

Thuisbehandeling van Patiënten met een Laag-Risico Longembolie met de Orale Factor-Xa-Remmer Rivaroxaban: Verkennende Management-Trial

Gepubliceerd: 14-12-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doel Het primaire doel van de trial is het vaststellen of vroeg ontslag uit het ziekenhuis en een behandeling buiten het ziekenhuis voor patiënten met een laag-risico acute LE (zoals gedefinieerd door de inclusie- en exclusiecriteria) met de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Longvaataandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45455

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HoT-PE

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Laag risico acute longembolie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University Medical Centre Johannes Gutenberg-University Mainz

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Bayer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: longembolie (PE), multi-center, single-arm

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsuitkomst is het symptomatisch terugkeren van veneuze trombo-embolieën (VTE) of overlijden gerelateerd aan longembolieën binnen 3 maanden vanaf inschrijving.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Overlijden binnen 7 dagen, alle oorzaken;
- 2) Overlijden binnen 3 weken, alle oorzaken
- 3) Overlijden binnen 3 maanden, alle oorzaken
- 4) Algehele duur ziekenhuisverblijf (indexgeval en herhaalde ziekenhuisopnames vanwege LE [indexgeval of herhaald geval] of vanwege een bloeding) binnen 3 maanden;
- 5) Nieuwe ziekenhuisopname vanwege LE (indexgeval of herhaalde ziekenhuisopnames) of vanwege een bloeding, binnen 3 maanden;
- 6) Algehele en ziekte-specifieke levenskwaliteit bij aanvang, na 1 week, 3 weken, en 3 maanden;
- 7) Tevredenheid met behandeling na 3 weken en 3 maanden, gebruikmakend van de Anti-Stollings Behandelingsschaal (ASBS);
- 8) Gebruik van gezondheidsmiddelen na 1 week, 3 weken, en 3 maanden (op basis van patiënten die worden geworven voor de Duitse studielocaties);

9) Overlijden binnen één jaar, alle oorzaken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute longembolieën (LE) zijn een frequente oorzaak van overlijden en ernstige beperkingen (1). Recent liet een epidemiologisch model, afgeleid van zes Europese landen, een frequentiegraad van 98 gevallen per 100.000 persoonjaren zien (2). Het geschatte aantal sterfgevallen gerelateerd aan veneuze trombo-embolieën (VTE) bedroeg in deze zes landen 370.000, of 12% van alle sterfgevallen, wat overeen kan stemmen met meer dan één miljoen jaarlijkse sterfgevallen op het hele Europese continent (2). Recente registers en cohortstudies suggereren dat ongeveer 10% van alle patiënten met acute LE binnen de eerste drie maanden na de diagnose komen te overlijden (3, 4). De fataliteit verschilt tussen gevallen echter aanzienlijk (5-8), wat de noodzaak van vroegtijdige risicoanalyse benadrukt. In de richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC) en de American College of Chest Physicians (ACCP) wordt met betrekking tot het omgaan met LE voorgesteld dat *geselecteerde* patiënten zonder hemodynamische instabiliteit een laag-risicogroep kunnen uitmaken, en dat bij deze patiënten een vroegtijdig ontslag uit het ziekenhuis en thuisbehandeling kan worden overwogen (9, 10). Er bestaat echter geen duidelijke aanbeveling. De reden hiervoor is het gebrek aan hard bewijs over de geschikte selectiecriteria voor het behandelen buiten het ziekenhuis, en over het optimale antistollingsmiddel en het regime dat hierbij dient te worden gevolgd.

Behandeling buiten het ziekenhuis is momenteel de standaard voor patiënten met trombose aan de diepe aderen zonder symptomatische LE (11, 12). Het afgelopen jaar rapporteerde een aantal observationele studies ook over het vroegtijdige ontslag en de thuisbehandeling van patiënten met acute symptomatische LE; elf van deze studies, met in totaal 928 patiënten, zijn opgenomen in een meta-analyse die in 2009 werd gepubliceerd (13). Geen van de patiënten die buiten het ziekenhuis werd behandeld overleed gedurende de eerste behandelingsweek, maar de auteurs benadrukten de heterogeniteit van (i) de inclusiecriteria (waarvan een aantal arbitrair waren); (ii) de duur van het ziekenhuisverblijf; en (iii) het gevolgde behandelingsregime/-regimes. Ze concludeerden dat *het buiten het ziekenhuis behandelen van LE niet gebaseerd is op bewijs van hoge kwaliteit* (13).

Meer recentelijk, werden er tussen 2010 en 2012 vier verkennende studies gepubliceerd over de behandeling van acute LE buiten het ziekenhuis. Twee van de studies (met in totaal 476 patiënten) waren gerandomiseerd, met een *standaard* vergelijkingsarm met opgenomen patiënten (14, 15), terwijl de

andere twee studies (met in totaal 449 patiënten) verkennende cohorten bevatten die werden behandeld als ambulante patiënten. Al deze studies excludeerden patiënten met hemodynamische instabiliteit, ernstige comorbiditeit waarvoor opname noodzakelijk was, en patiënten die de thuisbehandeling niet konden naleven, o.a. door hun familie- en sociale situatie. Eén gerandomiseerde trial gebruikte voor het selecteren van laag-risicopatiënten een gestandaardiseerde, gevalideerde klinische score, i.e. de Hevigheidsindex voor Longembolieën (HvL) in haar originele vorm (14); hiervoor is intussen een simpelere en meer gebruiksvriendelijke vorm beschikbaar gekomen, al is deze score nog niet gevalideerd voor het selecteren van kandidaten voor ambulante behandeling (18). Als deze recente trials samen worden bekeken, lijken de resultaten hoopgevend, daar de patiëntenuitkomsten na 90 dagen gunstig waren. Aujesky et al. rapporteren bijvoorbeeld een terugkomstgraad voor VTE van 0,6%, en een sterftegraad van 0,6% in de arm met ambulante patiënten (14). In de cohortstudie van Zondag et al. was de sterftegraad na 3 maanden 1% (95% BI, 0,2-2,9%; alle sterfgevallen naar verluidt ongerelateerd aan LE), en was de terugkomstgraad van VTE 2% (95% BI, 0,8-4,3%) (16). Agterof et al. rapporteerden geen vroegtijdige sterfgevallen of de terugkomst van VTE (17). Aan de andere kant was er ook een verontrustende observatie, namelijk de voortijdige beëindiging van de gerandomiseerde trial van Otero et al. vanwege een sterftegraad van 2,8% in de groep patiënten die vroegtijdig werd ontslagen, vergeleken met het gebrek aan vroegtijdige sterfgevallen in de groep opgenomen patiënten (15).

1.2 Motivering van de trial

Bij alle enkel-armige thuisbehandelingstrials (management) en gerandomiseerde trials die tot nu toe zijn uitgevoerd, werden conventionele regimes voor antistollingsbehandeling gevolgd met subcutane laagmoleculaire heparine, gevolgd door orale antistollingsmiddelen (vitamine-K-antagonisten); de bloedingsrisico's en logistische problemen die verband houden met de laatstgenoemde medicijnen zijn herhaaldelijk benadrukt (19-22).

Doel van het onderzoek

Primaire doel

Het primaire doel van de trial is het vaststellen of vroeg ontslag uit het ziekenhuis en een behandeling buiten het ziekenhuis voor patiënten met een laag-risico acute LE (zoals gedefinieerd door de inclusie- en exclusiecriteria) met de nieuwe orale factor-Xa-remmer rivaroxaban haalbaar, effectief, en veilig is.

Secondaire doelen

De secundaire doelen van de trial zijn:

- * Het vaststellen of vroeg ontslag uit het ziekenhuis en een behandeling buiten het ziekenhuis voor patiënten met een laag-risico acute LE met de nieuwe orale factor-Xa-remmer rivaroxaban kan leiden tot een goede levenskwaliteit en patiënttevredenheid; en
- * Het verkrijgen van geldige gezondheidseconomische variabelen als basis voor het beschrijven van het gebruik van middelen vergeleken met standaard zorg in het ziekenhuis. Dit omvat de validatie van een ziektespecifieke vragenlijst over de kwaliteit van leven, de validatie van bestaande Markov-modellen, en een vergelijking met gepubliceerde gegevens over patiënten die in het ziekenhuis worden behandeld.

Onderzoeksopzet

HoT-PE is een verkennende, multicentrische, een-armige fase 4 management-(cohort)studie.

Bij patiënten waarbij klinisch een acute longembolie (LE) vermoed wordt, wordt de diagnostiek binnen 24 uur na de opname afgerond. Behandeling met een goedgekeurd parenteraal antistollingsmiddel (intraveneus toegediende ongefractioneerde heparine, laagmoleculaire heparine [LMH], fondaparinux (subcutaan toegediend), of rivaroxaban (oraal toegediend) mag worden gestart voor de screening en inschrijving. De antistollingsbehandeling dient te worden gestart bij een klinisch vermoeden van LE, en niet later dan 3 uur nadat LE is bevestigd.

Patiënten die voldoen aan alle inclusiecriteria, en aan geen enkel exclusie criterium, worden ingeschreven voor de studie na het geven van geïnformeerde toestemming. De eerste dosis van het onderzochte medicijn (rivaroxaban) wordt toegediend in het ziekenhuis, 2 uur of korter voor de geplande volgende (tweede) dosis LMH, of op het moment dat de intraveneuze toediening van ongefractioneerde heparine wordt gestaakt.

Voorafgaand aan het ontslag worden er aanvullende basistests gedaan, zoals een echocardiografie en een compressie-echo van de aderen in de benen. Deze tests worden aanbevolen, maar zijn niet verplicht.

Patiënten worden binnen 48 uur na de overdracht ontslagen uit het ziekenhuis. De studielocatie zorgt voor een noodnummer dat 24 uur per dag bereikbaar is.

Rivaroxaban dient in totaal ten minste 3 maanden te worden ingenomen. Daarna wordt de voortzetting met antistolling en het hiervoor te gebruiken antistollingsmiddel overgelaten aan de arts van de patiënt. Na 8 dagen, 3 weken, 3 maanden, en één jaar vindt er een opvolging plaats.

Inschatting van belasting en risico

HoT-PE is een fase-4 klinische trial; er is aangetoond dat rivaroxaban effectief en veilig is voor de behandeling van acute LE, en het middel is goedgekeurd voor gebruik bij deze indicatie. Dit betekent dat er geen schade kan worden verwacht voor patiënten met acute LE die worden behandeld met de (al goedgekeurde) rivaroxaban-kuur. Van belang is dat de huidige indicatie van het Europese Geneesmiddelenbureau, over het gebruik van rivaroxaban bij acute LE, het onmiddellijke/vroegtijdige ontslag en behandeling van de aandoening buiten het ziekenhuis niet expliciet noemt (d.w.z. noch aanbeveelt, noch uitsluit), maar dat het bewijs om deze strategie te ondersteunen momenteel erg zwak is, daar de grote meerderheid (90%) van de patiënten in de EINSTEIN-LE-trial tijdens de beginfase in het ziekenhuis lag (23).

Als de hypothese van HoT-PE bevestigd wordt, kunnen vroegtijdig ontslag (binnen 24 tot 48 uur) en thuisbehandeling een aantrekkelijke optie worden voor een groot deel van de patiënten met acute LE. Op basis van bestaande gegevens kan dit oplopen tot 50% van alle patiënten met de aandoening (26). Aangezien trombo-embolismes het op drie na meest frequente cardiovasculaire syndroom zijn (na het acute coronaire syndroom en beroertes), en jaarlijks 23-69 keer voorkomen per 100,000 mensen (27), is het absolute aantal patiënten dat mogelijk kan profiteren van een dergelijke paradigmaverandering erg groot. Thuisbehandeling kan voor patiënten, als wordt aangetoond dat dit effectief en veilig is, niet alleen leiden tot een verbeterde tevredenheid en kwaliteit van leven (deze parameters worden in de huidige trial onderzocht met gestandaardiseerde, gevalideerde vragenlijsten), maar bovendien een kostenefficiënte aanpak bieden, door het verlagen van de kosten van ziekenhuisopnames (op basis van patiëntengegevens die op de Duitse studielocaties worden verzameld wordt een systematische farma-economische analyse uitgevoerd). De potentiële socio-economische implicaties van een dergelijke verandering zijn aanzienlijk, en kunnen wijzigingen omvatten in het vergoedingensysteem voor ziekenhuizen, waarin momenteel wordt verondersteld (op basis van oude gegevens met injecteerbare middelen voor de initiële antistollingsperiode, naast het gebrek aan een risicobeoordelingsconcept en robuuste thuisbehandelings-trials) dat patiënten met acute LE meerdere dagen moeten worden opgenomen.

Daarnaast worden voorgestelde beeldvormings- en laboratoriumcriteria voor het vaststellen van laag-risico-LE voor de eerste keer met een grote therapeutische trial gevalideerd. HoT-PE wordt daarmee de grootste trial ooit voor het vertalen van een risicobeoordelingsmodel naar een klinische aanpak van acute LE.

Als, aan de andere kant, de hypothese van HoT-PE wordt verworpen, en thuisbehandeling ofwel niet-effectief, of onveilig blijkt, blijft een ziekenhuisopname de komende jaren de gouden standaard voor de initiële behandeling van de aandoening.

De onderzoeker wordt geïnformeerd over relevante of nieuwe bevindingen, waaronder AG*s die gerelateerd zijn aan de behandeling met het onderzochte

medicinale product.

Contactpersonen

Publiek

University Medical Centre Johannes Gutenberg-University Mainz

Langenbeckstrasse 1, building 708
Mainz 55131
DE

Wetenschappelijk

University Medical Centre Johannes Gutenberg-University Mainz

Langenbeckstrasse 1, building 708
Mainz 55131
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Leeftijd * 18 jaar;
- 2) Vermogen van subject om het karakter en de individuele gevolgen van de klinische trial te begrijpen;
- 3) Ondertekend en gedateerd geïnformeerd toestemmingsformulier van de patiënt dient voor

het starten met enige specifieke trialprocedures beschikbaar te zijn;

4) Vrouwen die zwanger kunnen raken dienen gedurende de trial gebruik te maken van een medisch geaccepteerde vorm van contraceptie (niet-hormonaal spiraaltje, twee onafhankelijke barrières, chirurgische sterilisatie van man of vrouw, of twee jaar na de menopauze), en er dient voorafgaand aan inclusie in de studie een negatieve zwangerschapstest (serum of urine) beschikbaar te zijn;

5) Objectief bevestigde diagnose van acute LE door middel van een multidetector computer-tomografische (CT) pulmonaire angiografie, pulmonaire angiografie, of V/Q-longscan conform vastgestelde diagnostische criteria, met of zonder symptomatische trombose van diepe aderen;

6) Afwezigheid van een vergrote rechterventrikel (RV) of disfunctie hiervan, en vrij van zwevende trombose in het rechter atrium of rechter ventrikel op de echocardiografie of de berekende tomografie.

Op de echocardiografie is er geen vergroting/disfunctie van de RV aanwezig wanneer aan beide onderstaande criteria is voldaan:

- Einddiastolische diameterverhouding van rechter/linker ventrikel $\times 0,9$ (apicale of subcostale 4-kamerweergave)
 - Geen paradoxale beweging van het interventriculaire septum;
- Op de CT-angiografie is er geen vergroting/disfunctie aanwezig wanneer aan het onderstaande criterium is voldaan
- Diameterverhouding rechter/linker korte as $< 0,9$ (dwarsvlak)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Zwangerschap of borstvoeding;

2) Geschiedenis van overgevoeligheid voor het onderzochte medicinale product, voor enige medicijnen met een vergelijkbare chemische structuur, of voor enige hulpstoffen die aanwezig zijn in de farmaceutische vorm van het onderzochte medicinale product;

3) Deelname aan andere klinische trials gedurende de huidige klinische trial, of gedurende de afgelopen zes maanden;

4) Medische of psychologische aandoening waardoor het voltooien van de trial of het ondertekenen van het toestemmingsformulier niet mogelijk is;

5) Hemodynamische instabiliteit bij de overdracht, aangeduid door ten minste één van de volgende factoren: (i) systolische bloeddruk (SBD) < 100 mm Hg, of hartslag > 100 slagen per minuut, of SBD-val door > 40 mm Hg, gedurende > 15 min; (ii) nodig hebben van catecholamines voor het handhaven > 100 mm Hg; (iii) nodig hebben van cardiopulmonaire reanimatie;

6) Behandeling van het acute (index)geval met ongefractioneerde heparine, laagmoleculaire heparine, fondaparinux, of een nieuw oraal antistollingsmiddel gedurende meer dan 48 uur, of met meer dan een enkele dosis van een vitamine-k-antagonist, voorafgaand aan inclusie in de studie;

7) Chronische behandeling met een vitamine-k-antagonist, rivaroxaban of enig ander oraal of parenteraal medicinaal antistollingsmiddel;

8) Gebruik van een fibrinolytisch middel, chirurgische trombectomie, interventionele (transkatheter) trombusaspiratie of -lyse, of het gebruik van een cava-filter voor de

behandeling van het indexgeval van LE;

9) Het nodig hebben van het aanvullend toedienen van zuurstof om een zuurstofsaturatie van >90% te houden;

10) Pijn die de parenterale toediening van pijnstillende middelen vereist;

11) Andere medische aandoeningen/comorbiditeiten waarvoor ziekenhuisopname nodig is;

12) Acute LE, gediagnosticeerd bij een patiënt die al vanwege een andere aandoening in het ziekenhuis ligt;

13) Actieve bloeding of aanzienlijk en bekend risico op bloedingen;

14) Ernstige nierinsufficiëntie (geschat GFR <15 ml/min/1,73m² door middel van de MDRD-formule), of een nieraandoening in de eindfase.

15) Ernstig leverfalen;

16) Gelijktijdige toediening van sterke P-gp-remmers en CYP3A4-remmers, zoals azolantimycotica of HIV-proteaseremmers;

17) Het nodig hebben van een langdurige behandeling met vitamine-K-antagonisten, of van bloedplaatjesaggregatieremmers, behalve acetylsalicylzuur bij een dosis van *100 mg/dag;

18) Niet naleven of onvermogen om zich te houden aan de behandeling of opvolgingsbezoeken; of het ontbreken van een familie-omgeving of ondersteuning die nodig is voor de thuisbehandeling;

19) Levensverwachting korter dan 3 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-07-2017
Aantal proefpersonen:	143
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xarelto
Generieke naam:	Rivaroxaban
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-001657-28-NL
CCMO	NL58418.101.16