

Toevoegen van DNA-test voor screening op HLA-DQ2 en DQ8 ter verbetering van de vroege diagnostiek van coeliakie bij de Centra voor Preventieve Jeugdgezondheidszorg (JGZ)

Gepubliceerd: 11-09-2023 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

1. Valideren van de HLA-typing in bloed afgenomen door middel van vingerprik2. Vaststellen van de haalbaarheid van HLA-DQ2/8 typing in de actieve case findingsstrategie op de consultatiebureaus in de regio Kennemerland.3. Vaststellen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53370

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GLUTEN-GEN

Aandoening

- Malabsorptieaandoeningen

Synoniemen aandoening

autoimmuun ziekte, Glutenintolerantie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coeliakie, Jeugdezondheidszorg

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1:

- Nauwkeurigheid van de HLA-DQ-typing in bloed afgenomen dmv een vingerprik.

De resultaten van de HLA-DQ2- en DQ8-typing met behulp van de gedroogde bloedspots worden vergeleken met de resultaten van de traditionele HLA-typing.

DNA-extractie voor HLA-DQ-typing van droge bloedspots zal worden uitgevoerd met behulp van de QIAamp-methode [11-14]. Er is een protocol ontwikkeld om DNA te isoleren en de isolatie kan worden uitgevoerd door alle goed opgeleide laboratoriumanalisten. DNA-extractie per monster duurt ongeveer 15 minuten en het is mogelijk om meerdere monsters tegelijk te bepalen. De apparatuur en optische techniek zijn al aanwezig in het LUMC.

Het gebruik van RT-PCR op DNA verkregen uit gedroogde bloedmonsters was succesvol in een andere setting en kan gemakkelijk worden toegepast op HLA-DQ2/DQ8-typing [10]. De snelle, nauwkeurige en eenvoudige op RT-PCR gebaseerde assay voor de genotypering en homozygositeitsanalyse van de coeliakie-gerelateerde HLA-allelen is gevalideerd [15, 16]. De test overwint de

belangrijkste beperkingen van protocollen die momenteel in gebruik zijn, waardoor HLA-DQ2/DQ8-genotypering mogelijk is door slechts drie real-time PCR-reacties te gebruiken. Voor de beoordeling van DQ2-homozygositeit is nog maar één reactie nodig. Deze reacties zijn eenvoudig te automatiseren en de looptijd is precies kort, waardoor het geschikt is voor grote screening- of case-finding-onderzoeken in diagnostische procedures, zoals blijkt uit hun succesvolle toepassing in ons HLA-diagnoselaboratorium. Deze benadering heeft zijn doeltreffendheid bewezen bij het diagnosticeren van HLA-typering bij verdenking van coeliakie in een Noordoost-Spaanse populatie, wat bevestigt dat de HLA-DQ-genotypering een krachtig hulpmiddel is voor het stratificeren van het risico op coeliakie. Dit is bevestigd in andere cohorten [15-18]. Validatie vindt plaats op de afdeling kindergeneeskunde van het LUMC.

Aangezien er geen eerdere onderzoeken zijn gedaan naar de validatie van de HLA-DQ2/8-typering in opgedroogde bloeddruppels, is het doel van dit deel van de studie om de test te valideren op in het ziekenhuis verzamelde opgedroogde druppels. Van 50 kinderen van de afdeling kindergeneeskunde van het LUMC vanwege een vermoeden op coeliakie bij wie traditionele HLA-typering deel uitmaakt van hun zorgstandaard of bij kinderen met de diagnose coeliakie bij wie hun HLA-typering al bekend is. (De ouders van) deze kinderen zullen worden gevraagd om deel te nemen aan het onderzoek. Voorafgaand aan het reguliere consult ontvangen (ouders van) kinderen een patienteninformatiebrief met een toestemmingsformulier. Na bloedafname voor medische zorg en na toestemming wordt een bloeddruppel afgenomen door middel van een extra vingerprik. DNA

wordt geïsoleerd met de daarvoor bestemde QIAamp-methode uit gedroogde bloeddruppels (Qiagen). De resultaten van de HLA-DQ2- en DQ8-typing met behulp van de gedroogde bloedspots worden vergeleken met de resultaten van de traditionele HLA-typing. Bij het validatieproces wordt rekening gehouden met factoren die de kwaliteit van het materiaal kunnen beïnvloeden.

Fase 2:

- Kinderen met positieve HLA-DQ2/8-typing (n/%)
- Kinderen met negatieve HLA-DQ2/8-typing (n/%)
- Kinderen bij wie de test is mislukt (inclusief reden)
- Evaluatie van de acceptatie en impact van de HLA-typing voor CD door

Nederlanders

bevolking (ouders) en de zorgverleners in de gezondheidszorg.

Voor de HLA-DQ typing is ongeveer 15 µL nodig wat overeenkomt met 1-2 druppeltjes bloed. Na toestemming zal een extra druppel bloed worden afgenomen voor de HLA-DQ2/8-typing door de vingerprik bij het uitvoeren van de POCT voor TGA-bepaling zoals gedaan in GLUTENSCREEN. Het filtreerpapier wordt op de consultatiebureaus bij kamertemperatuur veilig bewaard. Een keer per week worden alle ingezamelde filtreerpapierjes met opgedroogde bloeddruppels in speciaal gemerkte enveloppen naar de afdeling Immunologie gestuurd. Na de DNA-isolatie, HLA-DQ-typing en interpretatie worden de resultaten via een bestaande, beveiligde mailbox gecommuniceerd naar de JGZ. De JGZ-professionals

informerende ouders en de huisarts om onnodige diagnostiek te voorkomen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksparameters/eindpunten

Kosteneffectiviteit van de onderzoeksstrategie

Om de kosteneffectiviteit te evalueren van het vinden van gevallen met en zonder HLA-DQ2/8-typering. Dit deel van het onderzoek wordt gedaan door de gezondheidseconoom. Factoren die worden meegenomen zijn kosten voor: de nieuwe genetische test, zorgprofessionals bij de JGZ en het laboratorium, opslag en transport van het materiaal voor de genetische test. Deze kosten worden vergeleken met de kosten in de situatie zonder HLA-DQ2/8-testen zoals gedaan in GLUTENSCREEN.

Tijdsinvestering door medisch en verplegend personeel op de consultatiebureaus (tijd)

Kosten van de onderzoeksstrategie (tijd, materialen) (x)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Coeliakie is een immuungemedieerde systemische aandoening die wordt veroorzaakt door de inname van glutenbevattende granen uit de normale voeding, waaronder tarwe, rogge en gerst. De ziekte wordt gekenmerkt door een variabele combinatie van glutenafhankelijke klinische manifestaties, CD-specifieke antilichamen, humaan leukocytenantigeen (HLA)-DQ2 of HLA-DQ8 haplotypes en chronische ontsteking van de dunne darm[1,2]. T-cellen in de lamina propria van de dunne darm herkennen de glutenpeptiden wanneer ze zijn gebonden aan de HLA klasse II-specificiteiten DQ2 en/of DQ8 op antigeenpresenterende cellen. Coeliakie is

een van de meest voorkomende levenslange voedselgerelateerde aandoeningen; het heeft een frequentie van 1% in de algemene bevolking: dit komt overeen met 170.000 personen in Nederland, waarvan minstens 30.000 kinderen[3-7]. Coeliakie wordt echter vaak niet herkend, deels vanwege de wisselende klinische presentaties en symptomen, variërend van malabsorptie met chronische diarree, slechte groei bij kinderen en gewichtsverlies tot niet-specifieke tekenen en symptomen zoals chronische vermoeidheid, osteoporose/verminderde botdichtheid of verhoogde leverenzymen [5,7,8]. Niet-herkende en daardoor niet-gediagnosticeerde en onbehandelde ziekte gaat gepaard met complicaties op korte en lange termijn, zoals vertraagde puberteit, neuropsychiatrische stoornissen, geassocieerde auto-immuunziekte, miskramen, te kleine geboorten, osteoporose en sporadisch maligniteit. Coeliakie heeft een aanzienlijke gezondheidslast voor de samenleving en heeft uitgebreide negatieve economische gevolgen, waardoor het een uitdaging vormt voor de huidige en toekomstige gezondheidsstelsels [9]. Eenmaal gediagnosticeerd, verbetert de gezondheidstoestand van de patiënt na behandeling met een glutenvrij dieet (GFD). Dat tijdige diagnose en behandeling van coeliakie kan worden bereikt door actieve case finding, hetgeen blijkt uit de voorlopige resultaten van het door ZonMw gesponsorde project GLUTENSCREEN (531002001; www.glutenscreen.nl). In deze actieve case-finding studie, gestart in februari 2019, werden alle kinderen van 1-4 jaar die de consultatiebureaus in de regio Kennemerland bezochten voor reguliere controle, gevraagd naar 10 coeliakie-gerelateerde symptomen (gestandaardiseerde vragenlijst). Als een kind een of meerdere symptomen had, werden de ouders van het kind gevraagd mee te doen aan GLUTENSCREEN. Na schriftelijke toestemming werd op de consultatiebureaus een point-of-care-test (POCT) uitgevoerd die coeliakie-specifieke antilichamen tegen tissue-transglutaminase (TGA) uit een bloeddruppel bepaald. Als de POCT positief was (TGA aanwezig), is er een sterke verdenking op coeliakie, werd het kind verwezen naar het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) voor diagnostiek volgens de zorgstandaard[1,2]. De voorlopige resultaten van GLUTENSCREEN zijn boven verwachting: van de 14.917 kinderen die de consultatiebureaus bezochten, hadden 5.512 (37,0%) een of meer coeliakie-gerelateerde symptomen. De ouders van 3.203 (58,1%) kinderen gaven toestemming voor een POCT. Bij 61 (1,9%) kinderen was de POCT positief. Na aanvullend onderzoek in ons ziekenhuis werd coeliakie bevestigd bij 56 kinderen (1,7% van de geteste kinderen) (serum IgA TGA >10xULN en IgA tegen endomysium (EMA) positief) en uitgesloten bij 5 kinderen met dubieuze/positieve POCT: bij twee kinderen HLA-DQ2/8 was negatief met negatief TGA in serum (ELISA-test), bij 3 kinderen met TGA <10 x ULN (ELISA-test) vertoonden de duodenale biopsies Marsh 1 laesies. Als de POCT tijdens het reguliere consult zou hebben plaatsgevonden, zou bijna 80% bereid zijn geweest om een POCT te laten verrichten. Alle hulpverleners zijn enthousiast over de vroege opsporingsmethode en vinden dat deze strategie waarde toevoegt aan de preventieve zorg die zij bieden in de jeugdgezondheidszorg. Deze voorlopige resultaten van ons actieve case-finding-project naar coeliakie op de consultatiebureaus in Nederland illustreren dat vroege opsporing haalbaar is en goed wordt geaccepteerd door ouders en zorgverleners. In GLUTENSCREEN worden

alle symptomatische kinderen jaarlijks getest op coeliakie bij de consultatiebureaus tot de leeftijd van 4 jaar. In de regio Kennemerland is GLUTENSCREEN al geïmplementeerd in de reguliere zorg en wordt POCT aangeboden bij symptomatische kinderen. De ontwikkeling van coeliakie vereist echter bepaalde genen (HLA-DQ2/8) die slechts aanwezig zijn bij 40% van de algemene bevolking. Vanwege de hoge negatief voorspellende waarde van HLA-typering voor de ontwikkeling van coeliakie, zal herhaaldelijk testen op TGA niet nodig zijn bij HLA-DQ2/DQ8-negatieve personen (60% van de algemene bevolking). Momenteel maakt HLA-typering geen deel uit van GLUTENSCREEN omdat de huidige techniek belangrijke nadelen heeft in omgevingen zonder de beschikbaarheid van een laboratorium, zoals de consultatiebureaus. Materiaal voor DNA-extractie wordt meestal verkregen uit volbloed (minimale hoeveelheid 4-5 ml) of uit andere cellen, zoals mondslijmvlies. Venapuncties zijn echter niet haalbaar bij op de consultatiebureaus. In deze studie willen wij de test voor het bepalen van HLA-DQ2/8 toevoegen aan de bestaande case-findingsstrategie naar coeliakie. Met deze test kan DNA-isolatie voor HLA-typering geëxtraheerd worden uit de gedroogde bloeddruuppels uit een vingerprik, afgenomen bij de POCT op de consultatiebureaus. Andere projecten hebben aangetoond dat het gebruik van real-time polymerasekettingreactie (RT-PCR) op DNA verkregen uit gedroogde bloeddruuppels succesvol is en gemakkelijk kan worden toegepast op HLA-DQ2/DQ8-typering in deze setting[10]. Het toevoegen van HLA-DQ2/8-typering aan de strategie voor het vinden van gevallen van coeliakie op de consultatiebureaus is innovatief, aangezien HLA-typering voor coeliakie in de voorgestelde setting niet eerder is uitgevoerd in opgedroogde bloeddruuppels. Bovendien vertegenwoordigt het inbedden van deze techniek een nieuwe benadering van actieve casue finding naar coeliakie en zal bijgevolg de secundaire preventie van coeliakie verbeteren. De uitkomst van de voorgestelde studie zal invloed hebben op de actieve procedure voor het vinden van gevallen van coeliakie bij de consultatiebureaus. Herhaald testen op coeliakie zou kunnen worden weggelaten bij kinderen die HLA-DQ2/8-negatief zijn getest, dit komt overeen met 60% van de beoogde populatie. Dit onderzoek zal resulteren in: 1. Efficiënter en minder belastend voor de HLA-DQ2/8 negatieve kinderen: er hoeven minder kinderen getest te worden. 2. Duidelijkheid over de aanvaardbaarheid van HLA-typering voor coeliakie bij ouders van jonge kinderen. 3. Kostenbesparing door onnodige opvolging van kinderen te verminderen. Om deze techniek in te bedden in de casefindingsstrategie op de consultatiebureaus, zal de test worden aangeboden aan een aanzienlijk deel van de algemene Nederlandse bevolking tussen 0-4 jaar, aangezien meer dan 95% van de algemene bevolking de consultatiebureaus bezoekt.

Doel van het onderzoek

1. Valideren van de HLA-typering in bloed afgenomen door middel van vingerprik
2. Vaststellen van de haalbaarheid van HLA-DQ2/8 typering in de actieve case findingsstrategie op de consultatiebureaus in de regio Kennemerland.
3. Vaststellen van de aanvaardbaarheid en impact van genetisch testen (van HLA-DQ2/8) als onderdeel van het actief opsporen van coeliakie door de ouders

van de kinderen die de consultatiebureaus bezoeken en door de zorgverleners.

Secundaire doelstelling(en):

Evalueren van de kosteneffectiviteit van genetisch testen van HLA-DQ2/8 als onderdeel van de actieve case-finding.

Onderzoeksopzet

Fase 1: Valideren van de HLA-typering gebeurt op de polikliniek bij 50 achtereenvolgende kinderen (1-18 jaar) die de afdeling Kidnergeneeskunde van het LUMC bezoeken met verdenking coeliakie. Bij hen maakt een traditionele HLA-typering deel uit van de zorgstandaard.

Fase 2 (implementatie van de nieuwe HLA-test): prospectieve interventiecohortstudie.

Voor dit onderzoek worden (alle ouders van) kinderen met klachten in de leeftijd van 1-4 jaar die voor een regulier bezoek komen aan de consultatiebureaus in de regio Kennemerland uitgenodigd.

Aanvaardbaarheid en kosteneffectiviteit van het toevoegen van de HLA-typering zullen ook worden beoordeeld door middel van gestandaardiseerde vragenlijsten. Aangezien er geen gevalideerde/gepubliceerde vragenlijsten beschikbaar zijn voor de impact van HLA-testen in de algemene bevolking, zullen samen met de medisch ethicus vragenlijsten ontwikkeld worden.

De duur van deze studie is 18 maanden:

De eerste 6 maanden worden gebruikt om de organisatorische en administratieve procedures te regelen.

LUMC:

Het project wordt ter goedkeuring voorgelegd aan de Medisch Ethische Commissie Leiden-Den Haag-Delft (METC-LDD)

Validatie van de HLA-DQ2/8-typering in DNA geïsoleerd uit opgedroogde bloeddruppels verkregen uit een vingerprik van 50 kinderen van de afdeling Kindergeneeskunde van het LUMC. Maandelijks bezoeken minimaal 15 kinderen met (verdenking op) coeliakie onze polikliniek in het LUMC. Uitgaande van een participatie van 60%, zullen 6 maanden (54 kinderen) voldoende zijn om het werk te voltooien. De sensitiviteit en specificiteit van de innovatieve methode voor HLA-DQ2/8-typering en opgedroogde bloedspots bij kinderen zullen worden berekend.

Consultatiebureaus/JGZ:

- Voorbereiding van de werkzaamheden op de consultatiebureaus, waaronder:
 - o Informatie aan de gezondheidswerkers over de studie;
 - o Verzenden van informatiebrieven aan de ouders van de betrokken kinderen;
 - o Aanleveren van het materiaal aan de consultatiebureaus (filterpapier met

identificatienummer, verzendmateriaal);

o Regeling van beveiligde mail ('zorgmail') om de resultaten tussen laboratorium en JGZ te communiceren;

o Aanpassing van het dossier van de JGZ om het invoeren van de HLA-DQ2/8-resultaten mogelijk te maken en om aan te geven dat herhaalde CD-testen niet nodig is;

o Het bouwen van een CASTOR-database voor het opslaan van gegevens en analyse van de resultaten

In maand 6-12 van de studie zullen gedroogde bloedspots worden verkregen op de consultatiebureaus van de regio Kennemerland voor HLA-DQ-typering als onderdeel van vroege detectie van coeliakie. Verzameling van HLA-resultaten en verzameling van de informatie over de aanvaardbaarheid door ouders en zorgverleners.

Gedurende de laatste 6 maanden (maand 12-18): Analyse en interpretatie van de resultaten zullen worden gedaan. Voorbereiding van een wetenschappelijk artikel dat ter publicatie wordt aangeboden aan een (internationaal) collegiaal getoetst wetenschappelijk tijdschrift.

Inschatting van belasting en risico

Beoordeling van baten en risico's, verbondenheid met de groep

De totale belasting en het risico voor deelname aan dit onderzoek kunnen als minimaal worden beschouwd.

Fase 1: geen extra risico voor deelnemers met betrekking tot de venapunctie aangezien het deel uitmaakt van de standaardzorg die kinderen krijgen bij verdenking op coeliakie. Risico's van venapunctie zijn: beperkte pijn door punctie en/of hematoom. Er zal een extra vingerprik worden uitgevoerd om een bloeddruppel te verkrijgen

Fase 2: Voor HLA-DQ-typering is geen extra vingerprik nodig aangezien de kinderen al deelnemen aan GLUTENSCREEN en een vingerprik krijgen voor POCT voor TGA-bepaling. Voor HLA-DQ-typering wordt alleen een extra druppeltje bloed afgenomen. De risico's zijn dus verwaarloosbaar. Gerelateerd aan een vingerprik: beperkte pijn door punctie, risico op huidinfectie te verwaarlozen, risico op hematoom te verwaarlozen.

HLA-DQ2/8-positieve resultaten kunnen tijdelijk negatieve gevoelens veroorzaken bij ouders, maar onze groep heeft aangetoond dat genetische tests voor coeliakie naar verwachting geen invloed zullen hebben op de waargenomen gezondheid en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van kinderen[19]. Het evalueren van de acceptatie van genetisch testen van HLA-DQ2/8 bij kinderen door middel van vragenlijsten die in samenwerking met de medisch ethicus zullen worden ontwikkeld, is een van de doelstellingen van het onderzoek. Deze resultaten zullen meer inzicht geven in de verhouding tussen nut en risico van genetisch testen op aanleg voor coeliakie bij kinderen.

Alles bij elkaar genomen, zullen de resultaten van de studie de kennis vergroten over de impact van de resultaten van genetische tests voor coeliakie-predispositie bij symptomatische kinderen. De implementatie van de resultaten voorkomt onnodig herhaald testen op CD in ca. 60% van de kinderen werd getest op vroege opsporing op de consultatiebureaus. Daarnaast zal het voor hun ouders een opluchting zijn dat hun kinderen nooit coeliakie zullen krijgen, niet op het moment van de test of gedurende de rest van hun leven.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Fase 1:

- leeftijd 1-18 jaar,
- verdenking van glutengerelateerde ziekte,
- ouders hebben voldoende kennis van de Nederlandse taal,
- schriftelijke geïnformeerde toestemming van kind en/of ouder

Fase 2:

- leeftijd 12 maanden tot 4 jaar,
- niet gediagnosticeerd met CD,
- niet op een GFD,
- ouders hebben voldoende kennis van de Nederlandse taal,
- schriftelijke geïnformeerde toestemming van de ouder(s)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- geen toestemming,
- onvoldoende kennis van de Nederlandse taal en/of het niet kunnen begrijpen van de verstrekte informatie
- bloedingsstoornissen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 05-12-2023

Aantal proefpersonen: 508

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2023

Soort: Eerste indiening

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	NL83759.058.23