

Effectiviteit en veiligheid van thuisbehandeling van patiënten met longembolie volgens de Hestia-benadering of de Hestia-benadering plus proBNP: de Vesta-Studie

Efficacy and safety of home treatment based on Hestia rule versus Hestia rule and NT-proBNP in patients with acute pulmonary embolism: the Vesta Study

P.L. den Exter en M.V. Huisman

Samenvatting

Inleiding: Verschillende onderzoeken naar thuisbehandeling van longembolie suggereren dat dit veilig en effectief is bij een groep patiënten met laag risico op complicaties. Er is echter veel discussie over de manier waarop die risicostratificatie moet worden uitgevoerd. In de afgelopen jaren zijn verschillende manieren van risicostratificatie gepresenteerd. De prospectieve gegevens over bij welke benadering de meeste patiënten veilig thuis kunnen worden behandeld in het geval van longembolie ontbreken echter.

Doel: Aantonen dat risicostratificatie voor thuisbehandeling van longembolie even veilig is met de Hestia-regel alleen ten opzichte van de Hestia-regel aangevuld met NT-proBNP-bepaling.

Patiënten en methoden: In de Vesta-studie wordt gerandomiseerd tussen de Hestia-beslisregel met of zonder NT-proBNP-bepaling. Patiënten met acute longembolie ouder dan 18 jaar, die geschikt zijn voor thuisbehandeling met laagmoleculairgewicht-heparine zullen worden gerandomiseerd. De patiënten

die volgens de Hestia-regel niet geschikt zijn voor thuisbehandeling, worden opgenomen in het ziekenhuis. Aan hen zal toestemming worden gevraagd voor opslag van veneus bloed. De patiënten die volgens de Hestia-regel geschikt zijn voor thuisbehandeling worden gerandomiseerd tussen wel (groep A) of geen (groep B) acute bepaling van NT-proBNP. In groep A worden de patiënten met een hoog NT-proBNP behandeld in het ziekenhuis, terwijl patiënten met een laag NT-proBNP thuis worden behandeld. In groep B wordt iedereen thuis behandeld. Het primaire eindpunt is het verschil tussen de groepen in 30 dagen 'adverse outcome', waaronder intensievecare-opnames en aan longembolie en bloeding gerelateerde mortaliteit. Recidief veneuze trombo-embolie, grote bloedingen en mortaliteit door alle oorzaken vormen een secundaire uitkomstmaat. Om aan te tonen dat de Hestia-regel alleen non-inferieur is aan de Hestia-regel plus een NT-proBNP-bepaling, zijn 530 patiënten nodig.

(Ned Tijdschr Hematol 2012;9:246-8)

Auteurs: dhr. drs. P.L. den Exter, arts-onderzoeker, dhr. dr. M.V. Huisman, internist-vasculaire geneeskunde, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. P.L. den Exter, arts-onderzoeker, afdeling Trombose en Hemostase, kamer c4-70, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 41 93, e-mailadres: p.l.den_exter@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: financiële ondersteuning voor de kosten van het elektronische randomisatieprogramma, de database en NT-proBNP-bepaling is verkregen door een subsidie van het Gratamafonds en een onafhankelijke bijdrage van GSK Nederland.

Trefwoorden: longembolie, prognose, thuisbehandeling, veneuze trombo-embolie

Key words: home treatment, prognosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism

Summary

Introduction: Several cohort studies have suggested that home treatment in pulmonary embolism (PE) is feasible and safe in patients at low risk for adverse outcome. However, it is debated which strategy of risk stratification is optimal for selecting these low-risk patients. In recent years several strategies for risk stratification have been developed. Some based on clinical decision rules, others based on laboratory values like troponin or proBNP, or based on imaging techniques as echocardiography. Prospective studies in which different strategies on risk stratification are compared are lacking.

Purpose: To investigate whether a selection strategy for outpatient management of PE based on signs and symptoms is as safe as a strategy based on signs, symptoms and the NT-proBNP biomarker.

Patients and methods: Patients with acute PE are selected for outpatient treatment according to the previously studied Hestia rule. Patients eligible for

outpatient treatment are randomized for one of two risk stratification schemes: (A) with or (B) without NT-proBNP. Patients in group A are sent home only if the value of proBNP is low. Patients with a high NT-proBNP value are admitted to the hospital. Patients in group B are sent home without additional laboratory testing. Venous blood will be stored for proBNP testing after completion of the study. Patients not eligible for outpatient treatment receive standard care for PE in the hospital. They are followed for 3 months without an intervention.

Primary endpoint is 30 day adverse outcome, including hemodynamic instability, IC admission and PE or major bleeding related death. Secondary outcome is recurrent venous thromboembolism, major bleeding and all-cause mortality during 3 months. To demonstrate non-inferiority for the Hestia alone compared to the Hestia rule plus NT-proBNP testing, 530 patients are needed.

Achtergrond

Acute longembolie vormt een belangrijke doodsoorzaak, echter bij een groot deel van de patiënten kent dit ziektebeeld een relatief ongecompliceerd beloop. Toenemend bewijs suggereert dat thuisbehandeling van geselecteerde longemboliepatiënten veilig en effectief is.¹⁻³ Wanneer thuisbehandeling bij deze patiënten wordt overwogen, is het van vitaal belang dat die patiënten worden geïdentificeerd bij wie het risico op complicaties op korte termijn laag is. Voor dit doeleinde zijn verschillende manieren van risicostratificatie onderzocht. Eerder presenteerden wij de Hestia-beslisregel: een eenvoudige en praktische klinische beslisregel die longemboliepatiënten selecteert bij wie thuisbehandeling veilig lijkt.⁴ In de literatuur wordt gesuggereerd dat aanvullend onderzoek, waaronder laboratoriumwaarden als BNP of NT-proBNP, en beeldvorming zoals echocardiografie of een combinatie hiervan, van waarde is om hemodynamisch stabiele longemboliepatiënten verder te stratificeren naar hun risico op ongunstige prognose.⁵⁻⁷ Een prospectieve gerandomiseerde vergelijking van deze verschillende strategieën voor selectie van patiënten met acute longembolie die veilig thuis kunnen worden behandeld ontbreekt.

Doel

Het doel van de Vesta-studie (verwijzend naar de Romeinse godin van huis en haard) is te onderzoeken of risicostratificatie voor thuisbehandeling van longemboliepatiënten op basis van de Hestia-regel alleen even veilig is ten opzichte van de Hestia-regel aangevuld met een NT-proBNP-bepaling. Hiernaast tracht deze studie de eerder ontworpen Hestia-regel te valideren.

Onderzoeksopzet

De Vesta-studie is opgezet als multicentrum, gerandomiseerd onderzoek, waarbij wordt gerandomiseerd tussen de Hestia-beslisregel met of zonder NT-proBNP-bepaling. Bij opeenvolgende patiënten met objectief bewezen acute longembolie ouder dan 18 jaar wordt met de Hestia-regel gekeken of thuisbehandeling mogelijk is. De patiënten die volgens de Hestia-regel niet geschikt zijn voor thuisbehandeling, worden klinisch behandeld. De patiënten die volgens de Hestia-regel geschikt zijn voor thuisbehandeling en 'informed consent' geven voor deelname, worden gerandomiseerd tussen wel (groep A) of geen (groep B) acute bepaling van NT-proBNP. In groep A worden de patiënten met een verhoogd NT-proBNP behandeld in het ziekenhuis, terwijl patiënten met een normaal NT-proBNP thuis worden behandeld. In groep B wordt iedere

patiënt thuis behandeld. Alle geïncludeerde patiënten worden behandeld met antistollingstherapie; initieel met laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) en vervolgens met vitamine-K-antagonisten, dan wel langdurig met LMWH bij patiënten met een actieve maligniteit, conform de huidige Nederlandse CBO-richtlijn.⁸ Ook aan de patiënten die niet geschikt zijn voor thuisbehandeling wordt 'informed consent' gevraagd voor 3 maanden follow-up en het afnemen van veneus bloed voor opslag, teneinde na afloop van de studie biomarkers, die geassocieerd zijn met een ongunstige uitkomst, te kunnen identificeren.

Onderzoekspopulatie

Acute longemboliepatiënten, ouder dan 18 jaar, kunnen worden geïncludeerd wanneer zij voldoen aan de volgende (Hestia-)criteria:

- De longembolie is symptomatisch en de symptomen bestaan korter dan 14 dagen.
- Er is geen sprake van behandeling met anticoagulantia in therapeutische dosering voorafgaand aan de diagnose.
- Er is geen sprake van hemodynamische instabiliteit of noodzaak tot trombolyse.
- Er is geen actieve bloeding of hoog risico op een bloeding.
- Er bestaat geen ongecontroleerde hypertensie.
- Er is geen noodzaak tot intraveneuze pijnbestrijding of zuurstoftoediening om een adequate saturatie te waarborgen.
- Er is geen sprake van heparinegeïnduceerde trombocytopenie in de voorgeschiedenis.
- De creatinineklaring bedraagt ten minste 30 ml/min.
- Er is geen sprake van zwangerschap of een ernstig manifeste leverziekte.

Uitkomstmaten

Alle patiënten zullen 3 maanden worden vervolgd door middel van poliklinische en telefonische vervolgspraken. De primaire uitkomstmaat omvat een gecombineerd eindpunt: longembolie- of bloedinggerelateerde mortaliteit, noodzaak tot trombolytische therapie of opname op de intensivecareafdeling voor mechanische beademing gedurende de eerste 30 dagen follow-up. De secundaire uitkomstmaten betreffen recidief veneuze trombo-embolie, majeure bloedingcomplicaties en mortaliteit.

Aantal benodigde patiënten en stand van zaken

De Vesta-studie is opgezet als non-inferioriteitsstudie. Om aan te tonen dat selectie van longemboliepatiënten voor thuisbehandeling op basis van de Hestia-regel alleen even veilig is als de Hestia-regel gecombineerd met een NT-proBNP-bepaling, zijn 530 patiënten nodig. Deze steekproefgrootte is gebaseerd op een vooraf geschat risico op de primaire uitkomstmaat van 1% en een non-inferioriteitsmarge van 3,4%.

Momenteel nemen 13 Nederlandse centra deel aan de Vesta-studie. Een middelgroot ziekenhuis ziet gemiddeld 80-100 longemboliepatiënten per jaar. Op basis van de resultaten van de Hestia-studie weten we dat hiervan ongeveer 50% in aanmerking komt voor deelname. Op basis van deze gegevens wordt geschat dat de inclusieperiode ongeveer 2 jaar zal bedragen. Er is nog steeds mogelijkheid om als ziekenhuis deel te nemen aan deze studie. Bij interesse verzoeken wij u graag contact met ons op te nemen.

Referenties

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e494S.
2. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2012, Apr 10 [Epub ahead of print].
3. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000;83:209-11.
4. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500-7.
5. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8:1235-41.
6. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126:e1-e5.
7. Moores L, Aujesky D, Jimenez D, et al. Pulmonary Embolism Severity Index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8:517-22.
8. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. Utrecht, 2008.

Ontvangen 5 juni 2012, geaccepteerd 19 juni 2012.