

Foetale cellen in de maternale circulatie voor Niet-Invasieve Prenatale Diagnose Studie (FC-NIPD Studie), Deel 1

Gepubliceerd: 03-08-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het eerste deel van deze studie waarvoor nu toestemming wordt gevraagd heeft als doel het evalueren en optimaliseren van de Mitsui Chemicals Inc. niet invasieve prenatale diagnostische test die op foetale cellen is gebaseerd (cbNIPD) inclusief de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56395

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NIPD-studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

N/A

Aandoening

prenatal diagnosis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mitsui Chemicals

Overige ondersteuning: Mitsui Chemicals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Foetale cellen, Kernhoudende rode bloedcellen, NIPD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het totaal aan foetale kernhoudende cellen dat geïsoleerd kan worden uit 10mL maternaal bloed.

Secundaire uitkomstmaten

Optimalisatie opslag, transport en bewerking van de bloedmonsters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In elke 1000 zwangerschappen zijn er 20 foetussen met een genetische afwijking. Van deze afwijkingen gaat het in 5% van de gevallen om trisomie 21 (ook wel: Down syndroom), een aandoening waarvoor veel landen een screening programma's hebben waarbij zwangere vrouwen hun foetus kunnen testen op trisomie 21. Er komen veel andere chromosale afwijkingen voor waarvan 20% te maken heeft met andere aneuploidieën, 25% microdeleties of -duplicaties, en de overige afwijkingen bestaat uit congenitale aandoeningen of de novo Mendelian of enkel gen afwijkingen.

De gouden standaard voor foetale genetische diagnose is de genetische analyse van amniocyten. Dit zijn foetale cellen in het vruchtwater. Om aan deze cellen te komen is een vruchtwaterpunctie noodzakelijk, een invasieve procedure waarbij een naald wordt ingebracht in het abdomen van de zwangere vrouw, door de baarmoederwand en de foetale membranen. Vruchtwaterpunctie kent een inherent risico's, waaronder het vroegtijdig breken van de vliezen, het verlies van vruchtwater, infectie, foetaal trauma, bloedingen, vroeggeboorte, extreme prematuriteit of een miskraam. Deze complicaties komen voor in 0.11-1.0% van de procedures (Akolekar 2015). Daarnaast veroorzaakt een vruchtwaterpunctie pijn, ongemak, stress en ongerustheid bij de vrouwen, is het een kostbare ingreep en

vereist het gespecialiseerde vaardigheden en expertise van de operateur. De procedure wordt daarom alleen uitgevoerd bij zwangerschappen die gezien worden als "hoog risico op foetale genetische afwijkingen". (ACOG 2012).

De risico analyse wordt gedaan door middel van routine screening van alle zwangere vrouwen. De screening wordt momenteel gedaan door te kijken naar de medische voorgeschiedenis van de vrouw en haar partner, inclusief hun leeftijd, het gebruik van teratogenen en door het aanbieden van een niet invasieve prenatale screeningstest. Op dit moment is de beste screeningstest hiervoor de zogenaamde NIPT. Deze test is gebaseerd op de analyse van cellvrij foetal DNA (cfDNA) in maternaal plasma en wordt sinds 2011 steeds vaker ingezet om aneuploidie (trisomie 21, 18 en 13) te voorspellen. Echter, NIPT blijft slechts een screeningstest. De uitslag is niet definitief en kent vals-positieve en vals-negatieve uitslagen. de uitslag moet daarom bevestigd worden door een invasieve diagnostische test, gewoonlijk een vruchtwaterpunctie. (Norton 2015, Gil 2015). het testen met cfDNA kan ook een vals-negatieve uitslag geven, alhoewel dit voor de gebruikelijke trisomieën vrij zeldzaam is. (Gil 2015). De standaard technieken die gebruikt worden in de cfDNA analyse zijn slechts een vrij betrouwbare voorspeller van trisomie 21 en 18. Voor andere aneuploidieën (zoals geslachtschromosoomafwijkingen) en voor subchromosomale afwijkingen is cfDNA minder betrouwbaar. (Scibetta 2017, Lo 2019). Recente technologische ontwikkelingen die gebruik maken van de genoom analyse van cfDNA, lijken de nauwkeurigheid te verbeteren, maar een recente Cochrane meta-analyse concludeerde dat cfDNA testen de vruchtwaterpunctie niet kunnen vervangen (Badeau 2017). Zelfs als cfDNA analysetechnieken verder verbeteren zal deze test nooit dezelfde nauwkeurigheid hebben als een vruchtwaterpunctie, omdat de DNA fragmenten die gebruikt worden bij cfDNA-testen afkomstig zijn van cellen van de placenta en niet van foetale cellen. (Grati 2014). Daarnaast compliceren meerdere zwangerschappen (in het bijzonder dichoriale) de interpreteerbaarheid van de cfDNA test, en kent de test foutpercentages tot 11% (Galeva 2019). Verder wordt maternale obesitas, een toenemend probleem in de verloskunde in het algemeen, geassocieerd met een lagere, soms te lage, foetale fractie van DNA fragmenten om een betrouwbare test uit te kunnen voeren. (Rolnik 2018)

Een tweede manier van foetale screening wordt gedaan middels ultrasound. Rond 18-20 weken, soms ook al tussen 11-13 weken, wordt de foetus onderzocht op structurele afwijkingen. Wanneer deze gevonden worden, wordt genetisch testen aangeboden, aangezien veel van de structurele afwijkingen veroorzaakt worden door chromosomale afwijkingen. De genetische test wordt ook in dit geval gedaan middels een vruchtwaterpunctie.

De aanwezigheid van foetale cellen in maternaal bloed werd voor het eerst beschreven door Schmorl in 1893, een patholoog die trofoblasten vond in de longen van vrouwen die overleden waren aan pre-eclampsie.(Lapaire 2007). In 1959, beschreven Zipursky et al de aanwezigheid van foetale rode bloedcellen in maternaal bloed, hetgeen de basis was voor ons begrip van Rhesus alloimmunisatie (Zipursky 1959). Sinds het eind van de jaren '60, weten we dat

vanaf een vroege zwangerschap en gedurende de hele verdere zwangerschap foetale cellen aanwezig zijn in het bloed van de zwangere vrouw. (Beaudet 2016). Verschillende onderzoekers, met name rond 1990, hebben onderzoek gedaan naar het eventuele gebruik van deze cellen voor foetale genetische diagnose, maar deze pogingen hebben nooit geleid tot klinisch bruikbare testen. (Bianchi 2002). Er is echter hernieuwde interesse in deze, in vele opzichten ideale prenatale diagnostische methode waarbij foetale cellen uit de maternale circulatie gebruikt worden (Rezaei 2018). Sommige onderzoekers richten zich hierbij op het proberen de trofoblasten te isoleren uit matернаal bloed of uit de baarmoeder. (Bremner 2016, Vossaert 2018). Echter, omdat deze cellen geen echte foetale cellen zijn, kunnen testen met trofoblasten onbetrouwbaarder blijven dan een vruchtwaterpunctie.

Mitsui Chemicals (Tokyo, Japan) ontwikkelde een innovatieve methode voor de verrijking en isolatie van foetale kernhoudende rode bloedcellen uit de maternale circulatie. Samen met vooruitgang in genetische analyse technieken (Wapner 2012, Lord 2019), zou dit kunnen leiden tot de vervanging van de op cfDNA-gebaseerde NIPT als ook de vruchtwaterpunctie en het mogelijk maken om in één keer een nauwkeurige en veilige diagnose van foetale genetische afwijkingen te stellen.

Doel van het onderzoek

Het eerste deel van deze studie waarvoor nu toestemming wordt gevraagd heeft als doel het evalueren en optimaliseren van de Mitsui Chemicals Inc. niet invasieve prenatale diagnostische test die op foetale cellen is gebaseerd (cbNIPD) inclusief de methodologie, interne validatie en kwaliteitscontrole.

Onderzoeksopzet

Mitsui Chemicals Inc. heeft een bloedcel separeerchip technologie ontwikkeld die cellen kan sorteren op basis van de celgrootte. Deze chip kan kernhoudende rode bloedcellen met een grootte van 11-13 micrometer in diameter isoleren uit matернаal bloed. Ons doel is om in de geselecteerde populatie van cellen uit matернаal bloed het percentage van cellen die van foetale origine zijn te bepalen. Deze informatie kan gebruikt worden voor de prenatale diagnose van foetale chromosale afwijkingen.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van de studie zijn beperkt tot het verliezen van niet-identificerende gegevens. Dit risico wordt gezien als minimaal, omdat data direct wordt ingevoerd in een gecodeerde database (RedCap)

Contactpersonen

Publiek

Mitsui Chemicals

Shiodome City Center, 1-5-2 Higashi-Shimbashi Minato-ku
Tokyo 105-7122
JP

Wetenschappelijk

Mitsui Chemicals

Shiodome City Center, 1-5-2 Higashi-Shimbashi Minato-ku
Tokyo 105-7122
JP

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek, moet de proefpersoon aan alle volgende voorwaarden voldoen:

1. Zwanger van een levende eenling of tweeling op het moment van de bloedafname;
2. Minimaal 18 jaar of ouder en in staat om informed consent te geven;
3. Aangetoonde zwangerschapsduur van 9 weken en 0 dagen ten tijde van de bloedafname.

A potential subject who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

- Subject is pregnant with more than two fetuses or has had sonographic

evidence of three or more gestational sacs at any time during pregnancy;

- Subject has a fetal demise (including natural or elective reduction)

identified prior to consent;

- Subject has a history of malignancy treated with chemotherapy and/or major surgery, or bone marrow transplant.

- Subject is positive for any of the infectious tests on hepatitis B, hepatitis C, syphilis, HIV or HTLV-1.

- Subject has an obvious ectopic gestation.

- Subject is judged as inappropriate by a research rector.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan één van de volgende criteria voldoet, zal worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

1. Proefpersoon is zwanger van meer dan twee kinderen of er is middels echo agetoond dat er drie of meer vruchtzakken aanwezig waren op enig moment in de zwangerschap.
2. De vrucht is overleden (inclusief natuurlijke of electieve reductie) vastgesteld voorafgaand aan consent;
3. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van maligniteit behandeld met chemotherapie en/of behandeld met een grote chirurgische ingreep of een beenmergtransplantatie;
4. Proefpersoon is positief voor één van de volgende infectietesten: hepatitis B, C, syphilis, HIV of HTLV-1.;
5. Proefpersoon heeft een duidelijke buitenbaarmoederlijke zwangerschap;
6. Proefpersoon wordt door de onderzoeker ongeschikt voor het onderzoek bevonden.

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:	31-08-2020
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2023
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	NL72663.058.20