

Mont Blanc: waar rood en wit samenkomen: Het effect van hoogte op trombine generatie

Gepubliceerd: 17-04-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Primaire doelstelling: het effect van hypoxie op bloedstolling onderzoeken met verschillende technieken, waaronder de hele gevoelige trombine generatie assay in volbloed en plasma. Secundaire doelstelling: het effect van fysieke activiteit te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38743

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De Mont Blanc studie

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

bloedstolling / stollingsstoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Synapse bv, Synapse bv (30.000€); Diagnostica Stago (30.000); Beverzwerfspor (60.000)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hypoxie, stolling, trombine generatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- TG in volbloed (peak height, ETP, lagtime, time-to-peak, velocity index)
- TG in plasma (peak height, ETP, lagtime, time-to-peak, velocity index)
- Rotem (MCF, CFT, CT, alpha-angle, ML met de intem, extem, fibtem and aptem)
- Routine stollingstesten (APTT, PT, INR, plaatjescount, hematocriet, fibrinolyse assay, dRVVT-X)
- Metingen van andere stollingsfactoren (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, proteïne S and C, ADAMTS-13)

Secundaire uitkomstmaten

Bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur, ECG, zuurstofgehalte in het bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Trombine generatie (TG) wordt steeds meer en meer gebruikt als een diagnostische test in het onderzoeksveld naar trombose en hemostase. Vele groepen hebben al aangetoond dat de TG gevoeliger is in het detecteren van hypo- en hypercoagulatie stoornissen, vergeleken met de routine stollingstesten die in het ziekenhuis uitgevoerd worden (vb aPTT en PT). In plasma wordt de TG gemeten met de Calibrated Automated Thrombogram assay (CAT) assay ontwikkeld door Prof. Dr. Hemker en collega's. Deze methode is geschikt voor plaatjes rijk en arm plasma. Maar, als deze assay met volbloed gedaan wordt, dan leidt dit tot hoog verstoorte signalen door de quenching van de fluorescentie door hemoglobine en de sedimentatie, clustering en retractie van de rode bloed cellen wanneer het stolsel gevormd wordt. Bij Synapse b.v. hebben we deze problemen opgelost door bloed in een poreuze matrix te pipetteren, waarbij de rode bloed cellen gevangen worden, en door een ander substraat te gebruiken die niet gequenched wordt door hemoglobine. Deze methode maakt ook

gebruik van een 96-wells plaat zoals de originele CAT methode. Uit de technische validatie van de methode is gebleken dat deze assay precies genoeg is om TG te meten in bloed en daarbij de contributie van andere bloedcellen (vb plaatjes, leukocyten, rode bloed cellen) te bestuderen. We hebben ook een transporteerbare point-of-care (POC) apparaat ontwikkeld dat TG kan meten in een druppeltje bloed. Het gebruik van volbloed is meer fysiologisch en beter dus dan de huidige testen die met plasma uitgevoerd worden. Daarenboven is er ook het voordeel dat er geen centrifugatiestap nodig is. Er zijn al verschillende studies uitgevoerd die gekeken hebben naar het effect van hypoxie door hoogte op de stolling. Contrasterende resultaten zijn gevonden, maar de meeste studies hebben een protrombotisch effect op de stolling aangetoond. Twee grote fouten zijn gemaakt geweest in deze studies. Ten eerste, door de hoogte is er een verandering in de barometrische druk en heeft dit een effect op de bloedafname, waardoor er minder bloed in de tubes gaat ook al blijft de antistollingconcentratie dezelfde. Met andere woorden, de ratio bloed:antistolling is niet meer correct en induceert het een anti-coagulant effect. Ten tweede, fysieke activiteit vb door de berg te beklimmen of wandelen op hoogte, zal resulteren in een verhoogde Von Willebrand Factor en daarbij ook FVIII verhogen. Dit zal een inspannings-gerelateerde toename in de stolling teweeg brengen dat niet gerelateerd is aan de hoogte. Beide fouten hebben de studies beïnvloed die tot nu toe zijn uitgevoerd. Wij hebben een studie opgezet waarbij wij het effect van inspanningseffect op stolling hebben geïsoleerd en wij maken gebruik van een POC apparaat die capillair bloed gebruikt zonder gebruik te maken van een venapunctie. In feite, dit zal de eerste *propere* studie zijn die het effect van hoogte op de stolling zal onderzoeken. Onze primaire doelstelling is het effect van hypoxie door hoogte te bestuderen op de stolling en de verschillende stollingsparameters.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: het effect van hypoxie op bloedstolling onderzoeken met verschillende technieken, waaronder de hele gevoelige trombine generatie assay in volbloed en plasma.

Secundaire doelstelling: het effect van fysieke activiteit te bestuderen tijdens hypoxie op de stollingsparameters tussen twee groepen: de fysieke inactieve "kabelteam", die de Mont Blanc met de kabelbaan gaan beklimmen, en de fysieke actieve "klimgroep", die de Mont Blanc op zullen wandelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een vergelijkende case-control studie waarin we het effect van zuurstofdeprivatie op stolling willen nagaan. Voor deze studie zullen naar het Mont Blanc gebied reizen waar er twee groepen zullen gevormd worden. Een groep bestaande uit 15 gezonde vrijwilligers zal de Mont Blanc opwandelen, een andere groep van 15 gezonde vrijwilligers zal de kabelbaan gebruiken. Bloed zal om de dag afgenomen worden door ervaren onderzoekers op verschillende hoogte

(zee-niveau, ca. 1000m, ca. 2000m, ca. 3000m en ca. 4000m) via een venapunctie. Bloed zal ook vijfmaal worden afgenomen via een vingerprik (twee keer 15µl, dus 150µl in totaal). De duur van de studie is in het Mont Blanc gebied zelf is 11 dagen. In elke groep zullen minstens 3 ervaren dokters meelopen. Alle medische apparatuur zal via helicopters geleverd worden aan de hutjes. Tijdens de 11-dagen durende reis zal een heliporter de hele tijd stand-by staan voor eventuele behoeften.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Door het klimmen zal er minder zuurstof in de lucht hangen, dus zullen de vrijwilligers hypoxie ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Ernstige maatregelen zijn genomen om eender welke klachten/ongemak te vermijden. Ervaren bergbeklimmers (met E. Bekker als leider) zijn gehuurd om beide groepen te begeleiden naar de gebieden. In geval van symptomen die kunnen wijzen op acute berg ziekte of andere ongemakken, zal de vrijwilliger onmiddellijk uit de studie gehaald worden en met een heliporter naar de basiskamp gebracht worden (Finhaut, Zwitserland). Daar zal hij/zij de nodige zorgen krijgen en teruggebracht worden naar Nederland. Alle bijwerkingen zullen geregistreerd worden. Beide groepen zullen begeleid worden door minstens twee ervaren dokters (cardioloog, hematoloog, anesthesioloog).

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Oxfordlaan 70
Maastricht 6229EV
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Oxfordlaan 70
Maastricht 6229EV
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)

- * Gezonde donoren (zonder co-morbiditeiten of zichtbare signalen van ziekten en die geen medicatie innemen die een invloed heeft op de stolling) en die in Nederland wonen, die naar het Mont Blanc gebied willen reizen voor 11 dagen en vijf keer 18ml bloed willen doneren tijdens deze reis.
- * Alle gezonde donoren zullen een fysieke check-up ondergaan in april door een geautoriseerde arts. Tijdens deze check-up zal er een ECG worden afgenomen voor en na inspanning (fietsen) en wordt er naar de bloeddruk, hartslag en zuurstofgehalte in het bloed gekeken.
- * Tussen de 18 en de 50 jaar oud. We nemen 50 jaar als maximum leeftijd om enige andere co-morbiditeiten te voorkomen die een invloed op de stolling kunnen hebben (zoals diabetes, atherosclerose, perifere arteriele ziekte, ...).
- * Ook al wordt er enkel door de sneeuw gewandeld, een inclusiecriteria voor deze studie is enige bergervaring met minstens een C1 niveau (zie website NKBV).
- * Ethniciteit zal niet geïnccludeerd worden als een inclusie of exclusie criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Proefpersonen die medicatie innemen die de stolling verstoort.
- * Proefpersonen met een cardiovasculaire ziekte of andere ernstige medische problemen.
- * Proefpersonen met een verminderde mobiliteit (die niet bekwaam zijn om te wandelen of dat niet op een normale manier kunnen doen zonder er last van te hebben).
- * Proefpersonen jonger als 18 jaar.
- * Proefpersonen die aan de fysieke check-up niet voldaan hebben.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-06-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2013
Soort:	Eerste indiening
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
CCMO	NL43244.068.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	10-11-2013
Totaal aantal deelnemers:	30

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries