



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Risk stratification of outpatient management in acute venous thromboembolism**

Hendriks, S.V.

### **Citation**

Hendriks, S. V. (2022, November 15). *Risk stratification of outpatient management in acute venous thromboembolism*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3486709>

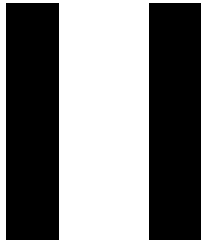
Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3486709>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).





## **Nederlandse samenvatting**

Dit proefschrift beschrijft verschillende studies die gericht zijn op het verbeteren van de risicostratificatie van thuisbehandeling bij patiënten met een longembolie. Daarnaast beschrijft dit proefschrift de huidige situatie van thuisbehandeling bij patiënten met een longembolie in de Nederlandse praktijk en is het gericht op de veiligheid van antistolling bij de behandeling van een longembolie. Tenslotte wordt een overzicht gegeven van de mogelijkheid van thuisbehandeling bij mensen met een veneuze trombo-embolie (VTE) en kanker. **Hoofdstuk 1** bevat een algemene introductie over longembolieën en de toekomstperspectieven in de behandeling van longembolieën.

## **DEEL 1. RISICO-INSCHATTING VAN THUISBEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET EEN ACUTE LONGEMBOLIE**

**Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van de recente ontwikkelingen op het gebied van thuisbehandeling bij patiënten met een longembolie in de laatste decade. Daarnaast beschrijft dit hoofdstuk de huidige methodes die worden gebruikt om mensen te selecteren voor thuisbehandeling. Patiënten met een longembolie werden voorheen in het ziekenhuis behandeld vanwege de noodzaak tot parenterale toediening van antistolling. Ondanks verbeteringen in de risicostratificatie en de introductie van de directe orale anticoagulantia (DOAC's) wordt thuisbehandeling echter nog steeds niet op grote schaal toegepast, terwijl wordt geschat dat 30 tot 50% van alle patiënten met een longembolie veilig thuis behandeld kunnen worden. In dit overzicht wordt een grote variatie in lengte van ziekenhuisopnames in Europa beschreven. Dit toont aan dat de keuze voor thuisbehandeling of ziekenhuisopname niet puur gebaseerd is op enkel patiëntkenmerken en risicostratificatie, maar ook sterk afhankelijk is van locoregionale voorkeuren. De belangrijkste onderzoeken van thuisbehandeling worden besproken en inzicht wordt gegeven in de optimale strategie om patiënten met een longembolie te selecteren voor thuisbehandeling. In het kort, er worden momenteel twee gevalideerde klinische beslisseregels gebruikt om te selecteren voor thuisbehandeling. Als eerste de Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) -score of de versimpelde versie (sPESI) ervan, die de kans op overlijden binnen 30 dagen voorspelt bij gehospitaliseerde patiënten met een longembolie. Ten tweede de Hestia-criteria, een klinische beslisseregels die rechtstreeks patiënten selecteert die veilig thuis kunnen worden behandeld. Andere risicoscores zoals de BOVA- en FAST-risicoscores zijn zowel niet extern als in uitkomstonderzoeken gevalideerd en kunnen derhalve niet worden toegepast.

In de twee volgende hoofdstukken onderzochten we eventuele verbeteringen in risicostratificatie bij patiënten die in aanmerking komen voor thuisbehandeling. In **hoofdstuk 3** is gekeken naar de toegevoegde prognostische waarde van een cardiale biomarker, troponine-T additioneel aan de Hestia-criteria in een cohort van 347 thuis behandelde longembolie patiënten. Het troponine-T was verhoogd bij 58 patiënten (17%). We hebben gekeken naar ongewenste uitkomsten binnen een periode van 30 dagen, gedefinieerd als cumulatieve incidentie van hemodynamische

instabiliteit, IC opname en overlijden als gevolg van een longembolie of ernstige bloeding. Deze ongewenste uitkomsten traden op bij één van de 58 (1,7%) longembolie patiënten met een verhoogde troponine-T waarde versus twee van de 289 (0,70%) patiënten met normale waarden. Dit verschil was niet significant vanwege het zeer lage totaal aantal ongewenste uitkomsten en de brede betrouwbaarheidsintervallen. Hoewel dit de belangrijkste beperking was in dit cohort, veroorzaakt door de sterke preselectie van de Hestia-criteria, bevestigde dit resultaat wel de kracht van deze klinische beslisregel om de juiste longembolie patiënten met een laag risico te selecteren voor thuisbehandeling. Bovendien sluit een normale troponine-T waarde niet uit dat er longembolie geassocieerde complicaties plaatsvinden. Tenslotte bleek dat patiënten met een verhoogd troponine-T geen significant hoger risico hadden op overlijden: één patiënt met een verhoogde troponine waarde (1,7%) versus vijf patiënten met normale waarde (1,7%) overleden (odds ratio van 1,0; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,11-8,7). Daarom kon de toegevoegde prognostische waarde van troponine-T bovenop de Hestia-criteria voor het selecteren van longembolie patiënten voor thuisbehandeling niet worden vastgesteld.

In aanvulling op de combinatie van een cardiale biomarker met een klinische beslisregel, kan beeldvormend onderzoek ook worden gebruikt voor de identificatie van laagrisico patiënten. In de volgende twee hoofdstukken wordt de toegevoegde waarde van rechterkamer overbelasting, beoordeeld op computertomografie met pulmonaire angiografie, verder onderzocht als hulpmiddel bij de risicostratificatie voor de ernst van longembolieën. In **Hoofdstuk 4** hebben we de incidentie van CT-gemeten rechter ventrikel (RV) overbelasting onderzocht en de impact hiervan op klinische uitkomsten van thuis behandelde longembolie patiënten op basis van afwezigheid van de Hestia-criteria. Hiervoor werd een grote post-hoc analyse uitgevoerd op individueel patiëntniveau uit de gecombineerde databases van de prospectieve Hestia en Vesta studies. De studie omvatte in totaal 1474 patiënten, waarvan 752 thuis werden behandeld. Hiervan hadden 225 patiënten (30%) een Rechter Ventrikel/ Linker ventrikel (RV/LV)- diameterverhouding boven de 1,0. De incidentie van ongewenste uitkomsten, oftewel terugkerende VTE en mortaliteit, was 2,7% bij degenen met een RV/LV-diameterverhouding van boven de 1,0 die thuis werden behandeld, vergeleken met 2,3% bij patiënten met een normale RV/LV-ratio, resulterend in een Odds Ratio van 1,2 (95% BI 0,44-3,2). Uit de groep thuis behandelde patiënten met een ongewenste uitkomst stierven vijf (2,2%) patiënten met een RV/LV-diameterverhouding > 1,0, vergeleken met vijf patiënten (0,9%) zonder tekenen van RV-dilatatie. Bij nadere beschouwing van de overlijdens bij de thuis behandelde patiënten met tekenen van RV dilatatie, hadden vier van de vijf patiënten een uitgezaaide maligniteit en alle sterfgevallen vonden plaats na de eerste 14 dagen na de diagnose. Deze bevindingen tonen impliciet aan dat een standaard beoordeling van de RV-functie niet verplicht zou moeten zijn in de behandelstrategie van alle patiënten met een laag risico op longembolie.

Van alle Hestia-items is er één subjectief, d.w.z. “medische of sociale reden voor behandeling in het ziekenhuis gedurende meer dan 24 uur”, waardoor de behandelend arts alle patiënt specifieke omstandigheden kan meewegen in de uiteindelijke beslissing.

In **hoofdstuk 5** hebben we de redenen voor ziekenhuisopname volgens de Hestia-criteria geëvalueerd. Specifiek hebben we de redenen voor de toepassing van het subjectieve Hestia-criterium onderzocht. Daarnaast hebben we geëvalueerd of beoordeling van de ernst van de longembolie relevant is bij het toekennen van het subjectieve Hestia-criterium als argument voor ziekenhuisopname. Van de 600 opgenomen patiënten was de meest voorkomende reden voor ziekenhuisopname de noodzaak tot zuurstof toediening (45%), terwijl 38% werd opgenomen uitsluitend op basis van het subjectieve Hestia-criterium. Bij de nadere analyse van deze groep werd bij 22% de longembolie als te ernstig beoordeeld om thuisbehandeling te overwegen: die 22% had een aanzienlijk hogere RV/LV-ratio (gemiddelde verschil +0.30, 95% BI 0.19-0.41) evenals een hogere hartslag (+18/min, 95% BI 10-25) ten opzichte van de thuis behandelde patiënten met RV-dilatatie. Deze observatie suggereert dat het hemodynamisch profiel van een patiënt, d.w.z. de ernst van RV-dilatatie en de resulterende hemodynamische respons in plaats van alleen een abnormale RV/LV-ratio, intrinsiek wordt meegenomen in de beslissing om patiënten in het ziekenhuis of thuis te behandelen bij het toepassen van de Hestia-criteria.

## DEEL II. HUIDIG BELEID IN THUISBEHANDELING EN DE VEILIGHEID VAN ANTICOAGULANTIA BIJ LONGEMBOLIEËN

De trend in het afgelopen decennium was om longembolie patiënten met een laag risico op vroege ongewenste uitkomsten thuis te behandelen. Gesuggereerd wordt dat tot 55% van de patiënten met een acute longembolie in aanmerking kan komen voor ambulante behandeling. Deze percentages zijn echter gebaseerd op prospectieve uitkomststudies juist gericht op thuisbehandeling.

In **Hoofdstuk 6** evalueren we derhalve het huidige beleid in de praktijk en de uitkomst van thuisbehandeling van patiënten met een longembolie in 12 Nederlandse ziekenhuizen. In deze post-hoc analyse van de YEARS-studie, een prospectieve, multicenter, diagnostische managementstudie, werd bij in totaal 456 patiënten een longembolie gediagnosticeerd. We zagen dat 46% van alle patiënten met een longembolie thuis werden behandeld. De overige 54% werd in het ziekenhuis behandeld met een mediane opnameduur van 3,0 dagen (interkwartielafstand 2,0-5,0). Interessant is dat er relevante verschillen waren tussen ziekenhuizen onderling, met het percentage thuisbehandeling variërend van 13% tot 83%. De incidentie van nadelige uitkomsten voor degenen die thuis werden behandeld was laag (3,8%), uitgesplitst in twee terugkerende veneuze trombo-embolieën, drie ernstige bloedingen en twee niet-longembolie-gerelateerde overlijdens. Bovendien was het percentage longembolie-geassocieerde ongeplande heropnames niet verschillend tussen patiënten die initieel thuis of in het ziekenhuis werden behandeld (ruwe hazard ratio (HR) van 1,1 (95% BI 0,57-2,1)). Deze bevindingen ondersteunen de grootschalige trend om patiënten met een longembolie thuis te behandelen.

In de huidige literatuur is het bewijs voor de behandeling van patiënten met kanker en VTE in de thuissetting zeer schaars, aangezien alle thuisbehandelstudies slechts een kleine minderheid van patiënten met kanker geassocieerde VTE hebben geïncludeerd. Volgens de sPESI score worden alle patiënten met kanker als hoog risico op complicaties en overlijden gecategoriseerd, wat inhoudt dat al deze patiënten in eerste instantie in een ziekenhuisomgeving moeten worden behandeld.

**Hoofdstuk 7** geeft een overzicht van thuisbehandeling bij patiënten met kanker-geassocieerde VTE in de Nederlands praktijk en de nadelige effecten hiervan. Van de 183 patiënten bij wie een kanker-geassocieerde VTE werd vastgesteld, hadden 114 een longembolie ( $\pm$  diep veneuze trombose (DVT)) en 69 hadden een DVT. Thuisbehandeling werd gestart bij 83% van de patiënten met een kanker-geassocieerde DVT en in 55% van de gevallen met kanker-geassocieerde longembolieën. VTE-gerelateerde mortaliteit binnen een follow-up periode van 3 maanden trad op bij 2 patiënten die thuis werden behandeld (1,7%) en bij 5 patiënten die initieel in het ziekenhuis werden behandeld (7,9%; ruwe HR 0,32; 95% BI 0,06-1,6). In de thuis behandelde groep kregen vier patiënten (3,3%) een symptomatisch recidiverende VTE tijdens de follow-up versus 6 patiënten die aanvankelijk gehospitaliseerd werden (9,5%; ruwe HR 0,33; 95% BI 0,09-1,2). De meest nadelige uitkomst bij de groep thuis behandelde patiënten was echter het aantal ernstige bloedingen ( $n=10$ , 8,6%), die optraden na de eerste 14 dagen na diagnose. De meerderheid van deze bloedingen was gerelateerd aan de lokalisatie van de tumor zonder bewijs van doorgeschoten antistolling. Bovendien ontstonden de meeste bloedingen lang na de gemiddelde opnameduur van de opgenomen patiënten. Daarom is het onwaarschijnlijk dat deze bloedingen voorkomen hadden kunnen worden door een initiële ziekenhuisopname. Alles in overweging nemend, waren de percentages van bijwerkingen hoog, maar onafhankelijk van de initiële behandeling in het ziekenhuis of thuis. Deze studie toonde aan dat thuisbehandeling een goede optie zou kunnen zijn voor geselecteerde patiënten met kanker-geassocieerde DVT en/of longembolie.

**Hoofdstuk 8** was gericht op het onderzoeken van de veiligheid van apixaban in een praktijkgerichte setting bij patiënten die meestal thuis werden behandeld. Van de 671 opeenvolgende VTE-patiënten die met apixaban werden behandeld, werden 371 gediagnosticeerd met een longembolie en 300 patiënten hadden een DVT. Tijdens een follow-up periode van drie maanden hadden twee patiënten (0,3%) last van recidiverende VTE, kregen 12 patiënten (1,8%) ernstige bloedingen en overleden 11 patiënten (1,6%). Van de overleden patiënten hadden er zeven (64%) een actieve maligniteit. Alle zeven overleden na aanvang van palliatieve zorg thuis of in een hospice vanwege een eindstadium van de gemetastaseerde ziekte. Het meest opvallende verschil in deze analyse in vergelijking met de fase 3 Amplify-studie was de incidentie van ernstige bloedingen: respectievelijk 1,8% gedurende een periode van 3 maanden versus 0,6% tijdens een follow-up van 6 maanden. Zowel de werkzaamheid als het aantal bloedingen kan worden onderschat in fase 3-onderzoeken, omdat patiënten met een hoger risico op bloedingen over het algemeen worden geëxcludeerd. Dit onderzoek bevestigt daarom het belang van dagelijkse

praktijkevaluatie en het feit dat resultaten van fase-3 klinisch onderzoek niet één op één kan worden vertaald naar de dagelijkse praktijk.

In **hoofdstuk 9** hebben we de economische impact van thuisbehandeling beoordeeld. Kostenreductie is een vaak genoemd argument voor thuisbehandeling, maar een nauwkeurige schatting van een eventuele kostenbesparing per patiënt ontbreekt momenteel nog in de literatuur. In deze analyse, met behulp van gedetailleerde patiëntgegevens van de YEARS-studie, werd een reductie van € 1.483 geschat per acute normotensieve patiënt met een longembolie indien thuisbehandeling werd geïnitieerd in plaats van een ziekenhuisopname. De daling van de totale kosten werd voornamelijk gedreven door lagere kosten voor ziekenhuisopname. Omdat de veiligheid en haalbaarheid van thuisbehandeling al is bewezen bij zorgvuldig geselecteerde patiënten met een longembolie, onderstreept dit verschil het voordeel van op triage gebaseerde thuisbehandeling van deze patiënten.

## TOEKOMSTPERSPECTIEF

De risicostratificatie bij patiënten met een longembolie die in aanmerking komen voor thuisbehandeling is de afgelopen decennia sterk geëvolueerd. De introductie van klinische beslisregels heeft de mogelijkheid gecreëerd om patiënten te selecteren voor thuisbehandeling. Daarbij worden (beeldvormende) biomarkers aanbevolen om deze risicostratificatie verder te optimaliseren. De introductie van DOAC's, inclusief hun meer praktische toepasbaarheid, heeft ervoor gezorgd dat de drempel voor de behandelend arts om een patiënt met een longembolie patiënt thuis te behandelen verder is verlaagd. Het uitgebreide en toenemende gebruik van DOAC's zal in de nabije toekomst waarschijnlijk meer thuisbehandeling initiëren. Dit zal eveneens zeer relevant worden voor mensen met kanker-geassocieerde VTE, aangezien recente grote fase III-onderzoeken, HOKUSAI-VTE CANCER trial en CARAVAGGIO trial, de mogelijkheid van DOAC-gebruik in deze specifieke subgroep heeft aangetoond. Waarschijnlijk worden DOAC's in de nabije toekomst de eerstelijns therapie voor mensen met kanker-geassocieerde VTE.

De optimale strategie om patiënten te identificeren voor thuisbehandeling, wordt verder onderzocht met de HOME-PE-studie, die tot doel had twee klinische beslisregels, de sPESI en de Hestia-regel, te vergelijken om kandidaten te selecteren voor vroegtijdig ontslag. Ondanks dat bij meer patiënten in de sPESI-groep dan in de HESTIA-groep werd afgeweken van de triagebeoordeling voor thuisbehandeling door de verantwoordelijk arts, werd bij meer dan een derde van de patiënten thuisbehandeling gestart met daarbij een lage incidentie van complicaties. Een vergelijkbare veiligheid en werkzaamheid werd aangetoond voor de strategie op basis van de Hestia-regel versus de strategie op basis van sPESI, waarbij de Hestia-regel oudere patiënten en patiënten met actieve kanker niet a priori uitsluit van thuisbehandeling.

Verder prospectief onderzoek is nodig met betrekking tot de aanvullende rol van cardiale biomarkers en beeldvormende biomarkers in combinatie met klinische beslisregels. In het al-



gemeen zal het toevoegen van cardiale biomarkers en/of de beoordeling van rechterventrikel disfunctie aan klinische criteria waarschijnlijk de gevoeligheid van de risicostratificatie verhogen ten koste van een lagere specificiteit, d.w.z. leidend tot meer patiënten met een lager risico die worden geselecteerd voor thuisbehandeling, maar ook leidend tot een toename van het aandeel van patiënten dat wordt opgenomen in een ziekenhuis. Om het voortdurende debat over de relevantie van selectie van patiënten met een rechterventrikeldisfunctie voor thuisbehandeling te beantwoorden, zal een gerandomiseerde studie moeten worden gestart die zich richt op patiënten met een laag risico op bijwerkingen, dwz patiënten zonder Hestia-criteria, maar een RV/LV-ratio  $> 1$ . Het onderzoek moet worden opgezet als een non-inferioriteitsonderzoek met een primair eindpunt gericht op vroege bijwerkingen, bijv. symptomatisch terugkerende VTE, longembolie-gerelateerde overlijdens binnen een maand, hemodynamische instabiliteit, IC-opnames en het aantal heropnames als gevolg van VTE.

Naast het identificeren van de optimale selectie voor patiënten die in aanmerking komen voor thuisbehandeling, kan eveneens de behandeling van sommige aspecten van longembolie worden verbeterd. In dit proefschrift hebben we aangetoond dat 9,7% van alle thuis behandelde patiënten met een longembolie opnieuw wordt opgenomen vanwege longembolie-gerelateerde problemen, met thoracale pijn als de meest voorkomende reden. Daarentegen zijn er momenteel geen duidelijke richtlijnen beschikbaar voor de optimale farmacologische behandeling van thoracale pijn bij deze patiënten, waarschijnlijk veroorzaakt door pleuritis. Een prospectieve studie ter evaluatie van pijnbestrijding, waarbij niet-steroïde middelen worden vergeleken met opiaten, kan hierbij helpen. Betere kennis over de preventie en optimale behandeling van aanhoudende pijn op de borst leidt waarschijnlijk tot een hogere patiënttevredenheid en lagere zorgkosten, dit laatste gedreven door minder heropnames.

Ten slotte is het te verwachten dat met de opkomende opties in eHealth een betere monitoring van thuis behandelde patiënten zal worden geïntroduceerd. In de eerste dagen na een longembolie diagnose zou het interessant zijn om te zien of gezondheidsbewakingsapparatuur met een smartphone kan helpen bij het opsporen van vroege ongewenste uitkomsten, maar ook bij het verbeteren van de therapietrouw en het voorkomen van longembolie-gerelateerde ongeplande heropnames.