

Rol van CT bij diagnose en behandeling COVID-19

Argumentatie en beleid Radboud UMC

B. Geurts, M.Brink, M.Prokop

Argumentatie:

CT kan op verschillende manieren gebruikt worden bij de diagnostiek en behandeling van COVID-19 in het ziekenhuis. Naast wetenschappelijke argumenten voor of tegen het gebruik van CT, zijn er ook maatschappelijke en zeker ook psychologische factoren die bepalen hoe wij de waarde van CT inschatten. Deze waarde hangt niet alleen af van beschikbare kennis, maar ook van de lokale situatie, die continue verandert. De a-priori kans dat een patiënt met klachten ook COVID-19 heeft, wordt steeds groter, de logistiek wisselt per ziekenhuis, en de beddendruk zal ook veranderen.

In theorie kan CT 5 rollen spelen:

1. **Problemsolver** (er is bij symptomatische patiënten in het ziekenhuis een differentiaal diagnose welke een andere therapeutische benadering vraagt dan de behandeling van COVID-19, of alleen COVID-19),
2. **Voorspeller van verslechtering** (zodat tijdig een upgrade naar intensievere zorg gedaan kan worden)
3. **Voorspeller van verbetering** (ontslagcriterium),
4. **Triage tool** (als diagnostische test op aanwezigheid COVID-19: geen aanwijzing COVID-19, Mogelijk COVID-19, waarschijnlijk COVID-19)
5. **Wetenschappelijk tool** (het verkrijgen van wetenschappelijk bewijs voor het wel of niet/wanneer inzetten van CT).

1. Problemsolver:

Pro: Afwijkingen op CT correleren met aanwezigheid van COVID-19 (meerdere artikelen) en CT is sensitief in geselecteerde (zieke) populaties (bijv: Xi, AJR) en ook in iets minder geselecteerde populatie (Uit presentatie Lucia Kroft: Ai Radiology: PCR +: sens CT 97%, PCR – : CT sens 75%).

Contra: In geen enkele studie is een multivariate analyse gedaan of CT naast klinische variabelen een onafhankelijke voorspeller voor de aanwezigheid van COVID-19 is.

Pro: Radiologen kunnen op CT onderscheid maken tussen COVID 19 en andere virale verwekkers, zeker als zij geschoold zijn (Bai ,Radiology 2020). In deze studie met 414 patiënten waarvan ongeveer de helft COVID-19 had volgens de goudstandaard is de negatieve likelihood ratio voor afwezigheid van COVID-19 0,095 voor on-site Chinese radiologen. Amerikanen doen het beter in een geselecteerde populatie van 58 patiënten).

Contra: Selectie bias: Heterogene niet-COVID populatie (meerdere typen virus) met andere pre-existente co-morbiditeit: meer COPD, nierfalen (immuun gecompromitteerd) maligniteiten, HVZ. Tevens opvallend kleine (selectieve?) COVID populatie.

2. Voorspellen verslechtering:

Pro: CT bevindingen correleren met ziekteprogressie (Al-Tawfiq ea/Hu ea Lancet infectious diseases (non-peer-reveiwed) Wang, Lancet).

Contra: andere klinische variabelen doen dit ook (zie de univariable regression analysis van Al-Tawfiq). Geen multivariate analyse gedaan, dus wederom onduidelijk of CT een onafhankelijke voorspeller hiervoor is.

3. Voorspeller verbetering:

Pro: CT wordt als ontslagcriterium gebruikt in de Chinese richtlijn.

Contra: Maar deze lijkt niet gebaseerd op voor ons beschikbare data waaruit blijkt dat CT een onafhankelijke voorspeller is.

Pro: Ai (Radiology) -bij 57 patiënten die van initieel positieve naar negatieve PCR gingen: 34 daarvan hadden nog een positieve CT (kliniek niet meegenomen) en 24 CT's lieten verbetering zien voor PCR negatief werd.

Contra: verbetering op CT is een continue variabele en uitslag PCR is in deze studie binair. Niet duidelijk hoe deze zich tot elkaar verhouden en wat hier de goudstandaard zou moeten zijn.

4. Triage:

Contra: De sensitiviteit van CT als index test vergeleken is niet hoog in de eerste 4 dagen na presentatie klachten: Pan (Radiology): 4/21 scans van 21 patiënten die opgeknapt zijn: op eerste 0-4 dagen negatief. Bernheim : tot 50% heeft zelfs een normale CT.

Pro: De sensitiviteit van CT is hoog in de groep met meer dan 4 dagen klachten. Belangrijkste artikelen, die dit proberen aan te tonen staan hieronder.

Contra: Dit lijkt bewijs, maar de studies bevatten kleine relevante patiënten aantallen, geselecteerde (niet-screening) of onduidelijke populaties en confirmation bias. Tevens is voor de primaire diagnostiek in deze situatie de sensitiviteit niet zozeer belangrijk, maar wel de negatieve likelihood ratio (LR), positieve LR en number needed to scan.

- Fang, Radiology: Selectie jonge, zieke groep van 51 patiënten met COVID-19 en CT. Hoge sensitiviteit CT van 98% (50/51 true positive). Selectiebias: CT werd vaak gemaakt omdat PCR initieel negatief was, meer problemsolver situatie (zie boven).
- Xie, Radiology: 176 patiënten, waarvan 4 met initieel negatieve test, 1 met moderate positieve test: zeer klein aandeel populatie (mogelijk niet goed uitgevoerde test?). 7 met positieve PCR, en negatieve CT.
- Ai, Radiology: Grootste groep met CT (1014 patiënten), relevante publicatie. Berekend met twee verschillende goudstandaarden:

Goudstandaard: serial PCR.

	CT +	CT -	tot
Serial PCR +	580	21	601
Serial PCR -	308	105	413
tot	888	126	1014

Berekeningen: NPV 83%, PPV 65% , Positieve LR ratio 1,3, Negatieve LR 0,09, diagnostic odds ratio. Dit is slecht voor een screeningstest: Bij pre-kans op COVID 95%, wordt de postkans nog 9% als je Bayesiaans redeneert. Bij PCR als index test: De conversie populatie (patiënten met een initieel negatieve PCR, later positieve PCR is relatief klein (15 patiënten), waarbij CT wel positief was in 10 van deze patiënten. In deze populatie is het *number needed to scan*

dus 100 voor het tijdig vangen van 1 FN PCR patiënt, terwijl daar 30 foutpositieve scans tegenover staan als we uitgaan van bovenstaande goudstandaard.

Goudstandaard: serial PCR en serial CT:

	CT +	CT -	tot
Goudstandaard +	727*	21	748
Goudstandaard -	161	105	266
tot	888	126	1014

*147 hiervan alleen op CT en “clinical follow up” wel als “highly likely” geclassificeerd, maar dus nooit een positieve PCR gehad. Deze getallen zijn erg gevoelig voor confirmation bias.

N.B.:Het effect op gebruik CT op medewerkers is niet onderzocht. Theoretisch: vaak drager in keel en niet in luchtwegen. Screenen met CT bij starten chemo/operatie/hoog risico ingreep: Niet onderzocht.

5.Ter lering en voor wetenschappelijk onderzoek

Pro: Door het doen van veel CT's leren we beter hoe we deze CTs moeten interpreteren in een nieuwe, op onze populatie toepasbare situatie.

Contra: Er zijn al zeer veel cases online beschikbaar en de bereidheid tot het delen van beelden mondiaal is zeer groot.

Conclusie:

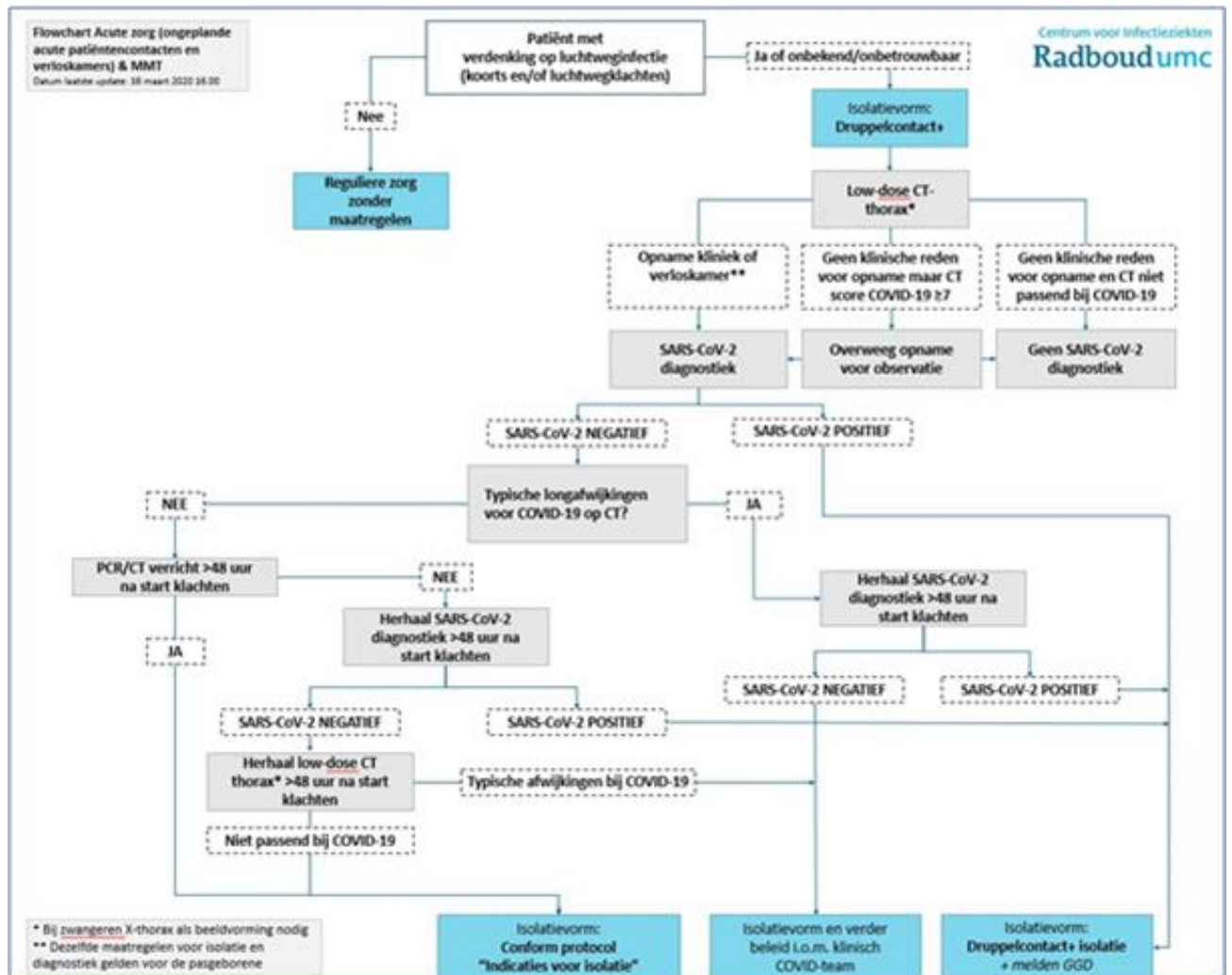
Er is behoorlijk wat literatuur over COVID-19. De aantallen bestudeerde patiënten worden steeds groter, het radiologisch beeld is redelijk consistent en CT lijkt sensitief in de beschreven, veelal gehospitaliseerde populaties. Dit maakt CT geschikt als problemsolver.

Het beeld op CT correleert met de ernst van de ziekte. Maar, om te kunnen beoordelen of CT een waardevolle voorspeller is van de toenemend of afnemende ernst van de ziekte, naast overige voorspellende parameters, is niet te zeggen. Er zijn geen multivariate analyses gedaan.

Keuze Radboud UMC:

In het Radboudumc hebben we in samenspraak met onze verwijzers besloten CT in te zetten als er een indicatie bestaat voor beeldvorming (meestal X-thorax). Dit omdat we weten dat CT sensitiever is dan X-thorax en ook zeer aannemelijk is dat CT ook specifiek is voor de diagnose COVID-19 dan X thorax.

Wij gebruiken CT dus als zeer laagdrempelige problemsolver, conform onderstaande flow chart, waarbij in principe alle patiënten met hoge klinische verdenking op COVID-19 een CT krijgen. Dit is een lokale beslissing, bij een beschikbare Corona CT scanner op de spoedeisende hulp, de wens om X-thorax zoveel mogelijk door CT te vervangen, een a-priori hoge kans op aanwezige COVID-19, en op verzoek van de aanvragers, die zich terdege bewust moeten zijn van de lage negatief voorspellende waarde van CT. Dit betekent niet dat alle ziekenhuizen in Nederland dit beleid moeten volgen. Het UMCG heeft besloten om CT juist *niet* in te zetten.



Referenties (veelal pre-prints)

- Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020
- Al-Tawfiq and Memish. Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection based on CT scan vs. RT-PCR: Reflecting on Experience from MERS-CoV. *Journal of Hospital Infection* 2020
- Bai et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020
- Fang et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020
- Pan et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *European Radiology* Feb 2020 <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x>
- Xie et al. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020