

Kosten-effectiviteit van een door een VTE recidief voorspel-model gestuurde behandeling van patienten met een veneuze trombo-embolie in vergelijking met gebruikelijke zorg: het VISTA onderzoek.

Gepubliceerd: 06-07-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel is om de kosteneffectiviteit te kwantificeren en de doelmatigheid te evalueren van formele toepassing van de richtlijn met betrekking tot de kostenbaten ratio van de behandelduur met anticoagulantia (VKA therapie). De studie vergelijkt een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Longvaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41715

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

het VISTA onderzoek

Aandoening

- Longvaataandoeningen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

longembolie, trombosebeen

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZONMW projectnummer 171002214, Bayer, unrestricted educational grant van Bayer Shering Pharma te Mijdrecht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandelduur, D-dimeer, Diep veneuze trombose, Longembolie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst is het optreden (incidentie) van recidief VTE tijdens 24 maanden follow-up na de initiële 6 maanden VKA behandeling. Recidief VTE wordt gedefinieerd als proximale DVT en/of fatale of niet-fatale LE. Om bias te voorkomen, zal interpretatie van de ventilatie-perfusie long scan en/of (spiraal CT) angiografie geblindeerd plaats vinden voor de behandel strategie.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid en secundaire uitkomsten zijn het optreden van ernstige bloedingen, kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit. Een ernstige bloeding wordt gedefinieerd als een retroperitoneale- of intracraniale bloeding, een bloeding met verlaging van het hemoglobine gehalte van tenminste 2.0 g/dl, een bloeding waarvoor transfusie nodig is met tenminste 2 eenheden bloed, een chirurgische interventie of invasieve procedure om de bloeding te stoppen. Een onafhankelijke en geblindeerde adjudicatie commissie zal iedere verdachte trombo-embolische gebeurtenis en overlijden alsmede ieder mogelijke bloeding beoordelen.

Een kosteneffectiviteitanalyse zal worden gedaan vanuit maatschappelijk

oogpunt. Met een Markov type beslismodel worden kosten en gezondheidseffecten ten gevolge van verschil in behandeling afgewogen tegen *gebruikelijke zorg**.

Verschillen in kosten komen voort uit verschil in behandelduur met VKA, uit additionele D-dimeer testen, uit behandeling van recidief VTE en bloedingen en uit arbeidsverlies als gevolg van recidieven of bloedingen. De tijdspanne die voor de economische evaluatie wordt gebruikt zal gelijk zijn aan de studieperiode, d.w.z. een follow-up periode van 24 maanden na een initiële behandelduur met VKA van 6 maanden.

Kwaliteit van leven zal op baseline, moment van interventie en gedurende de 24 maanden follow-up worden onderzocht. Hiervoor worden generieke vragenlijsten (SF-36, EQ5D en VAS) gebruikt, aangevuld met vragen over gemaakte kosten en zorggebruik.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) * diep veneuze trombose (DVT) and longembolie (LE) * met vitamine K antagonisten (VKA) reduceert zeer effectief morbiditeit en mortaliteit.[1,2] De mortaliteit door LE wordt gereduceerd van 30 tot 8%.[3,4] De initiële behandeling van VTE bestaat uit ten minste 5 dagen heparine (ongefractioneerd of low-molecular-weight) met gelijktijd 3-6 maanden VKA (acenocoumarol, fenprocoumon of warfarine). Lange termijn behandeling na de initiële therapie reduceert het risico op recidief VTE met meer dan 90%.[5,7] Echter, na het stoppen van VKA, is er een aanzienlijk VTE recidief risico, ongeveer 9% na 1 jaar.[2,5] VTE recidief heeft een hoge case-fatality rate van 5%.[6] Het aantal VTE recidieven is het hoogst onmiddellijk na het staken van de VKA behandeling, en stabiliseert in 9 maanden na beëindiging.[7] Lange termijn behandeling met VKA reduceert het risico van VTE recidief tot 1% per jaar, maar ten koste van 2% toename van ernstige bloedingen.[8] Gezien de uitdaging om een (substantiële) reductie te verkrijgen van recidief VTE ten koste van een toegenomen kans op bloedingen, is er veel discussie over de optimale behandelduur met VKA van patiënten met VTE.[8,9]

Nationale en internationale richtlijnen over dit onderwerp suggereren verschillende strategieën. De richtlijn van de 8th ACCP adviseert een onbepaalde behandelduur (*indefinite*) met anticoagulantia voor patiënten met een eerste niet-uitgelokte (*unprovoked*) proximale DVT of LE en een lage kans op een bloeding.[9] De Nederlandse CBO consensus beveelt voor dezelfde patiënten 6 maanden VKA therapie aan en *onbepaald* wanneer een recidief ontstaat.[5] Er is echter beperkt bewijs voor deze strategieën. Zorgverleners en patiënten worstelen voortdurend met deze vraag, met als gevolg veel onzekerheid en een grote variatie in duur van VKA behandeling in de dagelijkse praktijk.[10,11]

Observationele studies laten bij patiënten met een eerste episode van *unprovoked* VTE zien dat een positieve D-dimeer test na VKA behandeling een voorspeller is voor een toegenomen VTE recidief kans.[12-21,23]. Deze bevinding suggereert dat D-dimeer testen gebruikt kunnen worden om te bepalen welke patiënten baat hebben bij verlenging van VKA behandeling. D-dimeer gestuurde VKA behandeling kan dus VTE recidief (bij diegenen waarbij langere VKA behandeling nodig is) en het bleedingsrisico (bij diegenen waarbij VKA therapie kan worden gestaakt) beperken. Recent hebben Eichinger en collega's een predictiemodel ontwikkeld waarmee accuraat de kans op VTE recidief voorspeld kan worden bij patiënten met een eerste *unprovoked* VTE [22]. Dit predictiemodel is ontwikkeld door de analyse van enkele breed geaccepteerde voorspellende factoren van VTE recidief (leeftijd, geslacht, locatie van de VTE, factor V Leiden mutatie, D-dimeer waarden en trombine waarden) in een cohort van 929 VTE patiënten met 18.9% recidief gedurende 43 maanden durende follow-up periode na VKA staken. Alleen het mannelijke geslacht, lokalisatie (proximale DVT of LE) en verhoogde D-dimeerwaarden waren significant geassocieerd met recidief risico in survival analyse. De definitie hoog recidief risico is gebaseerd op breed gedragen expert consensus [24]. Als bijvoorbeeld * gebaseerd op dit model * de voorspelde kans op VTE recidief na staken van VKA behandeling hoog is (d.w.z. meer dan 5% in het eerste jaar of meer dan 20% in vijf jaar), dan kunnen deze patiënten voordeel hebben van voortgezette VKA behandeling om morbiditeit of zelfs mortaliteit te voorkomen die geassocieerd is met dit VTE recidief. Als aan de andere kant, de voorspelde VTE recidief kans laag is, kunnen patiënten veilig VKA behandeling stoppen. De mogelijke complicaties* inclusief (ernstige) bloedingen * wegen niet langer op tegen het voordeel van lange termijn VKA behandeling bij deze patiënten. Een dergelijke *VTE recidief predictie strategie* kan de kosteneffectiviteit van VKA therapie bevorderen bij patiënten met VTE. Bovendien geeft het de arts een meer objectieve mogelijkheid om de optimale duur van VKA therapie te sturen. Deze strategie van een formele risicobepaling is nog nooit vergeleken met gebruikelijke zorg in een randomized clinical trial (RCT). Er bestaat alleen een kleine RCT van D-dimeer gestuurde behandelduur met VKA. In deze RCT werden VTE patiënten met een hoge D-dimeer waarde na 3 maanden behandelen gerandomiseerd naar staken (controle groep) of doorgaan (index groep) met VKA therapie.[16] Patiënten met een verhoogde D-dimeer waarde na 3 maanden behandelen hadden inderdaad voordeel van een voortgezette VKA therapie: VTE recidief na gemiddeld 18 maanden was 15.0% bij de controle groep (met 0

bloedingen) versus 2.9% (met 1% bloedingen) bij de index groep. Daar dit het eerste onderzoek was op dit gebied, werd alleen een kleine groep patiënten geïnccludeerd met *unprovoked* VTE. Verder werden alleen patiënten gerandomiseerd met een verhoogde D-dimeer waarde. Het blijft dus onduidelijk of een meer accuraat predictie model (dat D-dimeer en patiëntkenmerken omvat), in vergelijking met gebruikelijke zorg waarbij de arts op persoonlijke voorkeur de VKA behandelduur bepaalt, een toegenomen overall effectiviteit heeft, laat staan of het kosteneffectief is.

De veelbelovende resultaten van deze kleine trial, de weinig eenduidige klinische richtlijnen die leiden tot grote onzekerheid bij artsen rondom het moment van staken van VKA, en de daaruit voorkomend grote variatie in behandelduur in de praktijk maakt dat wij dit onderzoek voorstellen om de bestaande richtlijn te evalueren met een formele risico afweging.

Doel van het onderzoek

Het doel is om de kosteneffectiviteit te kwantificeren en de doelmatigheid te evalueren van formele toepassing van de richtlijn met betrekking tot de kostenbaten ratio van de behandelduur met anticoagulantia (VKA therapie). De studie vergelijkt een recent ontwikkeld VTE recidief predictiemodel (op basis van type VTE, geslacht en D-Dimeer bepalingen [22]) bij patiënten met een eerste *unprovoked* VTE met gebruikelijke zorg waarbij de duur van de VKA therapie overgelaten wordt aan de behandelend arts. Het sturen van (dis)continuering van VKA therapie zal na 6 maanden VKA therapie plaatshebben. De effectiviteit zal uitgedrukt worden door de cumulatieve incidentie bij recidief VTE en bloedingcomplicaties in 24 maanden follow-up.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een pragmatisch gerandomiseerde multi-center trial met patiënten met een gedocumenteerde episode van *unprovoked* DVT of LE. Na introductie worden de patiënten gerandomiseerd naar de index groep (door predictie model gestuurde behandeling met VKA, (zie flowchart hieronder), of naar de controle groep (gebruikelijke zorg, zie flowchart hieronder). Enkele weken na het VTE event wordt informed consent gevraagd. 5 maanden na het initiële VTE event zal een geblokte randomisatie worden uitgevoerd binnen strata voor centra en type VTE (DVT of LE).

Na 6 maanden initiële behandeling met VKA vindt bij de patiënten gerandomiseerd naar de index groep een risicoafweging plaats. Patiënten met een hoge kans op VTE recidief continueren de VKA behandeling gedurende de gehele follow-up periode van 24 maanden. Wij definiëren a priori een hoge kans op recidief $> 5\%$ VTE recidief in het eerste jaar of $> 20\%$ VTE recidief in de eerste vijf jaren (gebaseerd op het predictiemodel [22] en expert consensus [24]). Patiënten die gerandomiseerd worden naar de index groep met (volgens het predictiemodel) een lage kans op VTE recidief na 6 maanden initiële VKA behandeling (dwz. $< 5\%$ recidief in het eerste jaar of $< 20\%$ VTE recidief in de eerste vijf jaar),

staken verdere behandeling met VKA . Na deze 6 maanden worden de patiënten 24 maanden gevolgd.

De behandelende arts kan echter deze behandelbeslissing overrulen als de kans op een (ernstige) bloeding gedurende de lange termijn VKA behandeling als te hoog wordt beschouwd. Dit zal (gewoonlijk) het geval zijn bij patiënten met of een of meer van de volgende condities: voorgeschiedenis met een niet-reversibele bloeding gedurende VKA behandeling, voorgeschiedenis met voortdurend slechte anticoagulantia controle, chronisch nier- of lever falen, voorgeschiedenis van niet-cardio embolische CVA, patiënt ouder dan 75 jaren ten tijde van de diagnose VTE of als een geïnformeerde patiënt wil stoppen met VKA behandeling. De behandelende arts wordt toegestaan de VKA behandeling te staken bij deze patiënten, zelfs als de kans op VTE recidief hoog is of de behandeling voort te zetten ook al is de kans op recidief VTE laag. Daar dit een pragmatisch onderzoek is met het doel de klinische praktijk te verbeteren, blijven dergelijke patiënten in de het onderzoek opgenomen en komen ook in de follow-up fase (na initiële behandeling van 6 maanden VKA conform de richtlijnen).

Patiënten die gerandomiseerd worden voor de controle groep ontvangen gebruikelijke zorg, volgens de huidige richtlijnen: 6 maanden VKA behandeling voor alle patiënten met een eerste episode van *unprovoked* VTE. Na deze 6 maanden zijn beslissingen voor lange termijn behandeling alleen gebaseerd op bestaande richtlijnen en naar inzicht en de keuze van de arts. Om de mogelijkheid te geven de indexgroep te vergelijken met de controle groep, zullen tevens alle patiënten uit de controlegroep na 6 maanden VKA behandeling en een maand na staken van VKA therapie een D-dimeer test ondergaan. Een referentie compressieecho na 6 maanden wordt bij alle patiënten met een doorgemaakt DVT uitgevoerd als uitgangswaarde voor verdere diagnostiek in geval van verdenking recidief VTE. Alle patiënten worden 24 maanden gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij patiënten die gerandomiseerd zijn voor de index groep, wordt de lange termijn behandelduur bepaald op basis van risicoschatting volgens het predictie model (zie flow chart en onderzoeksdesign). Na zes maanden initiële VKA therapie wordt een predictie model toegepast op de dag dat de patiënt de opdracht krijgt om de VKA behandeling te staken (dag $t=0$). Als het predictie model een laag risico op VTE recidief laat zien ($< 5\%$ in het eerste jaar of $< 20\%$ over vijf jaar) bij beide bezoeken (dwz. dag $t=0$ en $t=28$ dagen), blijft de behandeling gestaakt. Zodra het resultaat van het predictie model een hoog risico laat zien op VTE recidief, wordt VKA behandeling hervat voor een aanvullende periode van 24 maanden. De behandelende artsen kunnen deze behandelbeslissing overrulen als patiënten een hoog bloedingrisico hebben tijdens VKA therapie op basis van een van de volgende kenmerken: voorgeschiedenis met een niet-reversibele bloeding gedurende VKA behandeling, voorgeschiedenis met voortdurend slechte anticoagulatie controle, chronische nier- of lever falen, voorgeschiedenis van niet-cardio embolische CVA, patiënt ouder dan 75 jaren ten tijde van de diagnose VTE of als een geïnformeerde patiënt wil stoppen met VKA behandeling. Het eerste D-dimeer resultaat (dag $t=0$) kan negatief beïnvloed zijn door het VKA gebruik, daarom kiezen wij voor een extra meting. Zodra een D-dimeer meting verhoogd

is > inclusief op dag t=0 (na staken) > wordt de behandeling onmiddellijk hervat om de kans op recidief VTE te beperken. Alhoewel in een zeer recente meta-analyse [23] aangetoond is dat het tijdstip van D-dimeer bepaling na staken van VKA behandeling geen invloed heeft op mogelijkheid om patiënten met een hoog- of laag risico op recidief VTE te onderscheiden, zijn wij ons zeker bewust van het risico op recidief VTE tijdens de periode zonder VKA gebruik. De enige eerdere trial over dit onderwerp> zoals wij hierboven bespraken [16] > voerde slechts éénmalig een D-dimeer test uit op dag 28 waarop bepaling tot hervatting van VKA behandeling is gebaseerd. Wij zullen 2 D-dimeer testen doen vanaf staken van de VKA behandeling, op dag 0 en op dag 28. Daarnaast gebruiken wij een eerder ontwikkeld predictie model dat > naast D-dimeer test > ook patiëntkenmerken gebruikt om accuraat VTE recidief te voorspellen.

Inschatting van belasting en risico

Ten tijde van het eerste gesprek (intake gedurende VKA gebruik) zullen verschillende patiëntkenmerken als uitgangswaarde aan alle patiënten worden gevraagd (bevattende geslacht, leeftijd, type VTE, comorbiditeit en medicatie gebruik, en bekende risicofactoren voor VTE recidief). De randomisatie wordt ongeveer 5 maanden na het initiële VTE event uitgevoerd. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar de index groep ondergaan maximaal 2 risicoafwegingen waarvoor maximaal 2 venapuncties voor D-dimeer bepaling na het staken van VKA na 6 maanden initiële behandeling nodig zijn. Om redenen van vergelijking ondergaan patiënten die gerandomiseerd zijn naar de controle groep ook tweemaal een venapunctie voor een D-dimeer bepaling, na 6 maanden VKA gebruik en 1 maand na staken van de VKA behandeling. Deze testuitslag zal geen gevolgen hebben voor de behandelduur: aangezien de test door de onderzoekers wordt aangevraagd, blijft de behandelaar onbekend met de uitslag . Bij intake, de interventie en gedurende de follow-up fase (na 24 maanden) zullen *Quality of Life* vragenlijsten (SF36 and EuroQol questionnaires) en vragen over zorggebruik worden afgenomen voor de kosteneffectiviteitanalyse. Gedurende de follow-up fase van het onderzoek zullen alle patiënten na 3, 12 en 24 maanden worden benaderd. Patiënten zal worden gevraagd naar opgetreden VTE recidieven en/of bloedingen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

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)

De onderzoekspopulatie bestaat uit opeenvolgende patiënten met een niet-uitgelokte (idiopatische) VTE van de onderste extremiteit of long die naar de Trombose Dienst zijn verwezen voor behandeling met vitamine K antagonisten. Alle patiënten moeten 18 jaar of ouder zijn op het moment van inclusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met een behandelindicatie met VKA voor langer dan 1 jaar - zoals patiënten met recidief VTE binnen 10 jaar, andere indicatie zoals atrium fibrilleren of een mechanische hartklep. Actieve maligniteit (laatste behandeling < 6 maanden voor VTE event). Indicatie voor kortdurende VKA behandeling conform huidige richtlijnen. Dit is operatie met algemene of spinaal anesthesie of beenbreuk met gipsbehandeling onderste ledematen < 3 maanden voorafgaand aan VTE event. Zwangerschap of puerperium. Bezwaar behandelend arts over eventuele aangepaste behandelduur (bv bij verhoogd bloedingsrisico). Deelname andere trial. Geen toestemming kunnen of willen geven zullen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-08-2011
Aantal proefpersonen:	968
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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
CCMO	NL34463.041.10
Ander register	NTR TC=2680