

Nieuwe genetische biomarkers voor operatie kandidaatschap bij refractaire epilepsie: Whole Exome Sequencing bij historische cohorten van patiënten

Gepubliceerd: 04-04-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Doel van het onderzoek: Het doel van het onderzoek is om de selectie van patiënten voor epilepsiechirurgie en het voorspellen van geschiktheid voor een operatie te verbeteren, met behulp van de bevindingen bij genetisch onderzoek als biomarker. De...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52626

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetica en epilepsie chirurgie 2 / GENES 2

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Focale epilepsie; Epilepsie

Aandoening

Hersenaandoeningen; Epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMw, MING fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epilepsie chirurgie, Focale epilepsie, Genetica, MRI-negatief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

We zullen alle de novo mutaties selecteren die verondersteld worden pathogeen te zijn en oorzakelijk gerelateerd aan de epilepsie en afwezig in controle databases. Uitkomst na chirurgie wordt verzameld uit de elektronische patiëntendossiers in het betreffende deelnemende centrum. De genetische bevindingen worden vergeleken met de klinische uitkomst in beide groepen. Genetische biomarkers voor de epilepsieprognose zullen worden bepaald, functioneel gevalideerd. Bewezen pathogene mutaties kunnen vervolgens toegevoegd worden aan het te onderzoeken focale epilepsie genpanel dat van belang is in de prechirurgische evaluatiefase.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Epilepsiechirurgie is de enige behandelmodaliteit die patiënten met epilepsie volledig kan genezen van de aanvallen zonder dat er een noodzaak blijft voor een farmacologische onderhoudsbehandeling. Tijdens de operatie wordt de epileptogene zone verwijderd of losgemaakt, waarbij het omliggende normaal functionerende hersenweefsel wordt gespaard. De kans op een postoperatieve

uitkomst met complete aanvalsvrijheid is het grootst wanneer de epileptogene laesie volledig wordt verwijderd/losgemaakt. Hoewel in het verleden alleen patiënten met een zichtbare, structurele MRI-afwijking (als aangewezen oorzaak voor de epilepsie) werden gezien als potentiële operatiekandidaten, worden tegenwoordig steeds meer patiënten geëvalueerd met refractaire epilepsie en normale beeldvorming. Momenteel worden 60-70% van deze MRI-negatieve (maar verondersteld (lesionele/structurele) patiënten geweigerd voor een operatie, meestal na een intensief invasief diagnostisch traject. Geopereerde MRI-negatieve patiënten hebben een kleinere kans om aanvalsvrijheid te bereiken. Verder is de afwezigheid van een histopathologische afwijking (~8% van alle geopereerde patiënten) een significante voorspeller voor een slechte uitkomst.

Bij MRI-negatieve patiënten met refractaire focale aanvallen die worden geëvalueerd, wordt de epilepsie ofwel veroorzaakt door een *onzichtbare* microstructurele afwijking/corticale malformatie -vermoedelijk geassocieerd met een hoge kans op postoperatieve aanvalsvrijheid-, door een genetisch syndroom zonder een identificeerbare laesie -vermoedelijk geassocieerd met een lage kans op aanvalsvrijheid na de operatie-, of door een combinatie van deze twee opties (bijvoorbeeld tubereuze sclerose). Het kunnen maken van het noodzakelijke onderscheid tussen mensen met operabele en niet-operabele epilepsie (oftewel een veronderstelde lesionele en niet lesionele oorzaak van de aanvallen) vraagt om nieuwe en betrouwbare biomarkers. Pathogene varianten in nieuwe en bekende epilepsie genen vormen dergelijke biomarkers en worden momenteel nog niet routine-matig geïmplementeerd in de prechirurgische fase. Deze studie zal de reikwijdte van genetische biomarkers verder exploreren in een meer experimentele fase met als doel het vinden van nieuwe biomarkers voor focale epilepsie die tevens functioneel zullen worden gevalideerd en vervolgens toegepast kunnen worden in de klinische, prechirurgische fase.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek:

Het doel van het onderzoek is om de selectie van patiënten voor epilepsiechirurgie en het voorspellen van geschiktheid voor een operatie te verbeteren, met behulp van de bevindingen bij genetisch onderzoek als biomarker. De specifieke doelstellingen zijn:

Cohort

1. Verrichten van trio-WES in MRI-negatieve patiënten die ofwel bewezen slechte (cohort 1) ofwel bewezen goede kandidaten zijn (cohort II), met als doel het valideren van bestaande en ontdekken van nieuwe genetische varianten die voorspellend zijn voor de geschiktheid van patiënten met refractaire focale epilepsie voor epilepsiechirurgie.

Hypothese:

Onze hypothese is dat het ontdekken van nieuwe pathogene varianten met functionele validatie zal leiden tot het verbeteren van de diagnostische

bruikbaarheid en validiteit van genetische screening. Tevens dat het routinematig testen op kiemcel mutaties in MRI-negatieve patiënten met refractaire focale epilepsie het eenvoudiger maakt om te differentiëren tussen goede operatiekandidaten (ofwel het onderscheiden van de patiënten met een focale structurele oorzaak voor de aanvallen) en degene die minder geschikt zijn voor epilepsiechirurgie (met name degene met niet-lesionele genetische epilepsiesyndromen), met als uiteindelijk resultaat het verhogen van het percentage patiënten dat aanvalsvrijheid bereikt na de operatie én het voorkomen van onnodige invasieve lokaliserende diagnostische technieken. Dit tezamen kan uiteindelijk leiden tot een efficiënter prechirurgisch evaluatietraject waarin goede -verondersteld lesionele focale epilepsiepatiënten- van slechte chirurgiekandidaten beter van elkaar kunnen worden onderscheiden.

Algemene opzet:

In deze studie zullen we de reikwijdte van genetische biomarkers verder exploreren in een meer experimentele fase met als doel het vinden van nieuwe biomarkers voor focale epilepsie die tevens functioneel zullen worden gevalideerd en vervolgens ingezet zullen worden in de klinische, prechirurgische fase. In een parallelle studie, zullen we starten met de prechirurgische fase, waarin we routinematige genetische diagnostiek toepassen bij MRI-negatieve patiënten (bloed) en geresecteerd weefsel van geopereerde patiënten, als proof-of-concept, en ter evaluatie van het effect van de identificatie van genetische biomarkers op de prechirurgische besluitvorming, histopathologische karakteristieken en het voorspellen van de uitkomst van chirurgie. Voor deze studie zal een separate indiening voor ethische toetsing worden voorgelegd.

Algemene relevantie:

Aanvalscontrole wordt niet bereikt in ~30% van alle patiënten gemeten 12 maanden na epilepsiechirurgie. Degene met een normale MRI-scan (MRI-negatief) hebben zelfs een hogere kans op slechte uitkomst (tot ~50%) na operatie omdat het preoperatief differentiëren tussen patiënten met ofwel focale lesionele (structurele) epilepsie, of met focale genetische niet lesionele epilepsie, niet eenvoudig is gebleken. Het is van cruciaal belang om de selectie van geschikte chirurgiekandidaten te verbeteren, mede om het risico van onnodige invasieve diagnostiek en niet succesvolle resectieve chirurgie in te perken. Wij veronderstellen dat routinematig testen van recent ontdekte genetische oorzaken van epilepsie in MRI-negatieve patiënten, kan leiden tot een verbetering van het herkennen van slechte chirurgische kandidaten en het voorkomen van verdere prechirurgische en invasieve diagnostische modaliteiten. Vice versa; het aantonen van een genetische abnormaliteit die sterk geassocieerd is met een structurele oorzaak (zoals FCD of mMCD), kan mogelijk bijdragen aan het herkennen van patiënten die geschikte kandidaten zijn voor chirurgie, ondanks een normale MRI-hersenen. Maar bovenal, bij patiënten met refractaire focale niet-lesionele epilepsie bij wie semiologie en ictale EEG-bevindingen niet concordant zijn met andere functionele beeldvormende technieken die beogen de epileptogene zone te localiseren (zoals MEG, PET, en

SPECT), zou het aantonen van een genetische onderliggende oorzaak van het epilepsie syndroom moeten voorkomen dat invasief en kostbaar (verder) prechirurgisch onderzoek, zoals grid of SEEG, plaatsvindt. Momenteel hebben genetische studies de aanzet gegeven tot *personalized medicine* door de potentiële relevantie van genetische mutaties voor focale epilepsie aan te tonen. Echter, deze fundamentele ontdekkingen worden nog niet ingezet in de klinische praktijk ten behoeve van betere zorg. Ons voorstel zal de implementatie van genetische mutaties in het epilepsie chirurgie evaluatie traject versnellen, door te starten met genetisch onderzoek bij MRI-negatieve patiënten die geïnccludeerd worden in het prechirurgische traject. Door het implementeren van genetische analyse in de klinische praktijk, en zowel prospectief als retrospectief analyseren van de impact hiervan op de prechirurgische evaluatie, beogen wij het bewijs te leveren dat nodig is voor het blijven toepassen van genetische diagnostiek bij refractaire epilepsie. De combinatie van fundamenteel en toegepast onderzoek van tenminste 2 verschillende instituten, in samenwerking met minimaal 2 gerenommeerde buitenlandse centra, zal het klinische bewijs leveren dat nodig is om moleculaire diagnostiek te implementeren in aanloop naar epilepsiechirurgie.

Onderzoeksopzet

We zullen trio (ouders en patiënt) WES diagnostiek verrichten in een retrospectief cohort van 50 focale epilepsie patiënten die een slechte chirurgiekandidaat bleken te zijn, en 50 patiënten die een goede uitkomst hadden na epilepsiechirurgie. Gevonden nieuwe mutaties zullen functioneel worden gevalideerd. Patiënten zullen geselecteerd worden uit de participerende centra in Utrecht en Londen.

Inschatting van belasting en risico

Ons onderzoeksvoorstel heeft tot doel om de implicaties van genetisch onderzoek te beschrijven in patiënten met medicamenteus onbehandelbare epilepsie die een evaluatietraject ondergingen voor epilepsiechirurgie. Daarnaast willen wij de huidige veronderstelling dat sommige subtypen van genetische mutaties geassocieerd zijn met de geschiktheid van een patiënt voor epilepsiechirurgie, verder onderzoeken en tevens nieuwe genetische varianten ontdekken. De last voor patiënten in de beide cohortstudies is minimaal en bestaat uit een venapunctie voor bloedafname. Klinische gegevens zullen worden verkregen via het elektronisch patiëntensysteem, dit vormt derhalve geen belasting voor de patiënt.

Concluderend is de last voor deelname aan de studie laag, het risico verwaarloosbaar. Er is weliswaar geen direct voordeel voor de proefpersoon geassocieerd met de studie, desondanks zal de kennis die middels deze studie zal worden verkregen, bijdragen aan het verbeteren van besluitvorming, patiëntselectie en het voorspellen van de uitkomst na chirurgie door de multidisciplinaire teams in het evaluatietraject voor epilepsiechirurgie. De

inclusie van minderjarigen in deze studie is gerechtvaardigd: betekenisvolle resultaten kunnen alleen verkregen worden middels de groep-gerelateerde opzet.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Cohort I

- o The patiënt is bekend met refractaire focale epilepsie
- o De patiënt is geopereerd in een van de deelnemende centra, was MRI- en pathologie negatief en had een slechte uitkomst na operatie (niet aanvalsvrij), of: de patiënt onderging een prechirurgische evaluatie, was MRI en SEEG negatief en werd afgewezen voor epilepsiechirurgie.
- o De ouders van patient zijn beiden beschikbaar en geven beiden consent om deel te nemen aan de studie (trio WES, dus DNA van ouders is noodzakelijk om nieuwe genetische varianten te valideren)., Cohort II
- o The patiënt is bekend met refractaire focale epilepsie
- o De patiënt is geopereerd in een van de deelnemende centra, was MRI- en pathologie negatief en had een goede uitkomst na operatie (aanvalsvrij)
- o De ouders van patiënt zijn beiden benaderbaar, geven beiden consent om deel te nemen aan de studie (trio WES, dus DNA van ouders is noodzakelijk om nieuwe genetische varianten te valideren).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon zal niet kunnen deelnemen aan de studie op basis van:

- o Niet op basis van een leeftijdscriterium
- o Bekende genetische aandoening die direct gerelateerd is aan de epilepsie; genetische aandoeningen die niet gerelateerd zijn aan epilepsie zijn geen reden tot exclusie maar zullen wel genoteerd worden.
- o De ouders van de patiënt hebben een aandoening (bv. focale epilepsie) of bekende genetische ziekte die gerelateerd is aan de ziekte/epilepsie van de patiënt.

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:	24-06-2018
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2022
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	ID
CCMO	NL64439.041.17