

***WGS-first* als universele test voor zeldzame genetische aandoeningen**

Gepubliceerd: 01-12-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het doel van het onderzoek is om aan te tonen dat het gebruik van exome sequencing als eerste genetische test leidt tot meer, en snellere diagnose voor pasgeborenen die zijn opgenomen op de neonatale intensive care unit met een vermoedelijk genetische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42881

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WGS-first als universele test

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

genetische veranderingen die ziekte veroorzaken; (de novo) genetische ziekte-veroorzakende mutaties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genetica

Overige ondersteuning: Programma DOELMATIGHEID; projectnummer 843002608 & Programma PERSONALIZED MEDICINE project nummer 80-84600-98-2005

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Genetische spoeddiagnostiek, Impact op medische beleidsvorming, Neonatale intensive care unit, Next generation sequencing, Ontwikkelingsstoornis, Verstandelijke beperking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal definitieve diagnoses

Secundaire uitkomstmaten

Doorlooptijd (tijd tot uitslag); kosten per diagnose; kosteneffectiviteit;

effect op (medische) besluitvorming, en impact op behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Naar schatting zijn er 5,000-8,000 zeldzame ziekten die tezamen 6-8% van de bevolking treft. Zeldzame ziekten zijn vaak levensbedreigende of chronisch invaliderende ziekten. Omdat deze ziektes individueel zo weinig voorkomen is de kennis erover schaars waardoor de zoektocht naar een juiste diagnose vaak lang is. Voor 3,879 van deze zeldzame ziekten is de onderliggende genetische oorzaak bekend, waardoor genetisch onderzoek de uitgelezen mogelijkheid is om een diagnose vast te stellen.

Ongeveer 75% van de zeldzame ziekten komt voor op kinderleeftijd en 30% van de kinderen overlijdt voor het 5e levensjaar. Deze zeldzame ziekten komen al vaak in neonatale fase tot uiting en leiden ook regelmatig tot ernstig ziek zijn en neonatale sterfte. De klinische symptomen van deze zeldzame ziekten zijn in de neonatale periode meestal niet specifiek en zeer heterogeen; Neurologische problemen zoals ernstige hypotonie en epilepsie, voedingsproblemen, diverse congenitale afwijking en circulatoire problemen zoals shock en pulmonale hypertensie komen regelmatig voor zonder een specifieke diagnose. Behandeling van deze ernstig zieke neonaten met complexe problematiek vindt daarom nu vooral plaats op basis van klinische symptomen zonder kennis van de exacte onderliggende diagnose en bijbehorende prognose.

In tenminste 6-8% van de neonaten opgenomen in een neonatale intensive care unit (NICU) zou een genetische diagnose een zeer welkome ondersteuning zijn

voor het bepalen van de correcte behandeling, operatieve ingreep of juist een abstinierend beleid indien er sprake is van onnodig lijden bij een uitzichtloze situatie. De incidentie van ernstige verstandelijke beperking is 0,5% in de Westerse Wereld. Veel van deze patiënten zoek jarenlang naar een genetische oorzaak van hun aandoening middels gen-voor-gen sequencing, of exoomsequencing, waarbij dit laatste vaak als 'last resource' wordt ingezet.

Genetisch onderzoek vindt echter voornamelijk gen voor gen plaats en daarmee is de uitslagtermijn te lang om in een acute setting als de NICU mede bepalend voor het beleid te kunnen zijn. Inmiddels is het op basis van nieuwe technieken, zoals Next Generation Sequencing, mogelijk om direct alle genen in kaart te brengen. Hiermee is de opbrengst van genetische diagnoses bij genetisch en klinisch heterogene in een (postnatale) latente fase van diverse ziektebeelden al zeer sterk toegenomen. Deze technologie zou ook van groot belang kunnen zijn in een acute setting bij de NICU mits de huidige uitslagtermijn van 4 maanden wordt terug gebracht naar 5-7 dagen. Door verdere technologische ontwikkeling is het haalbaar geworden om 'spoeddiagnostiek middels exome sequencing' toe te passen waardoor de uitslagtermijn van 5-7 dagen realistisch is. Het doel van dit project is dan ook om de meerwaarde van deze spoeddiagnostiek aan te tonen voor pasgeborenen die zijn opgenomen op de NICU. Daarnaast willen we aantonen dat het gebruiken van deze testen als 'first tier test' in plaats van achteraan in het diagnostisch traject grote voordelen heeft voor diagnostische opbrengst (meer diagnoses), minder verschillende testen ('one-test-fits-all'), met lagere kosten voor de gezondheidszorg, en minder invasief voor de patient.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om aan te tonen dat het gebruik van exome sequencing als eerste genetische test leidt tot meer, en snellere diagnose voor pasgeborenen die zijn opgenomen op de neonatale intensive care unit met een vermoedelijk genetische aandoening. Hierdoor zal snellere initiatie plaatsvinden van personalized medicine. Een op de persoon afgestemd behandelplan beperkt het aantal onnodige diagnostische testen en behandelingen en verhoogt de kwaliteit van leven van de betrokkenen.

Onderzoeksopzet

Prospectief parallel onderzoek

Inschatting van belasting en risico

De belasting bestaat uit het door de ouders invullen van 4-6 vragenlijsten (10-20 minuten per vragenlijst).

He

t risico bestaat uit de risico's geassocieerd met diagnostisch exome

sequencing, waarbij het risico op nevenbevindingen bestaat. Hieronder verstaat met een genetische bevinding die van medisch belang is, maar niet de verklaring is voor het onderzoek waarvoor de test is ingezet (bv, het vinden van een mutatie die tot verhoogd risico van borstkanker leidt in een patient die op zoek was naar de oorzaak van zijn blindheid). Het risico hierop is klein, maar niet verwaarloosbaar. Binnen de afdeling Genetica van het Radboudumc bestaan duidelijke richtlijnen over het uitvoeren van de genetische diagnostiek middels exoom sequencing, alsmede over hoe om te gaan met toevalsbevindingen. Ook in de andere deelnemende centra zijn deze werkwijzen strak geprotocolleerd.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

We zullen ons onderzoek uitvoeren met pasgeborenen die zijn opgenomen op de NICU en waarbij wordt gedacht dat hun ziekte een genetische oorzaak heeft. In Nederland worden jaarlijks ~4100 ernstig zieke pasgeborenen opgenomen op de NICU.

Op basis van populatie frequentie zal tenminste 6% van deze kinderen (285 pasgeborenen) een ziekte hebben waarvan de oorzaak een genetische mutatie is. Echter, vanwege de ascertainment bias omdat we met een patiënten populatie te maken hebben zal dit percentage vele malen hoger liggen. ;Voor Neurodevelopmental disorders worden jaarlijks >3,500 gezien in de academische klinische genetische centra. ;De patient met een ziekte van verwachte genetische oorzaak kunnen zich presenteren met verschillende symptomen, waaronder, maar niet gelimiteerd tot, encephalopathiën, ataxia, groeiretardatie, epileptische aanvallen en/of meerdere aangeboren afwijkingen. Het stellen van een differentiaaldiagnose in de patiënten is erg lastig omdat de symptomen in de eerste fase van het leven vaak specifiek zijn, en de patiënten zijn nog te jong om alle herkenbare fenotypische kenmerken van hun ziekte ten toon te stellen.;De patiënten zijn geschikt voor inclusie als de klinische geneticus (en neonatoloog voor NICU patients) verwachten dat de oorzaak van de ziekte van genetische aard zou kunnen zijn. De patient mag geen eerdere genetische diagnostiek hebben ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die niet in aanmerking komen zijn patiënten die zijn opgenomen op de NICU waarvan het duidelijk is dat de reden voor opname een niet-genetische oorzaak heeft, zoals bv. (geboorte)trauma, of patiënten die eerder genetisch onderzoek hebben gehad.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2016
Aantal proefpersonen:	145
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2017
Soort:	Amendement
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	NL57511.091.16