

Tweeling Longitudinale studie van foetale discordantie

Gepubliceerd: 09-01-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het hoofddoel is om de biologische processen te identificeren die het langetermijnsrisico op HVZ en NDI beïnvloeden als ze epigenetisch verstoord raken tijdens de foetale ontwikkeling door (1) een longitudinaal cohort MC-tweelingen te initiëren, (2)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Myocardaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52625

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TwinLife

Aandoening

- Myocardaandoeningen
- Foetale complicaties
- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Selectieve intrauterine groeirestrictie; prenatale groeiachterstand.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Dutch Heart Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epigenomica, Gezondheid, monozygote, Tweelingen, Zwangerschapscomplicaties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Verandering in percentage DNA-methylatie van MSC's bij geboorte binnen MC tweelingparen in relatie tot maten voor intra-uteriene discordantie: percentage geboortewichtverschil en percentage placenta-deling verschil. 2.

Intra-tweelingpaar verschillen bij de follow-up in de kindertijd (2, 5, 8 jaar) met betrekking tot het risico van HVZ en NDI, dat verklaard kan worden door de DNA-methylatieverschillen bij de geboorte. Cardiovasculaire bepalingen bij follow-up: hartbelasting gereflecteerd door linkerventrikelmassa, vasculaire stijfheid gereflecteerd door aorta-pulsgolfsnelheid (aPWV) en hermodellering van de arteriële wand (intima-mediadikte van de carotis (cIMT).)

Onderzoeksparementers van neurologische ontwikkeling: cognitieve, taal- en motorische ontwikkelingsscores.

Secundaire uitkomstmaten

Prenataal

Intra-tweelingpaar verschillen in foetale groei en cardiovasculaire parameters (echografie scant om de 2 weken)

- Hoofd- en buikometrek, femurlengte
- Hartmetingen: Tricuspid / mitrale regurgitatie, cardiothoracale ratio, subjectieve beoordeling van (bi) ventriculaire hypertrofie
- Pulsed wave Doppler-metingen: ductus venosus (DV), navelstrengader (VU),

navelstrengslagader (AU), midden cerebrale slagader (ACM), tricuspidalklep (TV), mitralisklep (MV), aortaklep (AoV) en long klep (PV)

- Myocardiale perfusie beeldvorming (MPI) • Speckle tracking strain-analyse van de linker en rechter ventrikel
- Color Tissue Doppler Imaging (cTDI) van het myocardium

Geboorte

- Functionele maten voor epigenetische verschillen in MSC's: Genexpressie (genspecifiek (qPCR) en whole-transcriptome (RNA-seq),. Cellulair metabolisme (bijvoorbeeld met behulp van Seahorse Biosciences XF96 Analyzer).
- Gestational age bij geboorte
- Geslacht
- Apgar-score op 1, 5 en 10 minuten
- Geboortevolgorde van een tweeling
- Status van de tweeling: donor versus ontvanger bij TTS of TAPS; groeibeperkte tweling vs co-twin bij SIUGR
- Verschillen in hersenrijping, myelinisatie, algemene score van hersenafwijkingen en specifieke soorten hersenletsels (met behulp van de Kidokoro-score), corticale dikte en vouwing en kwantitatieve metingen van hersenconnectiviteit, en volumetrische groei van de hersenen
- Placenta-cortisol en hoofdhaar-cortisol als maat voor stress
- Neonatale sterfte: tot 28 dagen van het leven
- Neonatale morbiditeit inclusief • Respiratory distress syndrome
- Bewezen vroeggeboren neonatale sepsis • Retinopathie van prematuriteit

- Necrotiserende enterocolitis
- Patent ductus arteriosus
- Ernstig hersenletsel, waaronder ten minste een van de volgende
- intraventriculaire bloeding> = graad 3
- cystische periventriculaire leukomalacie> = graad 2
- ventriculaire dilatatie> p97
- porencefale of parenchymale cysten
- ernstige cerebrale laesies geassocieerd met ongunstige neurologische uitkomst

[12]

Follow-up

- Intra-paar epigenetische verschillen in perifere weefsels op 2, 5, 8 jaar
- Dynamische DNA-methyleringsveranderingen zoals gemeten in het DNA van de buccale uitstrijk.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Levenslange gezondheid wordt deels nog voor de geboorte bepaald. Een ongunstige intra-uteriene omgeving kan persistente epigenetische veranderingen veroorzaken waarvan wordt gedacht dat ze op de lange termijn gezondheidseffecten veroorzaken. Er is een dringende behoefte aan humane studies die de epigenetische veranderingen kunnen identificeren die ten grondslag liggen aan de invloed van intra-uteriene tegenspoed op ziekte, in het bijzonder hart- en vaatziekten (CVD) en neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDI). Deze studie zal zich richten op identieke tweelingparen die een enkele placenta deelden, monochoriale (MC) tweelingen. Elk jaar worden meer dan 600 MC-tweelingen geboren in Nederland en zij hebben een hoog risico om te maken te krijgen met ongunstige intra-uteriene omstandigheden. In eenderde van de paren heeft een foetus aanzienlijk minder toegang tot voedingsstoffen en hulpbronnen tijdens de zwangerschap dan de co-twin, omstandigheden waarvan bekend is dat ze verband houden met verhoogd cardiovasculair risico en verminderde neurologische

ontwikkeling op volwassen leeftijd. Dus hoewel zij genetische identiek zijn, bestaan er grote verschillen in intra-uteriene blootstelling binnen tweelingparen. Dit levert een uniek natuurlijk experiment op dat het mogelijk maakt onderliggende epigenetische mechanismen te ontrafelen. In plaats van veelal gebruikte bloedmonsters, zal deze studie veranderingen in de epigenetische regulatie in mesenchymale stromale cellen (MSC's) onderzoeken, die een betere maat zijn voor de weefsels betrokken bij CVD en NDI. Het is bekend dat deze multipotente cellen metabole veranderingen vertonen bij pasgeborenen die zijn blootgesteld aan een ongunstige intra-uteriene omgeving en kunnen worden gedifferentieerd naar andere celtypen. De hypothese is dat MC-tweelingen die discordant zijn voor hun prenatale omgeving, een verschillend epigenetische profiel vertonen in MSC's. Dit profiel draagt bij aan de cellulaire metabole veranderingen en is geassocieerd met toekomstige cardiovasculaire en neurologische uitkomsten in de kinderjaren en daarna. Onze studie voorziet niet alleen in een klinische behoefte om de hoog-risicogroep van MC-tweelingen betere zorg te kunnen bieden, maar zal ook inzicht geven in potentiële preventiestrategieën gericht op de vroege levensfase in de algemene bevolking.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel is om de biologische processen te identificeren die het langetermijnrisico op HVZ en NDI beïnvloeden als ze epigenetisch verstoord raken tijdens de foetale ontwikkeling door (1) een longitudinaal cohort MC-tweelingen te initiëren, (2) epigenetische veranderingen te definiëren die worden veroorzaakt door een ongunstige intra-uteriene omgeving door het vergelijken van genoom-brede DNA-methylatie van MC-tweelingen in MSC's en (3) het evalueren van de rol van deze epigenetische veranderingen in het mediëren van de effecten van intra-uteriene factoren op cardiovasculaire en neurologische risicofactoren bij de geboorte en op de leeftijd van 2, 5 en 8 jaar.

Onderzoeksopzet

Een longitudinale, observationele studie.

Inschatting van belasting en risico

MC-tweelingen lopen een hoog risico op ongunstige prenatale aandoeningen. De focus van eerder onderzoek ligt op de acute complicaties tijdens de zwangerschap. In deze nieuwe studie zullen we ons concentreren op de postnatale periode als een eerste en essentiële stap om de langetermijengevolgen van gecompliceerde MC-zwangerschappen op gezondheid te begrijpen. Het LUMC is het nationale verwijscentrum voor het management, de behandeling en de follow-up van gecompliceerde MC-tweelingzwangerschappen en heeft daarom ruime ervaring in het uitvoeren van (klinische) handelingen bij MC-tweelingen en hun ouders met

minimale belasting en risico. De meeste handelingen maken deel uit van standaard klinische zorg voor specifieke subgroepen van MC-tweelingen en kennen geen risico. In deze studie zullen we deze handelingen toepassen op de hele populatie van MC-tweelingen geboren in het LUMC.

Antenataal, is een mogelijk last voor de zwangere moeder de verlengde onderzoekstijd tijdens de routine-echografie (~ 10 minuten) nodig voor de extra hartmetingen. Bij de geboorte is placenta, navelstreng en navelstrengbloed eenvoudig te verzamelen zonder risico voor de moeder of pasgeborenen.

Postnataal (tussen dag 0-3) zijn craniale en cardiale echografie en, op 2, 5 en 8 jaar, een neurologische evaluatie al standaardbehandeling voor alle MC-tweelingen met Twin-Twin Transfusion Syndrome (TTS), Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS), vroeggeboorte (zwangerschapsduur bij geboorte <30 weken of geboortegewicht <1000 gram), ernstige groeirestrictie (geboortegewicht tweelingen beoordeeld als onderdeel van de standaardzorg op onze polikliniek).

Na informed consent van beide ouders, zal een groep van tweelingen zonder deze ernstige complicaties (N ~ 35) worden beoordeeld (van prenatale tot geboorte tot follow-up op 2, 5 en 8 jaar), specifiek voor het doel van deze studie. Deze beoordelingen houden geen enkel risico in en de belasting is minimaal.

Neurodevelopmental assessment op 2, 5 en 8 jaar wordt over het algemeen als prettig ervaren voor kinderen. Postnataal en bij de follow-up worden een wanguitstrijkje met een wattenstaafje en een paar hoofdhuidharen afgenomen, wat zonder risico is. Naast routine craniale echografie in de eerste postnatale week, zullen de tweelingen beeldvorming van de hersenen krijgen, bestaande uit een craniale echografie en MRI-onderzoek rond de á terme leeftijd. Craniële echografie is een veilige en niet-belastende procedure aan het bed. MRI wordt ook beschouwd als een laag-risico en minimaal invasieve procedure (CCMO) en wij zullen het standaard protocol voor neonatale MRI-onderzoeken in het LUMC volgen. Voor de extreem prematuur geboren (<28 weken), pasgeborenen met TAPS, TTTS en pasgeborenen met hersenletsel dat al is gedetecteerd op routine craniale echografie, maakt de MRI-scan rond de á terme leeftijd deel uit van de standaard klinische zorg en deze pasgeborenen zullen een licht oraal sedativum (chloraalhydraat) krijgen volgens onze huidige NICU-richtlijn om een optimale diagnostische scankwaliteit te bereiken. We zullen alle andere zuigelingen, waar een MRI-scan geen deel uitmaakt van de standaard klinische zorg, scannen tijdens de natuurlijke slaap met behulp van de "voed en wikkel" methode.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Eindhovenweg 20

Leiden 2333ZC

NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Eindhovenweg 20

Leiden 2333ZC

NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Pasgeborenen

Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Monochoriale tweelingzwangerschap.
- Ouders ≥ 18 jaar en in staat tot consent.
- Geschreven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- genetische afwijkingen
- Majeure anatomische afwijkingen.
- Drieling (en meer) zwangerschap.
- TRAP (Twin reversed arterial perfusion)
- Pre- of peri-natale sterfte van een of beide tweelingen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 25-01-2019

Aantal proefpersonen: 400

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-08-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL67331.058.18