

Niet-invasieve prenatale diagnostiek met gebruik van celvrij foetaal DNA in het maternale plasma.

Gepubliceerd: 14-05-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het einddoel van dit wetenschappelijk onderzoek is de klinische implementatie van een niet-invasieve test voor prenatale foetale genotypering, waaronder de foetale geslachtbepaling, met gebruik van celvrij foetaal DNA in het maternale plasma, ter...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37584

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD)

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Neonatale en perinatale aandoeningen

Synoniemen aandoening

foetale genetische afwijkingen, waaronder aneuploidieën en recessieve genetische aandoeningen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Foetaal, Genetische afwijking, Maternaal plasma, Niet-invasieve diagnostiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Technische performance: technische failures, throughput, turnaround time en kosten

Klinische performance: sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prenatale diagnostiek van foetale genetische afwijkingen, waaronder aneuploidieën en recessieve genetische aandoeningen, vereist momenteel een invasieve procedure, namelijk een vlokcentest of vruchtwaterpunctie, om foetaal materiaal voor genetisch onderzoek te verkrijgen. Hoewel de veiligheid van deze tests sinds hun introductie is toegenomen, is het risico op iatrogeen verlies van de zwangerschap nog altijd 1%. Deze invasieve ingrepen zijn derhalve voorbehouden aan de vrouwen die een verhoogd risico hebben op een kind met een genetische afwijking (Tabor 1986, Odibo 2008a, Odibo 2008b, Tabor 2010).

De kans op een kind met een aneuploidie wordt bepaald door prenatale screening, aangeboden aan alle zwangere vrouwen. De kansberekening is gebaseerd op de maternale leeftijd, echoscopische meting van de dikte van de foetale nekplooï en de serum markers pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) en beta hCG (β -hCG). Deze eerste trimester combinatietest kan 85-90% van de foetale aneuploidieën identificeren. Van alle deelnemende vrouwen is 5-6% screen-positief (ook wel vals-positief genoemd omdat de overgrote meerderheid van de kinderen in deze groep geen genetische afwijking heeft) en wordt derhalve een invasieve procedure aangeboden. Omdat de test niet de chromosomale afwijking zelf, maar enkel epifenomenen detecteert, ontbreekt het aan diagnostische kracht (Snijders 1998, Wald 1999, Wald 2003, Malone 2005, Kagan 2008).

De ontdekking van de aanwezigheid van celvrij foetaal DNA in het plasma van zwangere vrouwen biedt nieuwe mogelijkheden voor niet-invasieve prenatale diagnostiek (NIPD) (Lo 1997). DNA van foetale origine kan al vroeg in de zwangerschap gedetecteerd worden in hoeveelheden van circa 10% van de totale hoeveelheid DNA die in het plasma circuleert (Lo 1998, Lun 2008). Het celvrije foetale DNA wordt in enkele uren na de bevalling volledig uit de maternale circulatie geklaard, waardoor foutieve diagnoses op basis van resterend foetaal DNA van een eerdere zwangerschap uitgesloten zijn (Lo 1999). De detectie van foetus-specifieke DNA sequenties wordt reeds gebruikt voor de niet-invasieve bepaling van het foetale geslacht bij vrouwen die draagster zijn van een geslachtsoverervende recessieve aandoening (Zhong 2000, Rijnders 2001, Scheffer 2010) en van het foetale Rhesus D genotype bij Rhesus D negatieve vrouwen (Faas 1998, Lo 1998, Bianchi 2005, Finning 2008, Scheffer 2011).

Helaas is de detectie van foetale genetische afwijkingen, waaronder aneuploïdieën en recessieve genetische aandoeningen, op basis van celvrij foetaal DNA veel gecompliceerder. Foetaal DNA representeert slechts een kleine fractie van de totale hoeveelheid DNA in het maternale plasma en wordt daardoor in hoge mate verdund door het DNA afkomstig van de zwangere vrouw. Met behulp van massively parallel shotgun sequencing (MPSS) is het echter mogelijk om de eerste basen van miljoenen DNA fragmenten in het maternale plasma te sequencen om hun specifieke chromosomale afkomst te bepalen (Chiu 2008, Fan 2008). Wanneer gebruik gemaakt wordt van deze techniek kunnen zelfs relatief kleine veranderingen in de representatie van chromosomen, zoals die veroorzaakt door een foetus met drie in plaats van twee kopieën van een chromosoom, gedetecteerd worden met statistische significantie. De resultaten van recent gepubliceerde studies naar het gebruik van MPSS voor de detectie van trisomie 21 in hoog-risicopopulaties lieten een gecombineerde sensitiviteit en specificiteit zien van respectievelijk 99.1% (334/337) en 99.7% (2020/2027) (Chiu 2011, Ehrich 2011, Palomaki 2011).

Daarnaast heeft wetenschappelijk onderzoek aangetoond dat er ook celvrij foetaal RNA in het maternale plasma aanwezig is. Het zou te zijner tijd mogelijk kunnen zijn het ongebooren kind en het verloop van de zwangerschap te monitoren door de foetale expressie van bepaalde genen te observeren met de analyse van celvrij foetaal RNA in het maternale plasma.

Zoals beschreven in fase 1 van het goedgekeurde CMO protocol 2008/349 'Niet-invasieve prenatale diagnostiek naar Downsyndroom met gebruik van DNA en/of RNA in het maternale plasma' zijn sinds maart 2010 bloedmonsters van zwangere vrouwen waarbij een invasieve procedure gepland was verzameld, verwerkt en opgeslagen. Indien mogelijk werd ook bloed van hun partners opgeslagen. Volgens fase 2 van het goedgekeurde protocol zijn vervolgens 52 van de opgeslagen bloedmonsters gebruikt voor een pilot studie van NIPD met MPSS van celvrij foetaal DNA in het maternale plasma. De resultaten zijn veelbelovend: alle foetale aneuploïdieën voor de chromosomen 13, 18 en 21 als wel de geslachtschromosomale afwijkingen konden gedetecteerd worden, met

100% sensitiviteit en specificiteit (Faas 2012, in press).

Doel van het onderzoek

Het einddoel van dit wetenschappelijk onderzoek is de klinische implementatie van een niet-invasieve test voor prenatale foetale genotypering, waaronder de foetale geslachtbepaling, met gebruik van celvrij foetaal DNA in het maternale plasma, ter vervanging van invasieve tests als een vlokkentest of vruchtwaterpunctie.

Beschikbare data uit de literatuur en interne validatie laten zien dat de toepassing van MPSS van celvrij foetaal DNA in het maternale plasma voor NIPD van foetale aneuploidieën robuust en sensitief is, met een diagnostische waarde die dat van invasieve tests benadert. Voor klinische implementatie van NIPD van foetale aneuploidieën en andere foetale genetische afwijkingen echter mogelijk is, zijn aanvullende studies vereist om deze nieuwe techniek in ons laboratorium te verbeteren en te valideren en om zijn performance in de klinische praktijk te testen.

Deze studie richt zich op de volgende primaire doelstellingen:

- *- ontwikkelen van een gestandaardiseerd protocol, inclusief kwaliteitscriteria voor het gebruik van NIPD met MPSS van celvrij foetaal DNA;
- *- bepalen van de sensitiviteit en specificiteit van NIPD met MPSS van celvrij foetaal DNA;
- *- optimaliseren van throughput, turnaround time en kosten;
- *- bepalen van de voorspellende waarden van NIPD met MPSS van celvrij foetaal DNA in de klinische praktijk.

Om de bovenstaande doelen te kunnen bereiken, is het nodig te kunnen beschikken over plasma en DNA fracties van zwangere vrouwen en hun (mannelijke) partners. Deze aanvraag richt zich daarom op de verzameling, verwerking en opslag van maternale en paternale plasma en DNA fracties ten behoeve van de verdere ontwikkeling en validatie van een niet-invasieve test voor foetale genotypering, waaronder de foetale geslachtbepaling.

Onderzoeksopzet

De studie is een prospectief, multicenter cohortonderzoek, dat uit meerdere fasen bestaat.

Fase 1: technische en logistieke optimalisering

De eerste fase van deze studie richt zich op de ontwikkeling van een gestandaardiseerd protocol voor het gebruik van NIPD met MPSS van celvrij foetaal DNA in het maternale plasma. Methodes om de aanwezigheid van celvrij foetaal DNA aan te tonen en de absolute en relatieve hoeveelheid van het aanwezige celvrije foetale DNA te meten zullen verder ontwikkeld en gevalideerd

worden. Er zullen kwaliteitscriteria vastgesteld worden. Laboratorium- en data-analyse zal deels geautomatiseerd worden. Daarnaast zal de logistiek die vereist is voor de verzameling en analyse van grote aantallen bloedmonsters, en de verwerking en verspreiding van de bijbehorende testresultaten in de regio, worden opgezet.

Fase 2: prospectieve validatie

De tweede fase van deze studie richt zich op de beoordeling van de performance van NIPD van foetale aneuploïdieën met gebruik van celvrij foetaal DNA in het maternale plasma in de klinische praktijk, gebruikmakend van het in fase 1 ontwikkelde gestandaardiseerde protocol.

Inschatting van belasting en risico

Bij een deel van de vrouwelijke deelnemers, en de overgrote meerderheid van de mannelijke deelnemers, zal de afname van het bloedmonster voor deze studie niet gecombineerd kunnen worden met een reeds geplande venapunctie als onderdeel van standaard prenatale zorg. Bij deze deelnemers zal een extra venapunctie verricht worden. De met deze procedure geassocieerde risico's zijn verwaarloosbaar.

Deelnemers zullen op geen enkele manier baat hebben bij hun deelname aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
6525 GA Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
6525 GA Nijmegen
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)

Alle zwangere vrouwen die van plan zijn deel te nemen aan prenatale screening of prenatale diagnostiek als onderdeel van standaard prenatale zorg kunnen deelnemen aan deze studie (= 'patiënten').

Inclusiecriteria: maternale leeftijd 18 jaar of ouder, vitale graviditeit, in staat de informatie te begrijpen en informed consent te geven.; Daarnaast zullen mannelijke partners van deelnemende zwangere vrouwen worden gevraagd deel te nemen aan deze studie (= 'gezonde proefpersonen').

Inclusiecriteria: paternale leeftijd 18 jaar of ouder, partner van een zwangere vrouw die deelneemt aan deze studie, in staat de informatie te begrijpen en informed consent te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criterium: deelnemer is niet in staat de informatie te begrijpen, bijvoorbeeld door een taalbarrière.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-05-2012
Aantal proefpersonen:	6000
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL40050.091.12