

De in vitro coagulatie dynamiek van conformatie veranderingen in ADAMTS13

Gepubliceerd: 29-09-2020 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

De doelen van de studie zijn: 1. De rol van ADAMTS13 conformatie op hyperfibrinolyse onderzoeken in in vitro coagulatie testen 2. De rol van plasmine op ADAMTS13 conformatie onderzoeken 3. De rol van ADAMTS13 conformatie op in vitro coagulatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50123

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CODA-13

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

acute traumatische coagulopathie, Trauma geïnduceerde stollingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Intensive Care/Anesthesiologie beurzen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloeding, Coagulatie, Experimenteel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksuitkomst is of een open conformatie ADAMTS13 geassocieerd is met hyperfibrinogenolyse bepaald met ROTEM, coagulatie eiwitten en/of andere volbloed/plasmatische coagulatie testen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten zullen factoren zijn die bijdragen aan de open conformatie ADAMTS13 en de effecten van ADAMTS13 en hyperfibrinogenolyse op coagulatie componenten zoals bloedplaatjes.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ernstig gewonde patiënten, die betrokken zijn geweest bij een trauma, presenteren zich in 40% van de gevallen met een coagulatiesstoornis. Deze stoornis is nog steeds slecht begrepen, maar bestaat uit een combinatie van dysfunctionele bloedplaatjes, coagulatiefactor consumptie en versnelde stolselafbraak genaamd hyperfibrino(geno)lyse. Deze hyperfibrino(geno)lyse wordt voornamelijk veroorzaakt door te veel plasmin (knipenzym van fibrine/fibrinogeen), of door een te laag aantal van eiwitten die de conversie van plasminogeen in plasmin blokkeren. Normaal gesproken gedurende de stolling heb je geactiveerde bloedplaatjes, von Willebrand Factor, en fibrinogeen nodig voor eerste stolselvorming. Von willebrand factor wordt normaal gereguleerd door een enzym genaamd ADAMTS13. Dit enzym knipt multimerisatie van VWF. Data uit onze onderzoeksgroep suggereert dat in trauma bij bepaalde patienten de conformatie van ADAMTS13 van gesloten naar constant open is. Deze open conformatie van ADAMTS13 is lineair gecorreleerd aan de activiteit van ADAMTS13. Deze patienten hebben ook hyperfibrinolytisch profiel in coagulatie testen. Om dit beter te begrijpen willen we condities in het lab nabootsen om zo achter het mechanisme van deze open conformatie ADAMTS13 te komen. Onze hypothese is dat plasmin, een bepaald sluitingsdomein van ADAMTS13

(CUB1-2), van het enzym afknipt waardoor alleen maar in open conformatie voorkomt bij deze patiënten. Daarnaast denken we dat open conformatie ADAMTS13 invloed heeft op stollingseiwitten en dynamische stollingstesten, namelijk dat deze meer richting de hyperfibrinolytische kant gaan.

Doel van het onderzoek

De doelen van de studie zijn:

1. De rol van ADAMTS13 conformatie op hyperfibrino(geno)lyse onderzoeken in in vitro coagulatie testen
2. De rol van plasmine op ADAMTS13 conformatie onderzoeken
3. De rol van ADAMTS13 conformatie op in vitro coagulatie flow modellen testen, ofwel met ofwel zonder endotheliale cellen.

Onderzoeksopzet

Type studie: gezonde vrijwilligers studie

Bloedafname van 24 gezonde vrijwilligers (leeftijd 18-35) zal worden gebruikt voor in vitro coagulatie testen. Vrijwilligers zullen worden geselecteerd of zij kunnen deelnemen aan de studie. De screening bestaat uit het uitvragen van een medische voorgeschiedenis en medicatie gebruik. Een gekwalificeerd en gecertificeerd onderzoeker zal de bloedafname doen. Bloed zal na afname in verschillende condities worden geïncubeerd.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen voordeel van deelname aan dit onderzoek. De risico's worden erg laag geschat, omdat de hoeveelheid van bloedafname (30ml) makkelijk getolereerd kan worden. Vena puncties hebben milde bijwerkingen, zoals blauwe plekken. Verder zullen vrijwilligers worden gevraagd naar hun medische voorgeschiedenis en medicatie gebruik. Al met al is de belasting op de vrijwilligers minimaal. Met de verkregen resultaten hebben we een beter inzicht in de stollingsafwijkingen bij trauma en kunnen nieuwe therapieën worden ontwikkeld om deze stollingsafwijking tegen te gaan.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105AZ

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105AZ

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 mannelijke vrijwilligers (leeftijd 18-35 jaar)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Deelname aan een wetenschappelijke interventie studie in de laatste 3 maanden
- Geen informed consent gegeven
- Stollingsstoornis in voorgeschiedenis
- Gebruik van voorgeschreven medicatie
- Gebruik van anticoagulantia inclusief aspirine
- Leverfunctiestoornis in voorgeschiedenis
- Chronische overdraagbare aandoening in voorgeschiedenis
- Misbruik van alcohol, roken of drugs
- Gebruik van alcohol en/of drugs in de afgelopen 24 uur

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-02-2021

Aantal proefpersonen: 24

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2020

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

NL74188.018.20