

Niet invasieve prenatale diagnostiek van erfelijke aandoeningen in het bloed van de zwangere

Gepubliceerd: 07-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het ontwikkelen van een niet invasieve prenatale test voor de moleculaire diagnostiek van monogene aandoeningen en chromosomale afwijkingen, gebruik makend van cel vrij DNA en RNA in maternaal plasma. Verder onderzoeken we hoe het mozaïek in de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50448

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NIPT van erfelijke aandoeningen

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

erfelijke aandoeningen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chromosomale afwijkingen, foetale afwijkingen, monogene aandoeningen, prenatale diagnostiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Ontwikkelen van een niet-invasieve prenatale test voor chromosomale afwijkingen en monogene aandoeningen in het bloed van de zwangere.

Kan door middel van gerichte moleculaire analyse van cel vrij DNA of RNA aangetoond worden:

- de aan- of afwezigheid van foetale mutatie(s) in maternaal plasma
- de aanwezigheid van voldoende concentratie van foetal DNA/RNA in maternaal plasma om betrouwbare diagnostiek van monogene aandoeningen mogelijk te maken.
- de aanwezigheid van aneuploidieën, structurele afwijkingen en monogene aandoeningen
- wanneer en hoe deze afwijkende cellen verdwijnen gedurende de zwangerschap

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor conventionele prenatale diagnostiek (PND) van erfelijke aandoeningen is een invasieve ingreep nodig, namelijk een vlokkentest of vruchtwaterpunctie, tussen 11 en 14 weken, respectievelijk na 15 weken. De moleculaire analyse van het foetale DNA in vlokken of in vruchtwater is de gouden standaard. Het risico op een miskraam ten gevolge van een vlokkentest of vruchtwaterpunctie is

0.5-1%. Er is lang gezocht naar een veilig en betrouwbaar alternatief voor deze invasieve ingrepen. In het maternaal plasma circuleert cel vrij foetaal DNA en RNA, dit kan gebruikt worden voor niet invasieve prenatale testen (NIPT). NIPT van chromosomale afwijkingen zoals trisomie 21, 13, 18 wordt routinematig aangeboden aan zwangeren in Nederland. NIPT van erfelijke aandoeningen, zowel monogene als chromosomale, is technisch niet eenvoudig omdat zich in het maternale plasma een overmaat bevindt van maternaal DNA ten opzichte van foetaal DNA. Toch zijn er al diverse publicaties van NIPT van monogene en chromosomale aandoeningen.

Wij zullen in dit wetenschappelijk onderzoek proberen een niet invasieve moleculaire test te ontwikkelen om foetale monogene en chromosomale aandoeningen in moederlijk bloed te diagnostiseren. Deelnemers zijn vrouwen die in het MUMC+ of in het Radboud UMC een vlokkentest of vruchtwaterpunctie ondergaan (als routinediagnostiek). Wij hopen deze diagnostiek na afronding van de studie in de praktijk te introduceren en de resultaten te publiceren

Genetische afwijkingen zijn veelvoorkomend in vroege humane embryo's, resulterend in embryo's met mozaïek bestaande uit normale en abnormale cellen. Het niveau van mozaïek wordt minder gedurende de zwangerschap. Er wordt gespeculeerd, dat cellijnen met genetische afwijkingen overleven in het trophoctoderm (de placenta) and daardoor geen of maar een beperkte invloed hebben op de foetale ontwikkeling. Desalniettemin, is het exacte correctie mechanisme van deze verdwijnende afwijkende cellen nog niet bekend. In deze studie, gaan we onderzoeken hoe dit correctie mechanisme van het verdwijnen van afwijkende cellen tijdens de prenatale ontwikkeling werkt.

Doel van het onderzoek

Het ontwikkelen van een niet invasieve prenatale test voor de moleculaire diagnostiek van monogene aandoeningen en chromosomale afwijkingen, gebruik makend van cel vrij DNA en RNA in maternaal plasma. Verder onderzoeken we hoe het mozaïek in de chromosomen van de foetus en placenta zich ontwikkelt tijdens de zwangerschap.

Onderzoeksopzet

Dit is een "proof of concept" study. We willen aantonen dat moleculaire genoom brede analyse de aan- of afwezigheid van een foetale aandoening kan aantonen in moederlijk plasma. Zwangere vrouwen die een verhoogd risico hebben op een kind met een monogene aandoening of chromosomale afwijking en hun partners, worden gevraagd bloed af te staan op 1 tot max 4 momenten tijdens de zwangerschap. Afhankelijk van het moment van instromen en bereidheid van de deelnemers. Na de geboorte verzamelen we placenta en navelstrengbloed om genetische profielen te maken van het kind en de placenta. Hier kijken we ook naar de mozaïek en kunnen we bevestigen of deze in het kind of de placenta zit. Daarnaast, relateren we de uitkomst van het mozaïek aan de klinische uitkomst van de zwangerschap. Als

laatste, proberen we foetale cellen te isoleren uit maternaal bloed en genetisch onderzoek van die cellen te verrichten.

Inschatting van belasting en risico

Minimale belasting en risico: 1-4 bloedafname van de zwangere en 1 bloedafname haar partner, zo mogelijk gecombineerd met een reguliere bloedafname. Er is geen direct voordeel voor de zwangere. De resultaten van de conventionele testen in vruchtwater of vlokken zijn leidend.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
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)

Zwangere vrouwen en partners (18+) waarvan:

Groep 1: de vrouw is zwanger na PGD wegens een chromosomale afwijking of monogene aandoening

Groep 2: de foetus een verhoogd risico heeft op een chromosomale afwijking door een afwijkend resultaat van de standaard NIPT (Nederlandse TRIDENT-1 of -2 studie) voor aneuploidieën met of zonder nevenbevindingen

Groep 3: de foetus een verhoogd risico heeft op een de novo genetische aandoening op basis van echoscopische bevindingen

Groep 4: de foetus een verhoogd risico heeft op een dominante of recessieve erfelijke aandoening, die hij/zij geërfd heeft van een van de ouders

Algemeen:

- de zwangere en partner zijn 18 jaar of ouder
- de zwangere heeft voldoende beheersing van de nederlandse taal om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- naar de mening van de behandelend arts is de psychologische stress te groot om informed consent te vragen.
- de vrouw wordt behandeld wegens een maligniteit
- patiënten in groep 1 (testen ondergaan op basis van PCR of OnePGT voor monogene aandoeningen), groep 3 en groep 4 worden geëxcludeerd van deze studie als zij niet kiezen voor standaard NIPT (met/zonder nevenbevindingen) of prenatale diagnostiek (met minimaal een QF PCR van chromosomen 13, 18, 21).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 19-06-2014
Aantal proefpersonen: 400
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-08-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-09-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-04-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-08-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-08-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
ClinicalTrials.gov	NCT02339402
CCMO	NL48304.068.14