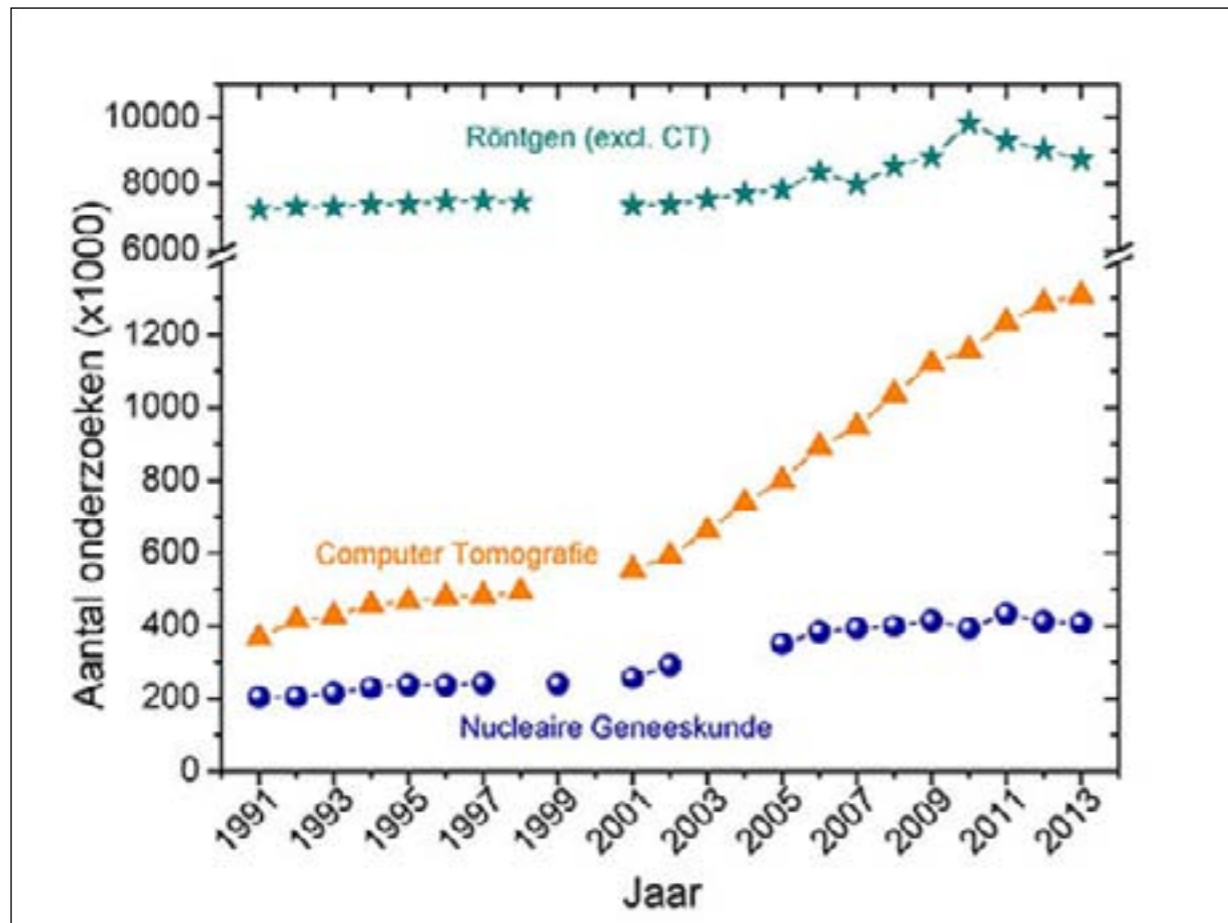
02 beantwoording vragen minister van VWS

2.1 Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?

De vraag naar de oorzaken van de groei van het zorgvolume komt in deze casus neer op de vraag: heeft de verbeterde sensitiviteit van CTPA ten



opzichte van de voorheen gebruikte scanmethodes (en daarmee de mogelijkheid om kleinere, 'subsegmentale' longembolieën op te sporen) ertoe geleid dat een groter aantal patiënten op longembolie wordt onderzocht en behandeld?



Figuur 1. Aantallen verrichte CT-scans in Nederlandse ziekenhuizen, 1991-2013 (bron: RIVM)

Ontwikkeling van het aantal onderzoeken naar longembolie

Een aantal buitenlandse studies heeft laten zien dat er vrij snel na de introductie van CTPA in de kliniek (in 1998) een aanzienlijke toename plaatsvond van de aantallen scanonderzoeken bij verdenking op longembolie. Voor Nederland zijn er geen specifieke cijfers die inzicht geven in de aantallen uitgevoerde CTPA-scans. Wel zijn er getallen beschikbaar over de aantallen röntgenologische en CT-verrichtingen in totaal. Zo is in de grafiek hieronder, geproduceerd door het RIVM, vanaf 1998 een duidelijke toename te zien in de aantallen CT-scans over de jaren 1991-2013, zonder dat daarbij een daling van de aantallen röntgenonderzoeken optrad. Daarbij is vermeldenswaard dat de stralingsbelasting van CTPA-scans aanzienlijk hoger is dan van V/Q-scans.¹⁹

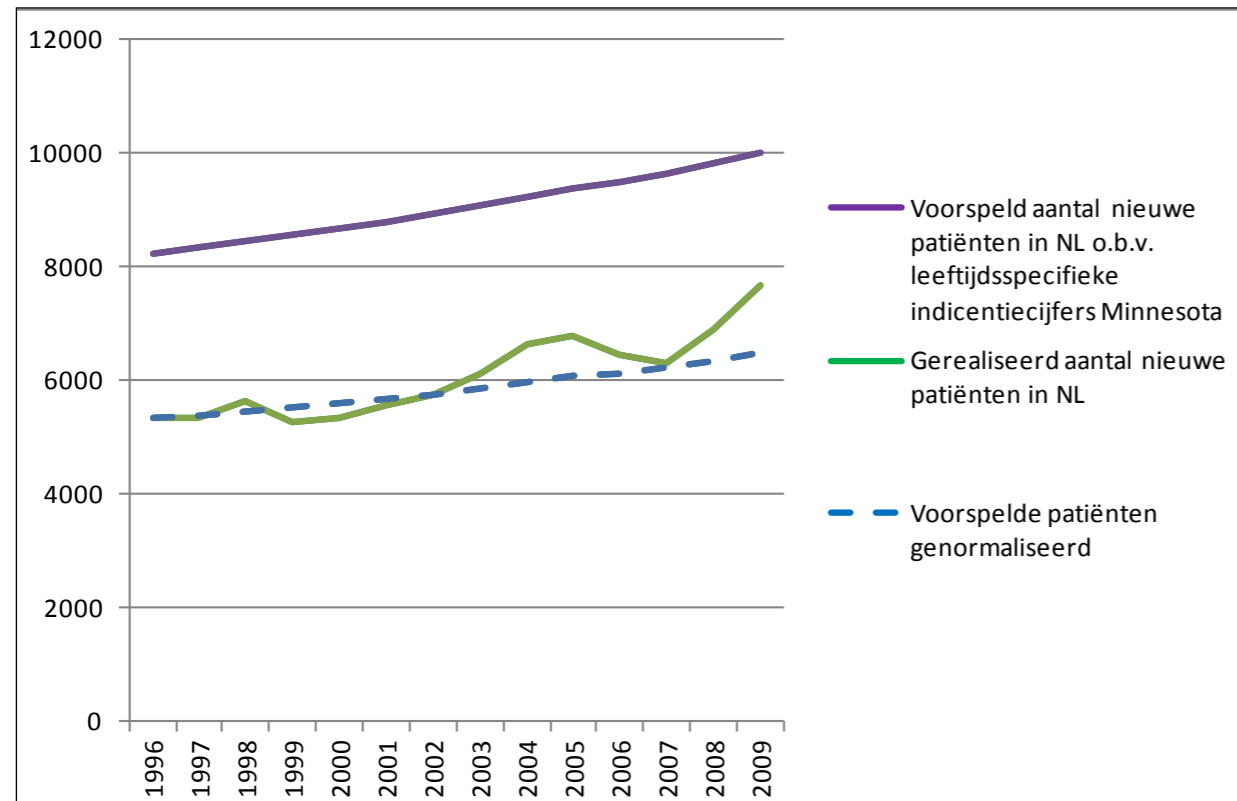
Ontwikkeling van het aantal behandelde longemboliepatiënten

Vervolgens kan worden gekeken naar wat het gevolg is geweest van de groei in het aantal uitgevoerde scans van de longen. Zijn er in Nederland ook meer patiënten dan voorheen *behandeld* voor longembolie? Hierover zijn gegevens te vinden in de jaarverslagen van de Federatie Nederlandse Trombosediensten (FNT).^a Daarin staat vermeld hoeveel mensen er jaarlijks onder controle waren bij een trombosedienst vanwege behandeling voor longembolie met antistolling, en hoeveel nieuwe patiënten dat jaarlijks waren. Aangezien vrijwel alle patiënten die met antistolling worden

^a Met dank aan directie en secretariaat van de FNT voor het beschikbaar stellen van het archief van de FNT.



behandeld onder controle zijn bij een trombosedienst, geeft dit een vrij compleet beeld.



Figuur 2. Ontwikkeling van het aantal nieuwe patiënten dat voor longembolie wordt behandeld, 1996-2009

In de grafiek hierboven is voor de periode 1996-2009 voor ieder jaar het aantal nieuwe patiënten weergegeven. Er is een stijging te zien van ongeveer 25 procent.

Invloed van demografische factoren

Het is van belang om na te gaan in hoeverre de stijging van ongeveer 25 procent wordt veroorzaakt door een verandering in de bevolkingssamenstelling, in het bijzonder een toename van het aantal ouderen. Immers, de incidentie van longembolie neemt toe met de leeftijd. Helaas zijn er voor Nederland geen leeftijdsspecifieke incidentiecijfers beschikbaar waarmee het effect van een veranderende bevolkingssamenstelling zou kunnen worden beoordeeld.

Om hier toch enig inzicht in te krijgen zou men de incidentiecijfers uit een ander land kunnen nemen en die kunnen toepassen op de Nederlandse bevolking. Die benadering hebben wij uitgewerkt met behulp van leeftijds-specifieke cijfers over de incidentie van longembolie onder de bevolking van Olmsted county in Minnesota. De betreffende cijfers zijn afkomstig uit een Amerikaanse studie uit 1998.³⁰

De bovenste lijn in figuur 2 laat de aantallen nieuwe patiënten zien die er zouden zijn wanneer de leeftijdsspecifieke incidentiecijfers van Minnesota zouden gelden voor de Nederlandse bevolking in de betreffende jaren. Het is duidelijk dat over de hele linie de incidenties in Minnesota hoger waren dan in Nederland. Maar als we aannemen dat dit verschil zich in gelijke mate voordoet bij iedere leeftijdscategorie, blijkt de toename van het aantal nieuwe patiënten dat jaarlijks voor longembolie wordt behandeld, grotendeels te kunnen worden verklaard door de veroudering van de bevolking.



In antwoord op de vraag van de minister kunnen we aldus vaststellen dat de verbeterde sensitiviteit van CTPA volumegroei heeft veroorzaakt in de diagnosestelling (in elk geval in het buitenland), maar dat niet is aangetoond dat dit ook heeft geleid tot volumegroei in de *behandeling* van longembolie. Deze laatste groei kan waarschijnlijk deels worden toegeschreven aan demografische factoren.

2.2 Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?

Bij de toepassing van CTPA-technologie voor longonderzoek zou, zoals uiteengezet in hoofdstuk 1 van dit achtergronddocument, sprake kunnen zijn van overdiagnose. Er zijn mogelijk grote aantallen diagnostische scans verricht zonder aantoonbare gezondheidswinst. We kunnen daarom, hoewel er op het niveau van de *behandeling* geen direct verband kan worden gelegd met een groei van het zorgvolume, in deze casus wel spreken van aanwijzingen voor ongewenste medicalisering. De precieze omvang daarvan is op dit moment echter niet aan te geven, omdat harde gegevens over de eventuele gezondheidswinst c.q. het ontbreken daarvan vooralsnog niet voorhanden zijn.

Een mechanisme dat vaak ten grondslag ligt aan (ongewenste) medicalisering is een verruiming van de richtlijnen voor de toepassing van bepaalde medische behandelingen of diagnostische instrumenten of een verruiming van de criteria voor het stellen van een diagnose. In hoeverre

speelt dit ook in deze casus een rol? Is er in deze casus sprake geweest van verruiming van de indicatie voor het toepassen van CTPA, of van de criteria voor het stellen van de diagnose longembolie?

Zoals besproken kwam deze nieuwe beeldvormende technologie in 1998 in de plaats van een bestaande technologie, de V/Q-scan. Vervanging van de ene technologie door een andere is op zichzelf geen indicatieverruiming. Wel lijkt het erop dat met de scherpere CTPA-beelden embolieën worden waargenomen die voorheen over het hoofd werden gezien. De diagnose longembolie wordt aldus, dankzij de nieuwe mogelijkheden, eerder gesteld. Dit is te beschouwen als een indirecte verruiming van de diagnostische criteria door uitbreiding van de diagnostische gevoeligheid.

2.3 Wat zijn in deze casus de kosten en baten van ongewenste medicalisering?

De vraag naar de baten komt in deze casus neer op de vraag of de nieuwe beeldvormende techniek gezondheidswinst oplevert ten opzichte van de oude techniek. Zoals hierboven beschreven is het vooralsnog onduidelijk of dit het geval is.

De vraag naar de kosten komt in deze casus neer op de vraag of kwantitatief kan worden bepaald hoe veel de toegenomen toepassing van CTPA heeft bijgedragen aan de kosten van de zorg.

In Nederlandse richtlijnen voor longembolie, zoals de oudere CBO-richtlijn 'Diepveneuze trombose en longembolie' van 2000, wordt veel aandacht



besteed aan overwegingen van kosteneffectiviteit bij de diagnostiek van longembolie. Daarnaast zijn er Nederlandse studies naar de kosteneffectiviteit van CTPA.^{31,32}

In de Verenigde Staten zijn de kosten van CTPA in kaart gebracht in een aantal studies. De kosten van een opname voor longembolie stegen tussen 1998 (het jaar dat CTPA werd geïntroduceerd) en 2006 van USD 25.000 naar USD 44.000.^{17,18} Het is echter niet mogelijk om de kosten van mogelijke overdiagnostiek en/of overbehandeling in kaart te brengen zolang niet bekend is of en hoe vaak deze fenomenen precies voorkomen. Kosteneffectiviteit zal echter, zeker gezien de ernst van de aandoening longembolie, op dit moment zelden of nooit een doorslaggevende factor zijn bij de keuze om al dan niet longonderzoek te verrichten met behulp van CTPA.

03 conclusie

Vrij snel na de introductie van CTPA in de kliniek (midden jaren negentig) heeft internationaal een aanzienlijke toename plaatsgevonden van de aantallen diagnostische scanonderzoeken bij verdenking op longembolie. Het aantal patiënten dat in Nederland jaarlijks met antistolling wordt behandeld is sindsdien gestegen, met ongeveer 25 procent. Deze laatste groei is echter niet direct te relateren aan de verbeterde sensitiviteit van

CTPA; ze kan grotendeels worden toegeschreven aan demografische factoren (veroudering van de bevolking). Hoewel er op het niveau van de behandeling dus geen direct verband kan worden gelegd met een groei van het zorgvolume kunnen we in deze casus wel spreken van waarschijnlijke ongewenste medicalisering in de vorm van overdiagnose en daarmee samenhangend overbehandeling.

Het is op dit moment niet mogelijk om de kosten van deze overdiagnostiek in kaart te brengen. Kosteneffectiviteit zal echter, zeker gezien de ernst van de aandoening longembolie, zelden of nooit een doorslaggevende factor zijn bij de keuze om al dan niet longonderzoek te verrichten met behulp van CTPA.

literatuur

- ¹ Wiener RS, LM Schwartz, S Woloshin. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *British Medical Journal* 2013; 347: f3368.
- ² Adams DM, SM Stevens, SC Woller, RS Evans, JF Lloyd, GL Snow e.a. *Adherence to PIOPED II investigators' recommendations for computed tomography pulmonary angiography*. *The American Journal Medicine* 2013; 126(1): 36-42.
- ³ Weiss CR, JC Scatarige, GB Diette, EF Haponik, B Merriman, EK Fishman. *CT pulmonary angiography is the first-line imaging test for*



acute pulmonary embolism: a survey of US clinicians. Academic Radiology 2006; 13(4): 434-446.

- ⁴ Donato AA, S Khoche, J Santora, B Wagner. *Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography.* Thrombosis Research 2010; 126(4): e266-e270.
- ⁵ Perrier A, PM Roy, O Sanchez, GG Le, G Meyer, AL Gourdi e.a.. *Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism.* The New England Journal of Medicine 2005; 352(17): 1760-1768.
- ⁶ Stein PD, SE Fowler, LR Goodman, A Gottschalk, CA Hales, RD Hull e.a. *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism.* The New England Journal of Medicine 2006; 354(22): 2317-2327.
- ⁷ Agnelli G, C Becattini. *Acute pulmonary embolism.* The New England Journal of Medicine 2010; 363(3): 266-274.
- ⁸ Goldhaber SZ, H Bounameaux. *Pulmonary embolism and deep vein thrombosis.* The Lancet 2012; 379(9828): 1835-1846.
- ⁹ Wiener RS, LM Schwartz, S Woloshin. *Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis.* Archives of Internal Medicine 2011; 171(9): 831-837.
- ¹⁰ Auer RC, AR Schulman, S Tuorto, M Gonen, J Gonsalves, L Schwartz e.a. *Use of helical CT is associated with an increased incidence of postoperative pulmonary emboli in cancer patients with no change in the number of fatal pulmonary emboli.* Journal of the American College of Surgeons 2009; 208(5): 871-878.

- ¹¹ Parvizi J, EB Smith, L Pulido, J Mamelak, WB Morrison, JJ Purtill e.a. *The rise in the incidence of pulmonary embolus after joint arthroplasty: is modern imaging to blame?* Clinical Orthopaedics and Related Research 2007; 463: 107-113.
- ¹² Prologo JD, RC Gilkeson, M Diaz, J Asaad. *CT pulmonary angiography: a comparative analysis of the utilization patterns in emergency department and hospitalized patients between 1998 and 2003.* American Journal of Roentgenology 2004; 183(4): 1093-1096.
- ¹³ Sheh SH, E Bellin, KD Freeman, LB Haramati. *Pulmonary embolism diagnosis and mortality with pulmonary CT angiography versus ventilation-perfusion scintigraphy: evidence of overdiagnosis with CT?* American Journal of Roentgenology 2012; 198(6): 1340-1345.
- ¹⁴ Anderson DR, SR Kahn, MA Rodger, MJ Kovacs, T Morris, A Hirsch e.a. *Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial.* Journal of the American Medical Association 2007; 298(23): 2743-2753.
- ¹⁵ Yoo HH, TH Queluz, DL El. *Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;(1): CD010222.
- ¹⁶ Robin ED. *Overdiagnosis and overtreatment of pulmonary embolism: the emperor may have no clothes.* Annals of Internal Medicine 1977; 87(6): 775-781.
- ¹⁷ Park B, L Messina, P Dargon, W Huang, R Ciocca, FA Anderson. *Recent*



trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. CHEST 2009; 136(4): 983-990.

¹⁸ Lapner ST, C Kearon. *Diagnosis and management of pulmonary embolism.* British Medical Journal 2013; 346: f757.

¹⁹ Smith-Bindman R, J Lipson, R Marcus, KP Kim, M Mahesh, R Gould e.a. *Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer.* Archives of Internal Medicine 2009; 169(22): 2078-2086.

²⁰ Hall WB, SG Truitt, LP Scheunemann, SA Shah, MP Rivera, LA Parker e.a. *The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism.* Archives of Internal Medicine 2009; 169(21): 1961-1965.

²¹ Morley NC, KC Muir, S Mirsadraee, EJ van Beek, JT Murchison. *Ten years of imaging for pulmonary embolism: too many scans or the tip of an iceberg?* Clinical Radiology 2015; 70(12): 1370-1375.

²² Goy J, J Lee, O Levine, S Chaudhry, M Crowther. *Sub-segmental pulmonary embolism in three academic teaching hospitals: a review of management and outcomes.* Journal of Thrombosis and Haemostasis 2015; 13(2): 214-218.

²³ Schissler AJ, A Rozenshtein, ME Kulon, GD Pearson, RA Green, PD Stetson e.a. *CT pulmonary angiography: increasingly diagnosing less severe pulmonary emboli.* Public Library of Science one 2013; 8(6): e65669.

²⁴ Konstantinides SV, A Torbicki, G Agnelli, N Danchin, D Fitzmaurice, N Galie e.a. *2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.* European Heart Journal 2014; 35(43): 3033-3069k.

²⁵ Exter PL den, J van Es, FA Klok, LJ Kroft, MJ Kruip, PW Kamphuisen e.a. *Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism.* Blood 2013; 122(7): 1144-1149.

²⁶ Konstantinides, SV. *Trends in pulmonary embolism outcomes. Are we really making progress?* Journal of the American College of Cardiology 2016;67(2): 171-3.

²⁷ Hutchinson BD, P Navin, EM Marom, MT Truong, JF Bruzzi. *Overdiagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography.* American Journal of Roentgenology 2015;205(2): 271-7.

²⁸ Desai SR. *Unsuspected pulmonary embolism on CT scanning: yet another headache for clinicians?* Thorax 2007; 62: 470-2.

²⁹ Stein PD, Henry JW. *Prevalence of acute embolism among patients in a general hospital and at autopsy.* Chest 1995;108(4): 978-81.

³⁰ Silverstein MD, e.a. *Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study.* Archives of Internal Medicine 1998;158: 585-593.

³¹ Erkel AT van e.a. *Spiral angiography for suspected pulmonary embolisms: a cost-effectiveness analysis.* Radiology 1996; 201:29-36.

³² Erkel AR van, WB Van den Hout, PMT Pattynama. *International differences in health care costs in Europe and the United States: Do these*



affect the cost-effectiveness of diagnostic strategies for pulmonary embolism? Eur Radiol 1999;9: 1926-31.

- ³³ Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, e.a. *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.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Geavanceerde CT-scanttechnologie voor het herkennen van longembolie. Achtergronddocument bij het advies Maat houden met medisch handelen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/06E.

Auteursrecht voorbehouden

