

Een gerandomiseerde gecontroleerde multicenter studie die "ultrasound-accelerated" katheter-gestuurde trombolysen in combinatie met standaard antistolling vergelijkt met standaard antistolling alleen voor acute primaire iliofemorale diep veneuze trombose.

Gepubliceerd: 21-12-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doel: aantonen of katheter-gestuurde trombolysen voor de behandeling van primaire IFDVT een reductie van het aantal PTS gevallen na 1 jaar geeft. Secundaire doel: aantonen of katheter-gestuurde trombolysen een significante verbetering geeft...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bloedvaten therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45108

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CDT of conventionele antistolling voor trombosebeen.

Aandoening

- Bloedvaten therapeutische verrichtingen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

trombosebeen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: academisch ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diep veneuze trombose, Ilio-femoraal, Katheter-gestuurd, Trombolys

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage patiënten met PTS, gekenmerkt door een Villalta-Prandoni score van *

5 op twee opeenvolgende meetmomenten met een minimale tussentijd van 3 maanden

of de aanwezigheid van een veneus ulcus binnen 1 jaar na het DVT event.

(Villalta-Prandoni: score 5-9 = milde PTS, score 10-14 = matige PTS, score * 15

of veneus ulcus = ernstige PTS)

Secundaire uitkomstmaten

* Gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven, gebaseerd op scores op SF-36,

EuroQOL-5D, VAS pijnscore en VEINES-QOL/Sym (t3,6,12 mnd na het DVT event)

* Late PTS tijdens follow-up (definitieve PTS zie boven)

* Recidief veneuze trombo-embolieën (DVT, geobjectiveerd middels compressie

ultra-sonografie en/of longembolie, geobjectiveerd middels

spiraal-CT-angiografie)

* Clot lyse, patency (gemeten middels duplexonderzoek en MRI-gadofosveset

trisodium(Vasovist of Ablavar) op t0 en 12 mnd, welke het occlusie-percentag

van alle gevisualiseerde venen toont) en klepfunctie (gemeten middels APG op t0

en 12 mnd)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ilio-femorale diep veneuze trombose (IFDVT) is geassocieerd met significante posttrombotische morbiditeit. Ongeveer 95% van de patienten met IFDVT die behandeld worden met antistollingsmedicatie hebben klepinsufficiëntie na 5 jaar. Daarnaast krijgt 50-90% een post-trombotisch syndroom (PTS). PTS wordt gekenmerkt door een pijnlijk, zwaar been, met krampen, tintelingen, jeuk, spataderen, oedeem en/of hyperpigmentatie van de huid met een verminderde kwaliteit van leven. In ernstige gevallen (3-5%) leidt PTS tevens tot niet-genezende, zeer pijnlijke veneuze ulcera. Vroege trombolysen zou de incidentie van PTS kunnen verminderen vergeleken met antistollingsmedicatie alleen. En de klepfunctie blijft daarnaast waarschijnlijk beter behouden bij het in het vroeg stadium oplossen van het stolsel. Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van zowel obstructie als reflux, het risico op de ontwikkeling van PTS verhoogt, vergeleken met obstructie of reflux alleen.

Hoewel katheter-gestuurde trombolysen (oplossing van het bloedstolsel/de trombus) (KGT) veelbelovend is, is er tot op heden, m.u.v. enkele case series en kleine RCT's weinig wetenschappelijk bewijs voor handen. Bovendien worden in de meeste onderzoeken niet-informatieve uitkomstmaten gehanteerd, zoals klep-competentie, in plaats van incidentie van PTS.

Systemische trombolysen vermindert de 1-jaar-PTS-incidentie vergeleken met conventionele antistollingstherapie (resp. 67% vs 89%), maar is geassocieerd met bloedingscomplicaties t.g.v. een relatief hoge dosering Urokinase (UK) (resp. 8% vs 0%). Indien gebruik wordt gemaakt van katheter-gestuurde trombolysen technieken worden de bloedingscomplicaties verlaagd (0-3,8%) en tevens de mate van rekanalisatie vergroot (complete lyse resp. 76-90% vs 28%). Echogeïde katheter-gestuurde trombolysen (EGKGT) geeft zelfs nog betere resultaten en leidt tot minder bloedingscomplicaties, een vermindering van de duur van de behandeling en de dosis van het trombolysicum.

Katheter-geïrigeerde trombolysen is potentieel een zeer goede kandidaat als standaardbehandeling voor IFDVT. Echter door de afwezigheid van valide prospectief gerandomiseerde klinische studies, zal de katheter-gestuurde trombolysen eerst in een prospectief gerandomiseerde studie vergeleken moeten worden met conventionele antistollingstherapie in relatie tot effectiviteit en ontwikkeling van post-trombotische morbiditeit. Additionele therapeutische voordelen van chirurgische interventie zoals een verbetering van de kwaliteit van leven (HRQOL) zijn reeds beschreven. Onze hypothese luidt dat naast een vermindering van de PTS-incidentie, ook significante verbeteringen in HRQOL kunnen worden behaald na katheter-gestuurde trombolysen. Daartoe zullen we

verschillende HRQOL-vragenlijsten meenemen in onze prospectieve RCT.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: aantonen of katheter-gestuurde trombolyse voor de behandeling van primaire IFDVT een reductie van het aantal PTS gevallen na 1 jaar geeft.

Secundaire doel: aantonen of katheter-gestuurde trombolyse een significante verbetering geeft van de kwaliteit van leven van patiënten met primaire IFDVT.

Onderzoeksopzet

Wij willen een prospectief gerandomiseerde studie uitvoeren waarin katheter-gedirigeerde trombolyse vergeleken wordt met antistollingstherapie bij patiënten met acute primaire IFDVT.

Opeenvolgende patiënten die zich presenteren op de eerste hulp of polikliniek van het Maastricht UMC e.a. participerende centra, zullen benaderd worden voor deelname aan deze studie. Na geïnformeerde toestemming zullen de patiënten gerandomiseerd worden voor ofwel conventionele antistolling alleen ofwel katheter-gedirigeerde trombolyse gevolgd door conventionele antistolling. Conservatieve behandeling bestaat uit compressietherapie gecombineerd met therapeutische doses van een laag-moleculair gewicht heparine (LMGH, fraxiparine/fraxodi) in combinatie met vitamine K-antagonisten (acenocoumarol of fenprocoumon) of NOAC's (bijvoorbeeld rivaroxaban), gevolgd door behandeling met vitamine K-antagonisten of NOAC's alleen (na minimaal 5-7 dagen LMGH en een INR > 2 op twee opeenvolgende metingen). Antistollingstherapie zal verder verlopen volgens de nationale en internationale richtlijnen (CBO 2008; ACCP 2008) en aangepast worden aan het type DVT (idiopathisch: 6 mnd en bekende etiologie: 3 mnd).

Katheter-gestuurde trombolyse zal uitgevoerd worden in een sub-acuut stadium van IFDVT, maar niet later dan 21 dagen na het begin van de klachten. Alle patiënten zullen opgenomen worden op een afdeling (waar er mogelijkheid is tot monitoring) van een van de participerende trombolyse centra, voor de duur van de actieve trombolyse (1-5 nachten). De katheter-gestuurde trombolyse zal verricht worden door een ervaren interventieradioloog m.b.v. het Ekos endowave® systeem (EKOS Corporation, Bothell, WA). Katheter-gestuurde trombolyse is een routinematig gebruikte techniek in de interventie-radiologie voor de behandeling van trombose. Het Ekos Endowave® systeem maakt gebruik van een standaard voerdraad om de katheter over de lengte van de trombus te positioneren. De voerdraad wordt vervolgens verwijderd en vervangen door een microsonische kern (met multiële miniscule hoogfrequente (2MHz) ultrageluid "transducers"). Het systeem registreert en controleert automatisch de microsonische energie afgifte. Dit systeem fragmenteert de trombus niet, maar induceert enkel structurele veranderingen waardoor een betere penetratie van het trombolyticum verkregen wordt. Deze methode is speciaal geschikt voor gebruik rondom veneuze kleppen. Ultrageluid technieken zijn namelijk in staat om in een trombus rondom een klep door te dringen zonder de betreffende klep

te beschadigen. De voordelen van Ekos endowave® zijn verder dat een lagere dosis van het tromboliticum nodig is en dat de infusieduur significant korter is dan bij andere katheter-gestuurde trombolysen technieken, waardoor het bloedingsrisico lager ligt.

Bezoeken aan de polikliniek zullen plaatsvinden op 3, 6 en 12 maanden (3 in totaal). Na inclusie (t=0) en voorafgaand aan de polikliniek bezoeken op t 3, 6 en 12 maanden zullen patiënten telkens 4 vragenlijsten over kwaliteit van leven (SF-36, EuroQOL-5D, VAS pijnscore en VEINES-QOL/Sym) invullen. Daarnaast zullen hen extra vragen over werkverzuim, arbeidsongeschiktheid en doktersbezoeken worden voorgelegd. Tijdens elk polikliniekbezoek zullen symptomen van PTS geregistreerd worden (m.b.v. de Villalta-Prandoni op t 0, 3, 6 en 12 mnd en Venous Clinical Severity Score (VCSS) op t 0 en 12 mnd). Patiënten zullen gevolgd worden voor de duur van de studie en jaarlijks worden teruggezien voor PTS registratie en vragenlijsten over kwaliteit van leven (Villalta/VCSS, duplex, vragenlijsten). In het jaar na de laatste inclusie zullen deze extensiefase-controles worden geclusterd op bepaalde data. Binnen 7 dagen na inclusie en 12 maanden na de interventie zal een MRA-Gadobutrol (Gadovist) en een duplex en/of airplethysmogram (APG) vervaardigd worden. 'Patency' scores en PTS scores van de interventie- en controle groep zullen onderling vergeleken worden.

Kosten die door patiënten gemaakt worden ivm vervoer van/naar het behandelcentrum (voor aanvullende beeldvorming op t0 en 12 mnd, dit geldt voor alle patiënten; voor opname ivm trombolysen, dit geldt enkel voor de interventie-groep), zullen volgens de standaard richtlijnen (0,19 € / km) vergoed worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Katheter-geïndiceerde trombolysen in combinatie met orale antistollingstherapie zal vergeleken worden met conservatieve conventionele antistollingstherapie alleen. In naar schatting 60% van de patiënten in interventie-groep zullen significante veneuze obstructies na Ekos endowave® trombolysen worden gezien. Deze zullen direct worden behandeld met percutane transluminale angioplastiek (PTA) en/of stenting.

Inschatting van belasting en risico

De meest ernstige bijwerking van trombolysen is bloedingen. Met katheter-geïndiceerde trombolysen is de totale dosis tromboliticum die gegeven wordt significant lager dan de dosis die toegediend wordt bij een systemische benadering. Gelokaliseerde trombolysen heeft daardoor een veel lager bloedingsrisico. Een retrospectieve studie (Parikh et al, 2008) met het Ekos endowave® systeem rapporteerde slechts 3,8% bloedingen (2/53). Deze bloedingen werden allen gesignaleerd bij postoperatieve patiënten (die in deze studie sowieso ge-excludeerd zullen worden) en betroffen GEEN retroperitoneale of intracraniele bloedingen.

Kortom: we denken dat de voorgenomen studie gerechtvaardigd is, gezien de forse reductie van het aantal PTS gevallen (van 25% naar 8% binnen 1 jaar) die verwacht wordt. Bovendien zal er een veiligheidsanalyse uitgevoerd worden 6 maanden na start van deze studie om eventuele extra morbiditeit/mortaliteit tgv bloedingen te beoordelen.

Contactpersonen

Publiek

academisch ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

academisch ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

Leeftijd tussen 18-85 jaar, geobjectiveerde IFDVT, minimaal trombus in de vena femoralis communis, acuut stadium van IFDVT (6 maanden, eerste trombus in het betreffende been,

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

GI bloedingen < 12 maanden, CVA of centraal zenuwstelsel aandoeningen < 12 maanden, Ernstige hypertensie (>180/100 mmHg), Actieve maligniteiten, Majeure chirurgische interventies in de afgelopen 6 weken, Eerdere trombose in betreffende been, Spataderen/veneuze insufficiëntie (CEAP classificatie C3 of hoger), Zwangerschap, ALAT > 3 x normale referentiewaarde, GFR < 30 mL/min, blijvende rolstoelafhankelijkheid

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-05-2010
Aantal proefpersonen:	180
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2009
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-05-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
ClinicalTrials.gov	NCT00970619
CCMO	NL28394.068.09

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-12-2018

Totaal aantal deelnemers: 184