

Studie ten behoeve van de validatie en acceptatie van Niet-Invasieve Prenatale Diagnostiek (NIPD) als een veilig en betrouwbaar alternatief voor invasieve prenatale diagnostiek

Gepubliceerd: 19-09-2018 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Doelstelling: In dit project stellen wij, een samenwerkingsverband van Nederlandse academische ziekenhuizen uit Utrecht, Amsterdam, Rotterdam, Leiden en Groningen, als doel om MG-NIPD in een vroege stadium (week 8-10) van zwangerschap verder te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45858

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NIPD voor monogene ziekten

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

cystische fibrose (taaislijmziekte), Duchenne, hemofilie, sickel cel anemie, Spinal Muscular Dystrophy, thalassemie, Volendam ziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hubrecht Instituut, KNAW

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: monogene ziekten, NIPD, prenatale diagnostiek, validatiestudie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Belangrijkste uitkomstvariabelen: Percentage concordante resultaten tussen MG-NIPD uitgevoerd vroeg in de zwangerschap en uitkomsten prenatale diagnostiek (of navelstrengbloed) uitgevoerd op een later tijdstip. Percentage van de testen dat met >99% betrouwbaarheid correcte voorspelling kan maken (Deel I), en perspectief van patiënten en zorgprofessionals op NIPD (Part II).

Ad. Deel I: De statistieken achter MG-NIPD zijn vastgesteld met Dr. Gerard te Meerman (UMCG) en zijn in detail beschreven in onze publicatie (Vermeulen et al., 2017). In deze studie zullen MG-NIPD voorspellingen voor 100-120 verschillende risicogewogen zwangerschappen worden vergeleken met het PND (of navelstrengbloed) gemeten genotype van de foetus. We zullen rapporteren hoe vaak MG-NIPD het werkelijke genotype van de foetus correct voorspelde, hoe vaak de test niet doorslaggevend was en hoe vaak de verkeerde voorspelling werd gedaan (zoals vermeld verwachten we dat dit niet gebeurt). We zullen ook de betrouwbaarheidsniveaus van onze voorspellingen rapporteren (die we beogen > 99% te zijn). Op basis van deze prestatieparameters, de nader te bepalen exacte kosten van de test en de doorlooptijd van de resultaten (MG-NIPD kan binnen een

week worden afgerond, mogelijk sneller), moeten klinieken individueel beslissen of ze MG-NIPD al dan niet willen aanbieden.

Ad. Deel II: We zullen de interviewgegevens analyseren volgens principes van thematische kwalitatieve analyse. Voor het coderen worden verschillende fases doorlopen (open, axiaal en selectief coderen). Voor de vragenlijststudie worden beschrijvende en vergelijkende analyses gebruikt (chi-kwadraat-test gebruikt voor categorische gegevens en t-tests voor continue gegevens).

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ons huidige gezondheidszorgsysteem biedt verschillende prenatale genetische tests aan toekomstige ouders en zwangere vrouwen die willen worden geïnformeerd of hun ongeboren kind wordt getroffen door een ernstige genetische ziekte. In geval van monogene ziekten zoals cystic fibrosis, thalassemie, Duchenne spierdystrofie, enz., ondergaan zwangere risico paren momenteel of chorionische villus-bemonstering of een vruchtwaterpunctie; twee invasieve prenatale diagnostische procedures (PND-procedures) die beide een klein procedure-gerelateerd risico van een miskraam met zich meebrengen. Hun invasieve karakter en het bijbehorende risico om een **gezonde zwangerschap te verliezen, worden door de zwangere vrouwen als zeer belastend ervaren. Koppels kunnen ook kiezen voor pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), die de mogelijkheid biedt om embryo's te selecteren zonder de genetische afwijking, die vervolgens in de baarmoeder worden geplaatst. Echter, PGD-behandeling legt ook een last op vanwege de intensieve en langdurige behandeling, medicijnbijwerkingen en complicaties van de ovariumstimulatie. Na PGD is er een klein restrisico van ~ 2% van de verkeerde diagnose. Vanwege dit restrisico wordt PND aangeboden aan deze koppels ter geruststelling, maar vaak afgewezen vanwege het risico van een miskraam.

In de afgelopen jaren was een belangrijke vooruitgang in prenatale tests het leveren van een veiligere, eerdere en meer accurate niet-invasieve prenatale

test (NIPT) gericht op aneuploidie zoals het syndroom van Down. NIPT heeft geresulteerd in een significante vermindering van invasieve testen, maar is nog steeds een screeningstest die bevestiging door invasieve testen vereist. Bovendien kan NIPT alleen grote chromosomale afwijkingen vaststellen en niet de subtiele genetische variatie die ten grondslag ligt aan monogene aandoeningen zoals cystische fibrose, thalassemie, enz. Voor deze diverse categorie aandoeningen hebben we onlangs een revolutionaire nieuwe test ontwikkeld genaamd Monogene niet-invasieve prenatale diagnose (MG-NIPD). Zoals we hebben gepubliceerd, vereist MG-NIPD alleen een eenvoudige bloedafname van beide ouders om met hoge betrouwbaarheid, hoge gevoeligheid en op een kostenefficiënte manier de ziekte / dragerstatus van de foetus vroeg tijdens de zwangerschap te bepalen.

Doel van het onderzoek

Doelstelling: In dit project stellen wij, een samenwerkingsverband van Nederlandse academische ziekenhuizen uit Utrecht, Amsterdam, Rotterdam, Leiden en Groningen, als doel om MG-NIPD in een vroege stadium (week 8-10) van zwangerschap verder te optimaliseren en te valideren teneinde de test in de kliniek te kunnen implementeren (Deel I: validatiestudie). Bovendien zullen we de perspectieven van hoog-risico ouders en zorgprofessionals op MG-NIPD onderzoeken (Deel II: studie van patiënten en professionele perspectieven).

Onderzoeksopzet

Deel I: Prospectieve parallelle studie opzet met 100-120 ouderparen.

Deel II: Mixed-methods onderzoek met interviews en vragenlijsten om het perspectief van patient- en zorgverlener t.o.v. NIPD te onderzoeken.

Inschatting van belasting en risico

De studie omvat de vergelijking van twee diagnostische prenatale tests; invasieve tests (PND) en MG-NIPD (deel 1 van het onderzoek). Resultaten van de MG-NIPD worden niet aan de deelnemers gegeven. Het onderzoek zal ook worden geblindeerd voor zowel de laboratoriumspecialisten die betrokken zijn bij MG-NIPD / PND als de klinici die betrokken zijn bij de PND.

Deelnemende paren (beide partners) wordt gevraagd om één bloedmonster te doneren voor het testen (bij voorkeur vóór de zwangerschap). Vervolgens wordt vrouwen gevraagd om een **tweede bloedmonster te geven in de vroege zwangerschap. Waar mogelijk zal deze bloedafname worden gecombineerd met de reguliere bloedafname bij zwangere vrouwen. Follow-up en postnatale beoordeling van de gezondheid van het kind (aanwezigheid van de aandoening) is al opgenomen in de standaardzorg. Aan de deelnemers wordt toestemming gevraagd om overgebleven DNA te gebruiken van routinematig PND (of postnataal genotypering op navelstrengbloed) voor meer gedetailleerde genetische analyse van de

ziektelocus van de foetus, noodzakelijk voor een gedetailleerde evaluatie van de nauwkeurigheid en prestaties van MG-NIPD. Er worden geen risico's of ongemakken verwacht, behalve bloedafname, voor studiedeelnemers. Om de perspectieven, voorkeuren en behoeften van paren ten aanzien van MG-NIPD (Studie Deel II) te verkennen, zullen paren die mogelijk in aanmerking komen voor MG-NIPD worden gevraagd om deel te nemen aan één 45-min. semi-gestructureerde interview (s) of om (een) vragenlijst (en) in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

Hubrecht Instituut, KNAW

Uppsalalaan 8
Utrecht 3584CT
NL

Wetenschappelijk

Hubrecht Instituut, KNAW

Uppsalalaan 8
Utrecht 3584CT
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 ouderparen (of paren met een zwangerschapswens) met verhoogd risico (25%) op het krijgen van een kind met een van de volgende ernstig recessieve ziekten (thalassemia, sickle cell anemia, cystic fibrosis, hemophilia, Spinal Muscular Dystrophy, Duchenne of een van de ernstig recessieve ziekten voorkomend in een genetisch geïsoleerde populatie) die tevens opteren voor prenatale diagnostiek
OF
- Zwangere ouderparen (of paren met een zwangerschapswens) uit een genetisch geïsoleerde populatie waarvan een van de ouders drager is van een ernstig recessieve ziekte (+/- paren).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Meerlingen/verdwenen meerling/afgebroken zwangerschap vastgesteld voorafgaand aan bloedafname tijdens zwangerschap
- Leeftijd moeder <18 jaar
- Onvoldoende beheersing van de Nederlandse of Engelse taal of onvermogen om de studie te begrijpen
- Vrouwen die een X-gebonden recessieve ziekte dragen en zwanger zijn van een meisje.
- zwangerschapsduur > 14 weken

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: 23-04-2019

Aantal proefpersonen: 120

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-09-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

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

CCMO

ID

NL66219.041.18