

Doppler aanpassingen in the intra uterien groeivertraagde foetus

Gepubliceerd: 31-05-2021 Laatst bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire uitkomstmaat: beoordelen van de hemodynamiek na toediening van corticosteroiden bij de groeivertraagde foetus in vergelijking met de hemodynamiek van de niet groeivertraagde foetus, welke corticosteroiden om een andere medische reden krijgt...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Foetale complicaties
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43435

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DOMINO

Aandoening

- Foetale complicaties

Synoniemen aandoening

groeibeperking, hartfunctie

Betreft onderzoek met

Foetus in baarmoeder

Ondersteuning

Primaire sponsor: Obstetrie & Gynaecologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiale aanpassingen, Corticosteroiden, Doppler evaluatie, Foetale

groeivertraging (IUGR)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vastleggen van veranderingen in de foetale hemodynamiek voor en na toediening van antenatale corticosteroiden in de groeivertraagde foetus in vergelijking met de niet groeivertraagde foetus. Veranderingen in de hemodynamiek zullen d.m.v. echocardiografische bepalingen en Doppler profielen worden vastgelegd.

Secundaire uitkomstmaten

Veranderingen in methylatie op het HSD11B2 gen onderzoeken na toediening van corticosteroiden in de groeivertraagde foetus in vergelijking met de normaal ontwikkelde foetus, welke om andere medische indicatie corticosteroiden wordt toegediend.

Methylatie analyse wordt uitgevoerd door pyrosequencing, welke door middel van computer analyse als een percentage worden weergegeven.

Immunologische parameters zullen worden geanalyseerd d.m.v. flowcytometry, rtPCR analyse van het RNA en immunohistologische kleuringen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De foetale hart is het centrale orgaan in de foetale adaptieve reactie op placenta-insufficiëntie in utero. Foetale groeivertraging (IUGR) is geassocieerd met verscheidene cardiovasculaire veranderingen met preload, afterload, ventriculaire compliance en myocardiale contractiliteit en het is bekend dat de groei vertraagde foetus hartminuutvolume herverdeeld van de rechter naar de linker ventrikel - de zogenaamde "links dominantie" van de groeivertraagde foetus. Deze functionele en morfologische veranderingen ("Cardiac Remodeling") kan worden beoordeeld met behulp van echocardiografische

parameters. Verschillende studies laten een verandering van deze parameters in de groeivertraagde foetus zien. Ondanks deze resultaten, is er naar ons beste weten geen onderzoek gepubliceerd over de verandering van de foetale echocardiografische parameters na corticosteroiden in deze foetussen. Steroiden moeten de placenta passeren om de foetus te bereiken. De placenta regelt de hoge cortisol spiegels in de foetus. Meerdere genen zijn betrokken bij foetale groei en kunnen worden beïnvloed door corticosteroiden. De HSD11B2 gen bijvoorbeeld codeert voor het 11-^{*} hydroxysteroiddehydrogenase Type 2 enzym. Dit enzym zet in de placenta actief cortisol om in inactieve cortison. Het is een regulerend mechanisme om hoge intra-uteriene cortisol spiegels te voorkomen. DNA methylatie is een epigenetische verandering van het DNA; een methylgroep is gekoppeld met een cytosine molecuul gevolgd door een molecuul guanine. DNA methylatie heeft mogelijk effect op de transcriptie van genen en cellulaire functie. DNA methylatie is het best bestudeerde epigenetische proces met betrekking tot zwangerschapsuitkomsten en de foetale programmering. In een recente studie, is methylering van het HSD11B2 gen gerelateerd aan een lager geboortegewicht en beïnvloed de neurologische uitkomst. In een ander recent onderzoek, is methylatie van de HSD11B2 gen gerelateerd aan de sociaal economische status. Methylering van de HSD11B2 gen en andere genen kunnen invloed hebben op de mate waarin de hemodynamische parameters in de groeivertraagde foetus na corticosteroiden toediening veranderen.

Indien methylering van de HSD11B2 gen resulteert in hemodynamische veranderingen in de groeivertraagde foetus, zal methylering hoogstwaarschijnlijk ook invloed hebben op het foetale immuunsysteem. Hogere spiegels van cortisol kan foetale immuunactivatie en inflammatie veroorzaken. Deze activering van het immuunsysteem van een kwetsbaar en ontwikkelend foetaal immuunsysteem kan bijvoorbeeld leiden tot een allergische constitutie.

Naast het effect van steroiden op het foetale immuunsysteem is redelijkerwijs ook effect op het maternale immuunsysteem te verwachten. Omdat het maternale immuunsysteem reeds door de zwangerschap wordt uitgedaagd, namelijk door tolerantie van de semi-allogene foetus, zullen steroiden waarschijnlijk ook het maternale immuunsysteem beïnvloeden.

Onze hypothese is dat foetale hemodynamische parameters in de groeivertraagde foetus na corticosteroiden toediening veranderen, en dit proces wordt beïnvloed door methylering van de HSD11B2 gen in de placenta.

We veronderstellen verder dat de mate van methylering van de HSD11B2 gen het effect van maternale steroïde toediening op de foetale immuunreacties beïnvloed.

Doel van het onderzoek

Primaire uitkomstmaat: beoordelen van de hemodynamiek na toediening van corticosteroiden bij de groeivertraagde foetus in vergelijking met de hemodynamiek van de niet groeivertraagde foetus, welke corticosteroiden om een andere medische reden krijgt toegediend.

Secundaire uitkomstmaat: Beoordeling van het methylatie effect op het HSD11B2 gen en andere genen in relatie tot veranderingen in de hemodynamiek bij de groeivertraagde foetus in vergelijking tot niet groeivertraagde foetus na toediening van corticosteroiden.

Onderzoeken van methylatie effecten op het HSD11B2 gen in relatie tot foetale immuun karakteristieken.

Onderzoeken van de intra- en interobserver variatie in de "myocardial performance index (MPI)" met de Voluson E8 (GE Medical Systems, Zipf, Austria).

Onderzoeksopzet

Prospectieve cohort studie

Inschatting van belasting en risico

Patienten zijn reeds opgenomen op de afdeling Verloskunde i.v.m. foetale groeivertraging of andere medische redenen om corticosteroiden toe te dienen. Echoscopisch onderzoek is verdeeld over 4 sessies van 30 minuten. Echoscopisch onderzoek is zonder risico voor de zwangere patiente en haar foetus. Er zullen geen invasieve procedures plaatsvinden.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

-Eenling graviditeit tussen 24 en 34 weken amenorroeduur, gediagnosticeerd met IUGR (AC * 10e percentiel of afname van de foetale groei met * 40 percentielen) welke antenataal corticosteroiden (Betamethason 12 mg i.m., 2x dosis met interval van 24 uur) op medische indicatie toegediend krijgen.

-Eenling graviditeit met normale foetale groei (geschat gewicht boven de 10e percentiel, foetale buikomtrek boven 10e percentiel, normale doppler profielen), welke antenataal corticosteroiden toegediend krijgen op medische indicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Wilsonbekwame zwangeren
Leeftijd onder 18 jaar
Nederlandse taal niet machtig
Meerling zwangerschappen
Congenitale afwijkingen
Afwijkend karyotype

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Echo onderzoek
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	31-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

NL55700.042.16