

Protocol Full Title prospective observational study:

An observational, prospective study to assess the outcomes of different treatment options in patients with chronic venous disease in Belgium

Protocol Acronym/short title: Venous Outcome Study (VOS)

Version and date of final protocol: Final version 1.2 of 07-Aug-2023

Sponsor:

Name: KU Leuven
Address: Oude Markt 13, 3000 Leuven, Belgium

Coordinating Investigator:

Name: Sarah Thomis, MD PhD
Address: Department of Cardiovascular Sciences
Research Unit Vascular Surgery
KU Leuven
Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium
Telephone: +32 16 34 68 50
Fax: +32 16 34 68 52
Email: sarah.thomis@uzleuven.be

Sub-investigators:

Name: Marc Vuylsteke, MD PhD
Address: Department of Cardiovascular Sciences
Research Unit Vascular Surgery
KU Leuven
Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium
Email: marc.vuylsteke@me.com

Name: Beate Bechter-Hugl MD
Address: Department of Vascular Surgery
UZ Leuven
Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium
Email: beate.hugl@uzleuven.be

1. Samenvatting van de studie

Titel van de klinische studie	Een observationele, prospectieve studie ter beoordeling van de resultaten van verschillende behandelingsopties bij patiënten met chronische veneuze ziekte in België
Korte titel/acroniem protocol	Studie naar veneuze resultaten [<i>Venous Outcome study</i> , VOS]
Naam opdrachtgever	KU Leuven
Coördinerend onderzoeker	Dr. Sarah Thomis, MD PhD Departement Cardiovasculaire Wetenschappen Onderzoekseenheid vaatheelkunde KU Leuven, Leuven, België
Medische aandoening of ziekte die wordt onderzocht	Chronische veneuze ziekte (CVZ)
Doel van de klinische studie	Deze studie heeft tot doel om conservatieve en invasieve behandelingen te beschrijven voor patiënten met CVZ in België, en hun verband met klinische en door de patiënt gemelde resultaten.
Primaire doelstelling	Het beoordelen van de evolutie van de levenskwaliteit na 12 weken voor patiënten met CVZ die een conservatieve of invasieve behandeling hebben ondergaan.
Secundaire doelstellingen	1. Het beschrijven van kenmerken van de patiënt per behandelingsgroep, waaronder demografische kenmerken, klinische kenmerken en specifieke comorbiditeiten bij het inclusiebezoek (B0) en risicofactoren en kenmerken van de behandeling per bezoek.

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Het schatten van het percentage patiënten dat een interventie kreeg als secundaire/aanvullende behandeling bij een conservatieve behandeling of het percentage dat opnieuw een interventie kreeg en de tijd tot secundaire/aanvullende interventie of hernieuwde interventie. 3. Het beoordelen van de evolutie van de levenskwaliteit in de loop van de tijd, per behandeling. 4. Het beoordelen van de evolutie van het klinische deel van de klinische etiologische anatomische pathofysiologische (<i>Clinical Etiological Anatomic Pathophysiologic</i>, CEAP) classificatie, in de loop van de tijd, per behandeling. 5. Het beoordelen van de evolutie van de tekenen van de patiënt middels de door de arts beoordeelde herziene score van de veneuze klinische ernst (<i>revised Venous Clinical Severity Score</i>, rVCSS), in de loop van de tijd, per behandeling. 6. Het beoordelen van de evolutie van de beoordeling door de patiënt van de ernst van de symptomen, in de loop van de tijd, per behandeling. 7. Het beoordelen van de evolutie van de patiënttevredenheid, in de loop van de tijd, per behandeling. 8. Het beoordelen van de levenskwaliteit, tekenen, symptomen en patiënttevredenheid van patiënten die een interventie kregen als secundaire/aanvullende behandeling bij een conservatieve behandeling. 9. Het beoordelen van de veiligheid van de behandelingen bij patiënten met CVZ.
<p style="text-align: center;">Opzet van de studie</p>	<p>Deze studie is een observationele, prospectieve, multicentrische studie ter beoordeling van de effectiviteit van conservatieve en invasieve behandelingen bij patiënten met CVZ in België. De inclusieperiode van de studie zal 6 maanden duren. Patiënten worden tot 2 jaar na inclusie in de studie opgevolgd.</p> <p>Tijdens de inclusieperiode en na bevestiging van de geschiktheid, worden patiënten met CVZ zoals gediagnosticeerd door de huisarts en die een behandeling</p>

nodig hebben, uitgenodigd om deel te nemen aan de studie. Er zullen ongeveer 120 huisartsen in heel België bij de studie worden betrokken. Tijdens B0 zal de huisarts een behandelstrategie voorstellen aan de patiënt. De behandeling kan conservatief of invasief zijn, afhankelijk van de ernst van de ziekte. Patiënten die wachten op een invasieve behandeling kunnen een conservatieve behandeling krijgen om de symptomen te verlichten. De keuze uit de behandelingsopties wordt overgelaten aan het oordeel van de behandelend arts, in overeenstemming met de patiënt en volgens het lokale beleid. Aangezien dit een observationele studie is, zal de keuze van de behandeling niet worden beïnvloed en zullen er geen beperkingen worden opgelegd.

Patiënten en hun huisarts kunnen op elk moment besluiten om van conservatieve behandeling te wisselen of om een interventie als secundaire/aanvullende behandeling in te zetten naast de conservatieve behandeling.

Gegevens voor de baseline worden door de huisarts verzameld op de dag van B0. Follow-upbezoeken worden door de huisarts gepland op bepaalde tijdstippen na B0: follow-upbezoeken na 6 weken, na 12 weken, na 6 maanden, na 12 maanden en na 24 maanden (B1-B5).

Er wordt rekening gehouden met een vertraging tussen de verwijzing naar het veneuze centrum bij B0 en de dag van de invasieve behandeling. Om beoordeling van de primaire doelstelling van de studie mogelijk te maken, zal aan de huisartsen worden gevraagd om de patiënten 12 weken nadat de invasieve behandeling heeft plaatsgevonden (B-i) uit te nodigen voor een follow-upbezoek, op voorwaarde dat het binnen de routinematige medische praktijk valt wat betreft de bezoekfrequentie.

Vanwege de real-world setting, is het mogelijk dat patiënten niet precies op de geplande weken/maanden worden beoordeeld. Daarom vinden sommige bezoeken misschien niet plaats, als ze niet binnen het kader van de

	<p>reguliere medische praktijk vallen. Daarnaast is er wel een tijdsvenster rond de bezoeken toegestaan.</p>
<p>Eindpunten</p>	<p>Primair eindpunt:</p> <p>Het primaire eindpunt is de verandering van de algemene indexscore (<i>Global Index Score, GIS</i>) van de vragenlijst over levenskwaliteit bij chronische veneuze insufficiëntie (<i>Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire, CIVIQ-20</i>) van B0 tot het bezoek dat 12 weken na het begin van de behandeling plaatsvindt (of de dag van de interventie, voor patiënten in de invasieve groepen).</p> <p>Secundaire eindpunten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beschrijving van de kenmerken van de patiënt per behandelingsgroep bij B0 (demografische gegevens, klinische kenmerken, voorgeschiedenis van CVZ, behandelingsgeschiedenis, specifieke comorbiditeiten) en beschrijving van de risicofactoren en kenmerken van de behandeling per bezoek (soort behandeling [eerste verwijzing van huisarts en of patiënten de behandeling daadwerkelijk hebben gekregen], gelijktijdige behandeling, naleving van conservatieve behandeling). 2. Percentage patiënten dat een interventie als secundaire/aanvullende behandeling kreeg bij een conservatieve behandeling (in de conservatieve behandelingsgroep). Percentage patiënten dat opnieuw een interventie kreeg (in de invasieve behandelingsgroep) en aantal hernieuwde interventies. Tijd tot secundaire/aanvullende interventie of hernieuwde interventie. 3. De verandering van de GIS van de CIVIQ-20 in de loop van de tijd, vanaf B0 tot elk follow-upbezoek. 4. De verandering in het klinische deel van de CEAP-classificatie in de loop van de tijd, van B0 tot elk follow-upbezoek. 5. De verandering van rVCSS in de loop van de tijd, vanaf B0 tot elk follow-upbezoek.

	<ol style="list-style-type: none"> 6. De verandering van de symptomatologie in de loop van de tijd, vanaf B0 tot elk follow-upbezoek. 7. De verandering van de tevredenheidsscore in de loop van de tijd, vanaf B1 tot elk follow-upbezoek. 8. De verandering van de CIVIQ-20, CEAP, rVCSS, symptomatologie en tevredenheidsscores bij patiënten die een interventie als secundaire/aanvullende behandeling kregen bij een conservatieve behandeling. 9. Aantal en percentage patiënten met bijwerkingen.
<p style="text-align: center;">Steekproefgrootte</p>	<p>Gezien een minimaal klinisch belangrijk verschil (<i>Minimum Clinically Important Difference</i>, MCID) van 5 punten voor/na de behandeling voor het primaire eindpunt, een standaardcorrelatie van 0,5 en een verwachte uitval van 60% van de patiënten in de conservatieve groep en 25% in de invasieve groep, stellen we voor om 1.650 patiënten (veilige marge) te werven, om uiteindelijk minimaal 1.590 patiënten op te kunnen nemen (onderscheidingsvermogen 90%).</p> <p>Elke onderzoeker (120 huisartsen) zal ongeveer 10 tot 15 achtereenvolgende patiënten werven.</p>
<p>Samenvatting van de geschiktheidscriteria</p>	<p>Inclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënt die een huisarts bezoekt met klachten gerelateerd aan CVZ. • Patiënt van ≥ 18 jaar bij de inclusie. • Patiënt die tijdens B0 de diagnose CVZ krijgt van de huisarts, volgens internationale richtlijnen en op klinische basis. • Patiënt die een conservatieve of invasieve behandeling nodig heeft en ermee akkoord gaat deze te ontvangen. • Frans of Nederlands sprekende patiënt. • De patiënt heeft de geïnformeerde toestemming ondertekend en stemt in met deelname aan de studie en de follow-up.

	<p>Exclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënt met stollingsstoornissen zoals trombofilie en/of gebruik van antistollingsmiddelen. • Zwangere patiënt of patiënt die borstvoeding geeft. • Patiënt met ernstige perifere arteriële occlusieve ziekte (<i>Peripheral Arterial Occlusive Disease, PAOD</i>), met enkel-arm index (<i>Ankle Brachial Index, ABI</i>) van < 0,8. • Patiënt met maligniteiten. • Patiënt met neurologische aandoeningen of dementie. • Patiënt die 3 maanden voorafgaand aan de inclusie regelmatig werd behandeld voor CVZ (met uitzondering van pijnstillers of ontstekingsremmers, indien gebruikt om andere redenen dan CVZ). • Patiënt die deelnam aan een andere klinische studie voor een farmaceutisch middel binnen 4 weken voorafgaand aan inclusie in de studie. • Patiënt met bepaalde comorbiditeit of situatie die een follow-up van 2 jaar verhindert.
<p>Maximale duur van de behandeling van een patiënt</p>	<p>De duur van de behandeling is (zijn) de dag(en) van de interventie voor de invasieve behandelingsgroep.</p> <p>De maximale duur van de behandeling is 24 maanden voor de conservatieve groep.</p>
<p>Versie en datum van het definitief protocol</p>	<p>Definitieve versie van het protocol V1.2 (07 augustus 2023)</p>
<p>Versie en datum van de protocolwijzigingen</p>	<p>Niet van toepassing</p>