

Verschillen in echoparameters gemeten in het eerste trimester tussen zwangerschappen gecompliceerd door uteroplacentaire insufficiëntie en ongecompliceerde zwangerschappen: een observationele studie.

Gepubliceerd: 18-10-2021 Laatste bijgewerkt: 19-10-2024

Primair doel: Onderzoeken of er bij het GUO bij 13 weken zwangerschap al verschillen zijn in DV flow tussen de populatie waarbij de zwangerschap uiteindelijk wordt gecompliceerd door UPI en de populatie waarbij de zwangerschap niet wordt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Placenta-, amnion- en holteafwijkingen (excl. bloedingen)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51959

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Echo in het eerste trimester en uteroplacentaire insufficiëntie.

Aandoening

- Placenta-, amnion- en holteafwijkingen (excl. bloedingen)

Synoniemen aandoening

slecht functionerende moederkoek., Uteroplacentaire insufficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Echografie, Uteroplacentaire insufficiëntie., Zwangerschap

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in DV flow gemeten bij het GUO bij 13 weken tussen de populatie waarbij de zwangerschap uiteindelijk wordt gecompliceerd door UPI en de populatie waarbij de zwangerschap niet wordt gecompliceerd door UPI.

Secundaire uitkomstmaten

(1) Verschil in uteroplacentale Doppler parameters gemeten bij het GUO bij 13 weken tussen de populatie waarbij de zwangerschap uiteindelijk wordt gecompliceerd door UPI en de populatie waarbij de zwangerschap niet wordt gecompliceerd door UPI.

(2) Exploratieve biomarkeranalyses in bloedmonsters verzameld bij 13 en 32 weken tussen de populatie waarbij de zwangerschap uiteindelijk wordt gecompliceerd door UPI en de populatie waarbij de zwangerschap niet wordt gecompliceerd door UPI.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Preeclampsie (PE) en foetale groeivertraging (EN: fetal growth restriction, FGR) hebben een gemeenschappelijke pathofysiologie; uteroplacentaire insufficiëntie (UPI). Deze zwangerschapscomplicaties vormen een groot probleem

in de zorg voor zwangeren en zijn de voornaamste oorzaak van perinatale morbiditeit en mortaliteit.(1) Een causale behandeling voor UPI en de gevolgen ervan (PE en FGR) is er niet, behalve adequate monitoring van de foetus en het tijdig inleiden van de bevalling.

Onze onderzoeksgroep heeft in retrospectief onderzoek (data nog niet gepubliceerd) aangetoond dat de pulsatiliteitsindex (maat voor weerstand) in de ductus venosus* (DV) in het eerste trimester verhoogd is in foetussen waarbij later in de zwangerschap FGR werd vastgesteld. Bij de klinische presentatie van aandoeningen veroorzaakt door UPI, zijn ook Doppler parameters van uteroplacentale parameters afwijkend (o.a. hoge weerstand in de a. umbilicalis en aa. uterinae). Het is onbekend of deze veranderingen ook al zichtbaar zijn in het eerste trimester van de zwangerschap (die later gecompliceerd wordt door UPI).

Prospectief onderzoek naar DV in het eerste trimester tussen zwangerschappen gecompliceerd door UPI en zwangerschappen niet gecompliceerd door UPI is nodig om onze waarnemingen van retrospectief onderzoek te bevestigen. Secundair kan worden onderzocht of uteroplacentale Doppler parameters al verschillen in het eerste trimester tussen deze populaties. Mogelijk kan zo het risico op UPI in het eerste trimester op basis van Doppler parameters worden ingeschat. Dat is met name interessant voor de groep zwangeren met FGR die manifesteert ≥ 32 weken zwangerschap (de zogenoemde late-onset FGR), gezien de nauwkeurigheid van het stellen van deze diagnose slecht is.

Zodra UPI zich klinisch manifesteert zijn er ook veranderingen in maternale serum biomarkers.(2) Er zijn studies die de waarde van bekende biomarkers - PlGF en soluble fms-like tyrosine kinase-1 - in een eerste trimester screeningsstrategie voor FGR (als gevolg van UPI) hebben onderzocht. Deze biomarkers verbeteren de detectiegraad van UPI substantieel.(3) Het is echter nog niet onderzocht in hoeverre deze biomarkers - en nieuw ontdekte UPI gerelateerde biomarkers die waardevol lijken te zijn - bijdragen aan de nauwkeurigheid van een screeningsstrategie voor UPI in het eerste trimester gebaseerd op DV flow en mogelijk uteroplacentale Doppler parameters. Het doel van deze studie is om te onderzoeken of er bij het geavanceerd ultrageluidsonderzoek (GUO)** bij 13 weken zwangerschap al verschillen zijn in DV flow en mogelijk uteroplacentale Doppler parameters tussen de populatie waarbij de zwangerschap uiteindelijk wordt gecompliceerd door UPI en de populatie waarbij de zwangerschap niet wordt gecompliceerd door UPI***. Aanvullend zal exploratief worden onderzocht of er verschillen zijn in biomarkergehalten van reeds bekende en nieuw ontdekte UPI gerelateerde biomarkers in 13-weeken bloedmonsters tussen deze 2 populaties en in hoeverre inclusie van biomarkers bijdraagt aan een betere inschatting van het risico op UPI in het eerste trimester. Om meer inzicht te krijgen in wat het meest optimale moment voor biomarkeranalyse is bij het voorspellen van uteroplacentaire insufficiëntie, zal ook een bloedmonster bij 32 weken zwangerschap worden afgenomen.

Dit is een eerste stap richting screening op UPI in het eerste trimester van de zwangerschap, op basis van echoparameters en mogelijk biomarkers. Met een dergelijk algoritme kan een clinicus vroeg in de zwangerschap snel en

gemakkelijk het risico op UPI en gevolgen ervan inschatten; een interventie d.m.v. trombocytenaggregatieremmers of intensievere foetale monitoring is dan nog mogelijk. Hierdoor kan UPI mogelijk worden voorkómen of de consequenties ervan in ernst worden verminderd. Het ophelderen van de waarde van een dergelijke strategie is van belang, aangezien een structureel echoscopisch onderzoek (SEO) bij 13 weken zwangerschap mogelijk onderdeel wordt van standaard prenatale zorg in Nederland (reeds aangeboden aan elke zwangere, maar nog in onderzoekssetting).

*De ductus venosus is een shunt tussen de placentale v. umbilicalis en de foetale v. cava inferior.

**In tegenstelling tot het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) bij 13 weken zwangerschap - welke vanaf 1 september 2021 (in onderzoekssetting) wordt aangeboden aan alle zwangeren - zijn voor een geavanceerd ultrageluidsonderzoek (GUO) bij 13 weken zwangerschap vastgestelde indicaties (zie sectie D4); het GUO is onderdeel van prenatale diagnostiek en valt onder de prenatale centra.

***Uteroplacentaire insufficiëntie (UPI) is gedefinieerd als abnormale Doppler parameters in combinatie met een afbuigende groeicurve.(4) Ten tijde van het GUO bij 13 weken zwangerschap is nog niet bekend welke zwangerschap gecompliceerd wordt door UPI; Doppler parameters en foetale biometrie zullen 2 keer worden beoordeeld gedurende de zwangerschap: tijdens het SEO bij 20 weken zwangerschap (onderdeel van standaard prenatale zorg in Nederland) en tijdens een extra echo ≥ 32 weken zwangerschap (deze echo is puur in het kader van dit wetenschappelijk onderzoek). Na de bevalling worden de navelstreng, placenta en vliezen opgeslagen voor PA onderzoek. Zo kan UPI ook postnataal worden omschreven op macro- en microscopisch niveau (volgens de Amsterdam criteria (5)), in aanvulling op de eerdergenoemde prenatale definitie gebaseerd op echo-afwijkingen.

Er wordt toestemming gevraagd om het medisch dossier van de deelnemster in te zien: zo kunnen gegevens over het verloop van de zwangerschap en bevalling worden meegenomen in het onderzoek. Deelname aan de studie is afgerond zodra de navelstreng, placenta en vliezen zijn afgenomen nadat de deelnemster is bevallen.

Referenties:

- (1) Youssef L, Miranda J, Paules C, Garcia-Otero L, Vellvé K, Kalapotharakos G, et al. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;222(1):79.e1-79.e9.
- (2) Benton SJ, McCowan LM, Heazell AEP, Grynszpan D, Hutcheon JA, Senger C, et al. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta*. 2016;42:1-8.
- (3) Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Figueras F, et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound*

Obstet Gynecol. 2017;49(3):349-56.

(4) Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016.

(5) Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and definitions of placental lesions Amsterdam placental workshop group consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 2016;140(7):698-713.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Onderzoeken of er bij het GUO bij 13 weken zwangerschap al verschillen zijn in DV flow tussen de populatie waarbij de zwangerschap uiteindelijk wordt gecompliceerd door UPI en de populatie waarbij de zwangerschap niet wordt gecompliceerd door UPI.

Secundaire doelen:

(1) Onderzoeken of er bij het GUO bij 13 weken zwangerschap al verschillen zijn in uteroplacentale Doppler parameters tussen de populatie waarbij de zwangerschap uiteindelijk wordt gecompliceerd door UPI en de populatie waarbij de zwangerschap niet wordt gecompliceerd door UPI.

(2) Exploratief verschillen in biomarkergehalten onderzoeken in 13 en 32 weken bloedmonsters tussen de 2 eerdergenoemde populaties; uiteindelijk beoordelen in hoeverre biomarkers bijdragen aan de nauwkeurigheid van een screeningsstrategie voor UPI primair gebaseerd op DV flow en mogelijk uteroplacentale Doppler parameters.

Onderzoeksopzet

Observationele prospectieve studie.

Inschatting van belasting en risico

De onderzoekspopulatie bestaat uit vrouwen zwanger van een eenling die een indicatie hebben voor een GUO bij 13 weken zwangerschap (zie sectie D4). Metingen met betrekking tot DV flow en uteroplacentale Doppler parameters zijn onderdeel van het GUO; in het kader van het wetenschappelijk onderzoek vragen we toestemming om de data van deze metingen te includeren in de onderzoeksdatabase en een bloedafname (EDTA*- en serummonster, 2 x 10 ml) voor het exploratieve biomarkeronderzoek.

Ten tijde van het GUO bij 13 weken is nog niet bekend welke zwangerschap later zal worden gecompliceerd door UPI. UPI is gedefinieerd als een afwijkende Doppler parameters in combinatie met een afbuigende groeicurve. Echoparameters met betrekking tot Doppler parameters en foetale groei (dus UPI) zullen gedurende de zwangerschap 2 keer worden beoordeeld:

- Tijdens het SEO bij 20 weken zwangerschap (onderdeel van standaard prenatale zorg in Nederland).
- Tijdens een extra echo ≥ 32 weken zwangerschap (deze echo is puur in het kader van dit wetenschappelijk onderzoek). Ook wordt tijdens dit bezoek nogmaals bloed afgenomen (EDTA- en serummonster, 2 x 10 ml) voor het biomarkeronderzoek.

Metingen met betrekking tot Doppler parameters en foetale groei zijn onderdeel van het SEO bij 20 weken zwangerschap. Het SEO bij 20 weken zwangerschap is standaard zwangerenzorg in Nederland; de deelnemster hoeft niet apart langs te komen om mee te doen aan het onderzoek, alleen wordt toestemming gevraagd om de data van de metingen tijdens deze echo te includeren in de onderzoeksdatabase. De echo ≥ 32 weken zwangerschap is puur in het kader van het onderzoek. De echo duurt circa 15 minuten. Om mee te doen aan het onderzoek kan de afspraak voor de echo worden gecombineerd met een afspraak die de deelnemster al heeft in het ziekenhuis of zij moet er apart voor langs komen. Over het algemeen hebben zwangere vrouwen geen bezwaar tegen een extra echo - integendeel - en daarom is naar ons inziens de extra echo geen belasting voor de deelnemster. Na de bevalling worden de navelstreng, placenta en vliezen opgeslagen voor PA onderzoek. Zo kan UPI ook postnataal worden omschreven op macro- en microscopisch niveau (volgens de Amsterdam criteria (1)), in aanvulling op de eerdergenoemde prenatale definitie gebaseerd op echo-afwijkingen.

Er wordt toestemming gevraagd om het medisch dossier van de deelnemster in te zien: zo kunnen gegevens over het verloop van de zwangerschap en bevalling worden meegenomen in het onderzoek. Deelname aan de studie is afgerond zodra de navelstreng, placenta en vliezen zijn afgenomen nadat de deelnemster is bevallen.

*EthyleneDiamine Tetraacetic Acid

Referenties:

(1) Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and definitions of placental lesions Amsterdam placental workshop group consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 2016;140(7):698-713.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Vrouwen die zwanger zijn van een eenling en die verwezen zijn naar het UMCG omdat zij een indicatie hebben voor een geavanceerd ultrageluidsonderzoek (GUO) bij 13 weken zwangerschap, zullen worden geïnccludeerd in de studie.

Indicaties voor een 13-weeken GUO zijn:

- Eerstegraadsverwant van de foetus of twee tweedegraads c.q. andere, verdere verwanten met een vergelijkbare afwijking dezelfde bloedlijn komen in aanmerking voor een GUO bij 13 weken, indien de mogelijk te verwachten aandoening zichtbaar is bij het GUO zoals: anencefalie, buikwanddefect, spina bifida, megablaas, bepaalde aanlegstoornissen van de ledematen, holoprosencefalie, body stalk anomaly, hernia diafragmatica, sommige structurele hartafwijkingen, gebruik van teratogene medicatie welke zichtbare afwijkingen in het eerste trimester kan veroorzaken;
- Monochoriale zwangerschap of grotere meerling dan gemelli;
- Vrouwen met een belaste obstetrische voorgeschiedenis in de zin van bijvoorbeeld afwijkingen van de foetus/het kind, perinatale sterfte of afbreking van de zwangerschap.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd <18 jaar;

Chromosomale afwijkingen;
Intra-uteriene vruchtdood, niet veroorzaakt door uteroplacentaire
insufficiëntie;
Abortus;
Congenitale anomalieën;
Verdenking op of bewezen infecties;
Zwangere vrouwen die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun
belangen terzake deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2021
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2022
Soort:	Amendement
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	ID
CCMO	NL79004.042.22