

Dr. Gósi Gergely egyetemi tanársegéd  
SE ÁOK Érsebészeti Klinika, Budapest

## Mélyvénás trombózis rizikója egyszeri, negatív eredményű, az egész végtagra kiterjedő kompressziós ultrahangot követően



*Szisztematikus irodalmi áttekintő és meta-analízis*

Johnson, S. A; Stevens, S. M; Woller, S. C; Lake, E; Donadini, M; Cheng, J; Labarere, J; Douketis, J. D.

JAMA 2010; 303(5):438-445

### Módszerek

A vizsgálat alapjául a *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) szolgált, a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) csak a vizsgálat befejezése után vált elérhetővé. A szerzők a MEDLINE, az EMBASE, a CINAHL, a LILACS, a Cochrane és a Health Technology Assessments adatbázisait tekintették át 1970 januárjától 2009 novemberéig. Két szerző egymástól függetlenül, előre meghatározott kritériumok alapján vizsgálta meg az összes tanulmányt. A beválasztás kritériumai a következők voltak: (1) randomizált kontrollált vizsgálat vagy prospektív kohort vizsgálat, amelyben alsó végtagi MVT tüneteivel bíró betegeken KUH-t végeztek; (2) a betegek a negatív eredményű, az egész végtagra kiterjedő KUH után antikoaguláns kezelésben nem részesültek és utánkövetésük legalább 90 napig tartott; (3) az utánkövetési idő alatt bizonyított tromboembóliás esemény lépett fel. Az utánkövetés hosszának három hónapban való meghatározása korábbi kutatásokra alapult. A vizsgálatból kizárták azokat a munkákat, amelyek tünetmentes vagy antikoaguláns kezelésben részesülő betegeken történtek, illetve azokat, amelyekben a KUH a proximális vénákra korlátozódott. Nem jelentett kizáró okot az, ha egy tanulmányt nem angolul publikáltak.

A tromboembóliás események százalékos adataiból az inverz variancia módszerével és a random-hatás modellel számították ki az összesített tromboembóliás esemény gyakoriságot és a 95%-os konfidencia intervallumot. Mivel az MVT előzetes klinikai valószínűségét a különböző tanulmányok különböző módszerrel határozták meg, a szerzők egységesen a módosított Wells skála szerint csoportosították újra a betegeket. Az egyes tromboembóliás események gyakoriságát minden egyes klinikai valószínűségi alcsoportban az exakt binominális módszerrel

### Bevezetés

Az alsó végtagi mélyvénás thrombosis (továbbiakban MVT) diagnosztikájában a kontrasztanyaghasználatos phlebográfia szerepét mára a kompressziós ultrahang (továbbiakban KUH) lényegében átvette. A kompressziós ultrahang megbízhatóan erősíti meg vagy zárja ki a proximális (térd feletti) mélyvénák thrombosisát, a térd alatti vénákat tekintve azonban pontossága kérdéses. Egy nemrégiben kidolgozott algoritmus alapján, amely az MVT valószínűségének klinikai felmérését és D-dimer vizsgálatot is magába foglal, a képalkotó vizsgálatok számát jelentősen lehet csökkenteni. Alacsony klinikai valószínűség esetén egy negatív KUH vagy egy negatív D-dimer elegendő az MVT kizárásához. Azon betegeknél azonban, akiknél az MVT klinikai valószínűsége közepes vagy magas, ill. a D-dimer pozitív, negatív eredményű KUH-t követően szükségesnek tartják az ellenőrző vizsgálat elvégzését. Ennek alapján az ajánlások egy kezdetben negatív KUH után 5-7 nappal a proximális vénák kontroll vizsgálatát általánosan javasolják az MVT biztonságos kizárása érdekében. A megfigyelések szerint azonban az ismételt vizsgálatoknak mindössze 1-2%-ában észlelhető trombus propagáció, azaz nagyszámú vizsgálat detektál csekély számú MVT-t.

Jelen vizsgálat célkitűzése a vénás tromboembólia rizikójának felmérése volt azon betegeken, akik MVT gyanúja miatt estek át egyszeri KUH-on, amelynek negatív eredménye következtében nem részesültek antikoaguláns kezelésben.

rel számolták ki. Az alsó csoportok összesített vénás tromboembóliás esemény valószínűségeinek kiszámításához a probit regressziós modellt alkalmazták.

## Eredmények

Százötvenhat, potenciálisan a tárgyhoz tartozó tanulmányból két lépcsőben 149 esett ki, így mindössze 7 cikk szolgált a meta-analízis alapjául, 1 randomizált kontrollált vizsgálat és 6 prospektív kohort vizsgálat. Az utánkövetési időszakban felmerülő tromboembóliás események bizonyítására a különböző tanulmányok különböző módszereket alkalmaztak, ismételt KUH-t, phlebográfiát, pulmonális CT angiográfiát vagy hagyományos pulmonális angiográfiát. Minden vizsgálatban az eredményekről személyes megkérdezés vagy telefonbeszélgetés, illetve orvosi dokumentációk alapján győződtek meg. Két vizsgálatban az utánkövetés 100%-os volt és a többiekénél sem volt magasabb az utánkövetésből kimaradtak aránya, mint 1,8%.

A hét vizsgálatba összesen 10 090 beteget választottak be, akik közül 7626 esetben bizonyult a KUH negatívnak, a meta-analízis kritériumainak azonban végül csak 4731 beteg felelt meg. Az utánkövetés során egyértelműen bizonyított vénás tromboembólia vagy annak tulajdonítható halál 4731-ből 34 esetben (0,7%) fordult elő. A 34 szövődményből 11 betegnek volt disztális MVT-je (32,4%), 7-nek proximális MVT-je (20,6%), 7 beteg szenvedett el nem halálos tüdőembóliát (20,6%) és 9 beteg halt meg (26,5%), akiknek a halál oka tromboembóliás szövődménnyel kapcsolatban lehetett.

A szerzőknek a hét vizsgálatból csupán kettőnél sikerült az MVT klinikai valószínűségére vonatkozó részletes betegadatokat megtudni. Ennek alapján az 1618 beteg Wells skála szerinti beosztása a következő volt: 1071 páciens (66,2%) alacsony rizikójú; 467 beteg (28,9%) közepes klinikai valószínűségű; 80 eset (4,9%) magas rizikójú. A kilenc tromboembóliás szövődményből 3 az alacsony, 4 a közepes és 2 a magas rizikójú csoportban fordult elő. A tromboembóliás események gyakorisága a különböző klinikai valószínűségű alcsoportokban a következőképpen alakult: 0,29% (95% konfidencia intervallum, 0%-0,7%) alacsony rizikó esetén; 0,82% (95% konfidencia intervallum, 0%-1,83%) a közepes valószínűségű csoportban; 2,49% (95% konfidencia intervallum, 0%-7,11%) a magas rizikójú esetekben. A vénás tromboembólia tekintetében az egyes tanulmányok közötti heterogenitás nem volt szignifikáns.

## Megbeszélés

Megfigyelések szerint a disztális mélyvénák trombusai nagyrészt oldódnak antikoaguláns kezelés nélkül is. Jogosan merül fel a kérdés, hogy szükséges-e vizsgálni és kezelni ezeket a betegeket, hiszen az antikoagulálás okozta nagy vérzés kockázata évente 1,1%. Ezzel szemben a disztális MVT-k akár 25%-a propagálhat a proximális vénákba hordozva ezzel a tüdőembólia és a későbbi krónikus vénás elégtelenség veszélyét. Az ajánlások mindenesetre a disztális MVT-k esetében is 3 hónap antikoaguláns kezelést javasolnak.

A szerzők jelen munkájukban több mint 4700, korábban részletezett szempontok alapján beválasztott beteg meta-analízisét végezték el és igen alacsony, 0,7%-os tromboembóliás esemény gyakoriságot találtak. Ráadásul a 9 beteg – akinek a halál oka valószínűleg tromboembóliás eredetű volt – egyikénél sem volt ez a feltételezés boncolás hiányában bizonyított.

A szerzők szerint tanulmányuknak a hiányosságai a következők: (1.) Az eredmények megalapozottságát és általánosíthatóságát korlátozza az a tény, hogy a KUH technikája a különböző vizsgálatokban különböző volt. (2.) A vizsgálatok nagy részében az MVT előzetes klinikai valószínűségének felmérését nem végezték el. (3.) A terhesek és a daganatos betegek aránya alacsony volt, amely az eredmények általánosíthatóságát ugyancsak megkérdőjelezi. (4.) Az utánkövetés csak 3 hónapra korlátozódott, bár ennél hosszabb időt vizsgálva már újonnan kialakult MVT-eket is feltételezhetünk. (5.) A felismert tromboembóliás események számát lényegesen korlátozhatja az, hogy a negatív eredményű KUH után csak a tünetes betegeket vizsgálták újra.

Összefoglalva, a szerzők hatékonyabbnak és kényelmesebbnek tartják az MVT tüneteivel jelentkező betegeknél az egyszeri, az egész végtagra kiterjedő KUH-ot az MVT kizárására, mint az ismételt KUH vizsgálatot. A közepes és magas klinikai valószínűségű alcsoportokban azonban az esetszám alacsony és így a 95%-os konfidencia intervallum is széles volt, ezért ezek a rizikócsoportok további vizsgálatokat igényelnek.

## Kommentár

A tanulmány elsődleges célkitűzése annak felmérése volt, hogy az alsó végtagi MVT tüneteivel rendelkező betegek, amennyiben az egész végtagra kiterjedő KUH eredménye negatív és így nem részesülnek antikoaguláns kezelésben, milyen vénás tromboembóliás rizikóval bírnak. A szisztematikus irodalmi áttekintés és a meta-ana-

lízis gondosan megtervezettnek és alaposnak mondható. Kifejezetten hosszú időszak, közel 40 év irodalmát tekintették át több internetes adatbázis és a releváns cikkek irodalomlistái segítségével. A meta-analízist a MOOSE ajánlásai szerint gondosan végezték, a statisztikai számítások korrektnek tűnnek. A beválasztott tanulmányok száma 7, amely elfogadható, azonban sajnálatos módon csak egy volt közülük randomizált kontrollált vizsgálat, a többi prospektív kohort vizsgálat. Az esetszám kellően magas volt (4731) és az elsődleges célkitűzésre is megfelelő választ kaptunk – azaz a vénás tromboembóliás események rizikója igen alacsony, 0,7% volt. Az eredmény értékelésével kapcsolatban azonban aggályok merülnek fel. A szerzők is a tanulmány hiányosságaként említik azt, hogy ismételt vizsgálaton csak a tünetes betegek estek át. Nincs összehasonlító adat arról, hogy hány tromboembóliás eseményre derült volna fény, ha azonos környezetben, tünetekre tekintet nélkül estek volna át a betegek kontroll vizsgálaton. Nem tisztázott a tünetek jellege sem az utánkövetési időszakban, amely az ismételt vizsgálatot indokolta (tartósan, a kezdettől fennálló vagy ismételt jelentkező tünet). Minden tanulmányban, így ebben is kérdéses a külső érvényesség vagy általánosíthatóság. Jelen esetben az UH gép, a vizsgáló jártosságának vagy az UH vizsgálat protokolljának különbözőségei tehetik számunkra érvénytelenné a tanulmány eredményeit.

A vizsgálat másodlagosan feltett kérdése a következő volt: az MVT klinikai valószínűsége alapján közepes és magas rizikójú csoportba sorolt betegeknél is biztonságos-e az antikoaguláns kezelés mellőzése egy negatív eredményű, az egész végtagra kiterjedő KUH után. A tanulmányban a Wells skálát alkalmazták [*Wells és mtvai.*: Lancet 1997; 350(9094): 1795-8 és ennek a csekély módosítása: N. Eng J. Med. 2003; 349(13): 1227-35 – lásd az **I. táblázatban.**] Alacsony valószínűséget 0 pont vagy annál kevesebb, közepeset 1 és 2, illetve magas rizikót 3 vagy több pont jelent. Alacsony klinikai valószínűség esetén 3%-ban, közepes esetén 17%-ban, míg magas rizikóban 75%-ban nyer bizonyítást az MVT az első képpalkotó vizsgálat során. A D-dimer negatív prediktív értéke az alacsony rizikójú betegekből 99%, a KUH-é közel 100%. Ezek alapján az alacsony valószínűségű csoportban nemcsak az ismételt KUH hagyható el, hanem negatív D-dimer esetén az első vizsgálat is szükségtelen. Magas rizikójú betegeknél a D-dimer negatív prediktív értéke csak 89% és az KUH-é is 82% körüli. Jelen meta-analízisben a vénás tromboembóliás események aránya az utánkövetés során csekély volt (0,7%), azonban a vizsgált betegek kétharmada az ala-

csony rizikójú csoportból került ki. A közepes és magas klinikai valószínűségű páciensek kis száma és ezáltal az eredmények széles konfidencia intervallumai miatt a tanulmány pont ezeknél a kérdéses csoportoknál nem tud egyértelmű választ adni arra, hogy az egyszeri negatív KUH kellően biztonságos-e az antikoaguláns kezelés elhagyásához.

Következésképpen ez a figyelemreméltó eredményekkel rendelkező és gondosan összeállított meta-analízis I.a szintű evidenciaként nem szolgál és nem változtatja meg az MVT kivizsgálásának és kezelésének gyakorlatát.

**I. táblázat: Wells skála az MVT klinikai valószínűségének felméréséhez**

Klinikai jellemző	Pont
Aktív daganat, amelyre a beteg kezelést kapott az elmúlt 6 hónapban	1
Paralízis, parézis vagy alsó végtagi gipszrögzítés a közelmúltban	1
3 napnál hosszabb fekvés a közelmúltban, ill. nagy műtét az elmúlt 12 hétben	1
Körülírt érzékenység a mélyvéna lefutásának megfelelően	1
Az egész lábszár duzzadt	1
Vádli duzzanat, az ellenoldalinal legalább 3 cm-rel nagyobb körfogat	1
Ujjbenyomatot megtartó oedema	1
Nem visszeres, tágult felületes vénák	1
Anamnézisben szereplő MVT	1
Tüneteket magyarázó alternatív diagnózis	-2

**Levelezési cím**  
**Dr. Gósi Gergely**  
 egyetemi tanársegéd  
 SE ÁOK Érsebészeti Klinika  
 1122 Budapest, Városmajor u. 68.  
 Tel.: (1) 458 6800  
 Fax: (1) 458 6746  
 E-mail: gergely.gosi@freemail.hu