

De rol van de intrinsieke stolling in de ontwikkeling van trombose bij patiënten met kanker.

Gepubliceerd: 24-09-2021 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Het primaire doel van deze studie is om de activatie van de intrinsieke route te vergelijken tussen kankerpatiënten met een acute VTE en die zonder VTE. Secundaire doelen zijn evaluatie en vergelijking van activatie van de intrinsieke route tussen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54025

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CELESTA onderzoek

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

bloedstolsel, kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Intrinsieke stollingscascade, Neoplasma, Veneuze trombose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de factor IXa-antithrombin (FIXa:AT) waarde in het bloed.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

1. Factor XIIa-, factor XIa-, and kallikreïne (PKa)-remmer complexen:

FXIIa-C1inh, FXIIa:AT, FXIa-C1inh, FXIa-AT, FXIa:a1AT, and PKa:C1inh complexen

2. FXIa-afhankelijke trombine generatie test

3. Kankergerelateerde activatoren van de intrinsieke stollingsroute:

NET-formatie markers (myeloperoxidase, nucleosomen, and citrullinated histone H3), cell-free DNA en polyfosfaat extracellulaire vesikels

4. Extrinsieke stollingsactivatie en pathway activation en kankergerelateerde activatoren: FVIIa-AT complexen and TF extracellulaire vesikels.

Zie protocol sectie 5.1.2 voor details.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met kanker hebben een 9 tot 20 keer hoger risico op een veneuze trombo-embolie (VTE) in vergelijking met patiënten zonder kanker. Ondanks adequate anticoagulantia (bijv. met directe orale anticoagulantia [DOACs] en laagmoleculair gewicht heparine [LMWH]), is het risico op een nieuwe VTE of bloeding bij deze patiënten aanzienlijk. Recente onderzoeken die DOAC's vergelijken met LMWH bij kankerpatiënten rapporteren een risico van ongeveer 8%

op een nieuwe VTE in de eerste 6 maanden en een risico van 6% op ernstige bloedingen.

Lange tijd werd gedacht dat de extrinsieke stollingsroute de belangrijkste rol speelde bij de ontwikkeling van VTE in kankerpatiënten. Recente onderzoeken suggereren echter dat de intrinsieke stollingsroute mogelijk ook een belangrijke rol speelt. De extrinsieke route wordt geïnitieerd door het complex van *tissue factor* (TF) en plasmafactor VII/VIIa (TF-FVIIa), dat vervolgens FIX en uiteindelijk FX activeert. De intrinsieke route wordt geïnitieerd door activering van FXII. FXIIa zal vervolgens FIX en FX activeren, via FXIa en kallikreïne (KAL), wat uiteindelijk zal leiden tot het genereren van trombine. Campello et al. vergeleken het stollingsprofiel van 104 patiënten met kanker-geassocieerde VTE en 555 patiënten met VTE niet gerelateerd aan kanker. Factor XI-spiegels bleken hoger te zijn bij patiënten met kanker-geassocieerde VTE ($127 \pm 33\%$ vs. $119 \pm 32\%$, $p = 0,042$), wat duidt op een mogelijke rol van de intrinsieke route bij kanker-gerelateerde VTE. Eerdere kleine case-control studies vonden vergelijkbare bevindingen t.a.v. hogere intrinsieke stollingsactivatie bij kankerpatiënten zonder VTE in vergelijking met gezonde controles. De generaliseerbaarheid van deze onderzoeksresultaten is echter beperkt door het ontbreken van een gestandaardiseerde methode om de intrinsieke stollingsactivatie te beoordelen. Bovendien zijn er momenteel geen gegevens beschikbaar over het verschil in activatie van de intrinsieke stolling tussen kankerpatiënten met en zonder een VTE, waardoor de rol van de intrinsieke route bij de ontwikkeling van een kanker-gerelateerde VTE onzeker blijft. Eerdere studies beschreven mogelijke mechanismen die kunnen leiden tot activering van de intrinsieke route bij kankerpatiënten, waaronder neutrophil extracellular traps (NET's), cell-free DNA (cfDNA) en polyfosfaat extracellulaire vesikels (EV).

DOAC's en LMWH remmen voornamelijk op de gemeenschappelijke stollingsroute (factor Xa en IIa). In de afgelopen jaren zijn er verschillende anticoagulantia ontwikkeld die gericht de intrinsieke stollingsroute remmen. Een open-label fase II-onderzoek bij patiënten die knie-artroplastiek ondergingen, toonde aan dat FXI antisense-oligonucleotide (hepatische FXI-syntheseremmer) 300 mg eenmaal daags effectiever was dan standaardbehandeling enoxaparine (LMWH) eenmaal daags (VTE-risico 4% vs. 30 %) met minder bloedingen (3% vs. 8%). We veronderstellen dat de intrinsieke route een prominente rol speelt bij kanker-geassocieerde VTE, en dat een nieuwe intrinsieke stollingsremmer effectief kan zijn bij kankerpatiënten met een verwaarloosbaar bloedingsrisico. Alvorens dergelijke middelen in deze kwetsbare populatie te gebruiken, is het cruciaal om beter inzicht te krijgen in de onderliggende rol van de intrinsieke route bij de ontwikkeling van VTE bij kankerpatiënten.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de activatie van de intrinsieke route te vergelijken tussen kankerpatiënten met een acute VTE en die zonder VTE.

Secundaire doelen zijn evaluatie en vergelijking van activatie van de intrinsieke route tussen kankerpatiënten met VTE, kankerpatiënten zonder voorgeschiedenis van VTE, niet-kankerpatiënten met VTE, en gezonde individuen, evaluatie van kankergerelateerde activatoren van de intrinsieke route, en evaluatie van activatie van de extrinsieke route in de eerdergenoemde patiëntgroepen.

Onderzoeksopzet

Investigator-initiated, prospectief, multicenter cohort studie.

Inschatting van belasting en risico

Op baseline zal bij alle patiënten bloed worden afgenomen voor de bloedmetingen (in totaal 22 ml). Op dag 30±10 wordt een telefonisch of poliklinisch bezoek ingepland. Alle patiënten worden beoordeeld op symptomen van (recidiverende) VTE, bloedingen en kanker. Een tweede bloedafname zal worden uitgevoerd bij de groepen patiënten die zijn geïncubeerd met een acute VTE (zowel met als zonder kanker; in totaal 22 ml). Er zijn geen risico's of voordelen voor patiënten gezien het observationele karakter van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

Vier groepen patiënten zullen worden geïncludeerd:

1. Patiënten met actieve kanker en een acute veneuze trombose waarvoor antistolling zal worden gestart.
2. Patiënten met actieve kanker en geen verdenking op een VTE of VTE in de voorgeschiedenis
3. Patiënten met een acute VTE waarvoor antistolling zal worden gestart, zonder kanker of antikankerbehandeling in de voorgeschiedenis.
4. Gezonde vrijwilligers
 - Geen kanker of antikankerbehandeling in de afgelopen 5 jaar
 - Geen VTE in de voorgeschiedenis
 - Geen ziekenhuisopnames in de afgelopen 6 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Arteriële trombose (ischemisch herseninfarct, myocard infarct, perifeer arteriële trombose) in de afgelopen zeg maanden
- Lopende behandeling met antistolling of trombocytenaggregatieremmers
- Mechanische hartkleppen
- Centraal veneuze katheters in de 4 weken voor inclusie, of geplande katheter plaatsing.
- Een of meer van de volgende risico factoren voor VTE:
 - Bekende aangeboren of verworven hemofilie
 - Virale of bacteriële infectie t.t.v. inclusie
 - Operatie, trauma of fractuur van het been in de afgelopen 4 weken
 - Bekende huidige zwangerschap
 - Lopende therapie met oestrogenen
- Onvermogen tot bloedafname op baseline
- Onvermogen of weigering om schriftelijk toestemming te geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 06-10-2022

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-09-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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

CCMO

ID

NL78061.018.21