

# Het voorspellen van veneuze trombo-embolie in patiënten met alvleesklierkanker

Gepubliceerd: 03-09-2018 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

In de huidige studie proberen we (1) de prestaties van de verbeterde FGT te evalueren bij het voorspellen van VTE bij patiënten met pancreaskanker, (2) de reproduceerbaarheid van de FGT te beoordelen, (3) en te vergelijken met FGT-prestaties met een...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Embolieën en trombose                            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52393

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Voorspellen van trombose bij alvleesklierkanker

## Aandoening

- Embolieën en trombose

### Synoniemen aandoening

bloedstolsel, veneuze trombo-embolie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Fibrine generatie tijd, Kanker gerelateerde trombose, Trombine generatie tijd, Veneuze trombo-embolie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is veneuze tromboembolie in 6 maanden na de start van chemotherapie.

Deze diagnose veneuze tromboembolie bestaat uit: een symptomatische proximale of distale diep-veneuze trombose van de bovenste of onderste extremiteiten, een niet-fatale symptomatische of incidentele longembolie segmenteel of proximaal gelokaliseerd, sterfte gerelateerd aan veneuze tromboembolie, of een veneuze tromboembolie elders in het lichaam (cerebraal, milt, renaal of bovenste extremiteiten). Katether gerelateerde trombose valt niet onder de primaire uitkomst maat. De diagnose moet bevestigd zijn door een onafhankelijke radioloog door middel van echografie of CT-scan. Er zal voor deze studie geen routine matige radiologische beeldvorming worden verricht.

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaat in deze studie is arteriële trombose, bestaande uit acuut myocard infarct en ischemisch cerebraal infarct. Andere secundaire parameters zijn: portale veneuze trombose en mesenteriale veneuze trombose.

Andere studie parameters bestaan uit enkele (bio)markers of patiënt karakteristieken die mogelijk voorspellend zijn voor veneuze trombose:

TF-afhankelijke factor Xa generatie test

Microvesicle tissue factor activity assay

factor XIa-C1 esterase inhibitor complex

tPA-mediated clot lysis time

active PAI-1

Nucleosomes en cell free DNA

citrullinated histone H3 (H3Cit)

D-dimeer

prothrombin fragmenten 1 en 2

Factor VIII, X, XI en XII activiteit

van Willebrand factor antigeen

Platelet factor 4

Soluble P-selectin

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

TiC score betaande uit 12 SNPs.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Veneuze trombo-embolie (VTE) is de overkoepelende term voor longembolie en diep-veneuze trombose, en is sterk geassocieerd met kanker. Het kortetermijnsrisico van VTE bij kankerpatiënten die chemotherapie krijgen is ongeveer 6%. VTE is een belangrijke complicatie van kanker want het is de tweede doodsoorzaak na kanker zelf en kan leiden tot een verminderde kwaliteit van leven.

De incidentie van VTE varieert sterk tussen specifieke soorten kanker, met de hoogste incidentie bij patiënten met pancreaskanker.

Kankerpatiënten lopen een hoog risico op VTE vanwege een door kanker geïnduceerde hypercoagulabele status, vaak in combinatie met andere predisponerende factoren zoals chirurgie, centrale lijnen, infectie, immobilisatie en chemotherapie. Extracellulaire vesikels (EV) zijn kleine, van cellen afkomstige blaasjes. Deze EV's worden gevormd uit verschillende soorten cellen, waaronder bloedplaatjes, monocyt, leukocyten, erythrocyten en endotheelcellen. EV's kunnen worden gedetecteerd in bloed, maar ook in urine, speeksel, zaadvloeistof en traanvocht. Hoge concentraties van EV's zijn beschreven bij cardiovasculaire aandoeningen, trombotische aandoeningen en bij patiënten met verschillende soorten kanker. EV's spelen vermoedelijk een grote rol in belangrijke processen zoals cellulaire communicatie, angiogenese, coagulatie en invasiviteit.

Ook kankercellen kunnen deze EV's afgeven aan het perifere bloed hetgeen bij sommige soorten kanker bijdraagt aan de hypercoagulabele status. De pro-coagulante activiteit van EV's bij kanker wordt toegeschreven aan de blootstelling van weefselfactor (TF) dat aan de EV's is gebonden. Onlangs werd deze rol van menselijke TF-blootstellende EV's (TF + EV's) in de pathogenese van kanker-geassocieerde VTE bevestigd in muismodellen. Bij muizen met van een patiënt afkomstige xenografische tumoren, werd gevonden dat humaan TF aanwezig was in veneuze bloedstolsels. Bovendien waren deze bloedstolsels in tumordragende muizen groter dan in muizen zonder tumoren. Ook was het plasmaniveau van menselijk TF gecorreleerd met tumorvolume. De grootte van het stolsel in tumordragende muizen was kleiner wanneer TF werd geremd door anti-humaan TF.

Bij kankerpatiënten met VTE treden significant hogere niveaus van TF + EV's op vergeleken met kankerpatiënten zonder trombose. Hoewel verhoogde niveaus van TF + EV's aanwezig zijn in verschillende kankertypes, hebben patiënten met pancreaskanker het hoogste niveau van TF + EV's. Om de TF + EV-afhankelijke coagulatie bij kankerpatiënten te meten, werd de fibrinogenetietest (FGT) ontwikkeld. Kort samengevat, wordt in de FGT de stollingstijd van plaatjesarm plasma gemeten in afwezigheid (controle, zoutoplossing) of aanwezigheid van anti-menselijke factor VIIa. Een vertraging van ten minste 13% in de stollingstijd in de aanwezigheid van anti-humane factor VIIa wordt beschouwd als bewijs dat TF + EV's aanwezig zijn en dat een patiënt het risico loopt om VTE te ontwikkelen. Vervolgens evalueerden we de FGT als onafhankelijke voorspeller van VTE bij kankerpatiënten in een prospectief cohort van 648 kankerpatiënten. Uit deze studie bleek dat een "hoog" FGT-resultaat, dat wil zeggen ten minste 13% vertraging door antifactor VIIa, geassocieerd is met een tweevoudig verhoogd risico op VTE (hazard ratio, HR 2.0, 95% betrouwbaarheidsinterval, CI, 1.1-3.6). De associatie was sterker bij patiënten met pancreaskanker (HR 4,1; 95% CI, 0,91-19) dan bij patiënten met andere tumortypen (HR 1,5; 95% CI, 0,72-3,1).

Onlangs werd de test verbeterd door de procedure voor bloedafname te optimaliseren. Door gebruik te maken van plastic in plaats van glazen buizen

voor monsterverzameling, en door de samples tweemaal te centrifugeren in plaats van een maal. Hierdoor werd het probleem van spontane contactactivatie die leidt tot de ongewenste stolling niet gerelateerd aan de aanwezigheid van TF + EV's, sterk verminderd. Omdat bij kanker-geassocieerde trombose de coagulatie wordt veroorzaakt door relatief lage hoeveelheden TF + EV's, wordt deze door TF geïnduceerde stolling gemedieerd door factor XIa en niet door factor XIIIa. Door polybreen toe te voegen, een remmer van contactactivatie, kon factor XIIIa efficiënt worden geblokkeerd daarmee ook de contactactivatie. Met deze bovengenoemde verbeteringen van de test verwachten we fout-positieve testresultaten te minimaliseren en het voorspellende vermogen van de FGT aanzienlijk te verbeteren.

In de huidige studie proberen we (1) de prestaties van de verbeterde FGT te evalueren bij het voorspellen van VTE bij patiënten met pancreaskanker, (2) de reproduceerbaarheid van de FGT te beoordelen, (3) en te vergelijken met FGT-prestaties met een andere TF + EV-activiteitstest, de TF-afhankelijke factor Xa generatie test, en (4) andere biomarkers te beoordelen die mogelijk voorspellend zijn voor VTE bij deze patiënten.

## **Doel van het onderzoek**

In de huidige studie proberen we (1) de prestaties van de verbeterde FGT te evalueren bij het voorspellen van VTE bij patiënten met pancreaskanker, (2) de reproduceerbaarheid van de FGT te beoordelen, (3) en te vergelijken met FGT-prestaties met een andere TF + EV-activiteitstest, de TF-afhankelijke factor Xa generatie test, en (4) andere biomarkers te beoordelen die mogelijk voorspellend zijn voor VTE bij deze patiënten.

## **Onderzoeksopzet**

De huidige studie is een observationele cohort studie waarin een eenmalige bloedafname zal worden verricht voor de start van de eerste kuur chemotherapie. De follow-up duur zal 6 maanden bedragen na de start van chemotherapie.

## **Inschatting van belasting en risico**

Het risico van deze studie voor patiënten bestaat enkel uit een eenmalige vena punctie. Er zijn geen directe voordelen voor patiënten.

## **Contactpersonen**

## **Publiek**

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1011AZ  
NL

## **Wetenschappelijk**

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1011AZ  
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)**

- Pancreas kanker, bevestigd door histologisch onderzoek of radiologische beeldvorming.
- Ingepland voor een nieuwe lijn chemotherapie.
- 18 jaar of ouder
- Volledig in staat gezondheidsgerelateerde keuzes te maken en schriftelijk informed consent te geven.

### **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen**

## (Exclusiecriteria)

- Patiënten die starten met adjuvante chemotherapie
- Patiënten die starten met neoadjuvante chemotherapie
- Indicatie voor het gebruik van anticoagulantia
- veneuze trombo-embolie in de laatste 3 maanden
- Operatie of chemotherapie in de laatste maand
- De aanwezigheid van een vena cava inferior filter
- Een levensverwachting van minder dan 3 maanden
- Bacteriele of virale infectie in de afgelopen 2 weken, gedefinieerd als koorts en klinische symptomen passend bij een infectie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 28-03-2019

Aantal proefpersonen: 300

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-09-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2020

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-08-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 19867

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

### In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL66531.018.18 |
| OMON     | NL-OMON19867   |