

Genetische aanleg voor prolaps; identificatie van specifieke gendefecten bij patienten en hun familieleden.

Gepubliceerd: 16-06-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het in kaart brengen van het overervingspatroon van het COL3A1 2209G>A bij familieleden van patienten met de homozygote vorm van bovengenoemd polymorfisme.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33518

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetische aanleg voor prolaps

Aandoening

- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen, congenitaal
- Baarmoeder-, bekken- en ligamentum-latumafwijkingen

Synoniemen aandoening

Prolaps, verzakking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bekkenbodemp, collageen, genetisch polymorfisme, prolaps

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het voorkomen van het COL3A1 2209G>A polymorfisme bij eerste en tweede graads familieleden van patienten met de homozygote vorm van het COL3A1 2209G>A polymorfisme.

Secundaire uitkomstmaten

Aanwezigheid van prolaps en hiermee gerelateerde aandoeningen (zoals liesbreuk) bij familieleden van patienten met de homozygote vorm van het COL3A1 2209G>A polymorfisme.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prolaps (in het Engels Pelvic organ prolapse (POP)) is een veel voorkomend gezondheidsprobleem bij vrouwen. Prevalentiecijfers variëren van 8.3% tot 30.8% (Eva 2003, MacLennan 2000, Samuelsson 1999, Sliker-ten Hove 2009, Tegerstedt 2005). De aandoening heeft een grote impact op de kwaliteit van leven (Digesu 2005). Vrouwen met prolapsklachten ervaren niet alleen meer mictie en defaecatieklachten, maar ervaren ook beperkingen op het vlak van algemene gezondheid en relaties. Het life-time risico van een vrouw om tenminste 1 operatie voor prolaps of urine-incontinentie te ondergaan bedraagt 11.1%. Het aantal heroperaties bedraagt 29.2% van het totaal aantal interventies (Olsen 1997). Naast het feit dat dit veel ongemak voor de patient met zich meebrengt, is het ook maatschappelijke gezien een grote belasting. In 1997 bedroegen de direct kosten voor prolaps-operaties in de Verenigde Staten \$1012 miljoen (Subak 2001), een getal dat waarschijnlijk alleen maar is toegenomen de laatste jaren. Daarbij is dit bedrag waarschijnlijk een onderschatting van de werkelijkheid, aangezien er geen rekening gehouden werd met de kosten van evaluatie, diagnostische tests, preoperatieve therapie, complicaties waarvoor heropname of poliklinische behandeling en indirecte kosten zoals inkomstenderving. Concluderend kan worden gezegd dat POP een grote medische en

sociale belasting vormt.

Om betere preventieve en therapeutische maatregelen te kunnen treffen, is het van groot belang om de onderliggende oorzaak van POP te kennen. Tot nu toe zijn er vele risicofactoren geïdentificeerd, waaronder vaginale partus (Chiaffarino 1999, Rortveit 2007), hoog geboortegewicht van vaginaal geboren kinderen (Rortveit 2007), fysiek zwaar werk (Slieker-ten Hove 2009, constipatie (Rortveit 2007) en ras (Dietz 2003, Rortveit 2007). Echter verschillende studies tonen verschillende uitkomsten wat betreft het belang van deze risicofactoren. Daarnaast ontwikkelen lang niet alle vrouwen die aan deze risicofactoren hebben blootgestaan een prolaps, terwijl er ook vrouwen zijn die al op zeer jonge leeftijd een prolaps ontwikkelen zonder ooit met enige risicofactor belast te zijn geweest. Dit maakt het waarschijnlijk dat er een genetische factor bestaat, die zorgt voor een onderliggende kwetsbaarheid.

De laatste jaren hebben meerdere studies gesuggereerd dat er een sterke genetische component betrokken is bij de ontwikkeling van prolaps. Het risico voor een vrouw om POP te ontwikkelen is significant toegenomen wanneer haar moeder of zus een prolaps heeft gehad (OR 1.7 tot 3.2) (Slieker-ten Hove in 2009, Chiaffarino 1999). Echter, een erfelijke risicofactor impliceert dat ook de mannelijke familieleden een rol spelen bij de overerving. Om die reden betrokken McLennan et al. (MacLennan 2008) zowel vrouwelijke als mannelijke familieleden bij hun onderzoek. Omdat in het algemeen gedacht wordt dat een hernia dezelfde pathofysiologie heeft als POP, beschouwden zij de familie-anamnese positief indien tenminste 1 familielid in het verleden een hernia of prolaps had gehad. Hiermee toonden zij aan dat, zelfs als rekening gehouden werd met confounders zoals vaginale baring, het risico op het ontwikkelen van prolaps significant hoger was bij vrouwen met een positieve familie-anamnese (OR 1.4, CI 95% 1.2-1.8).

Jack et al. (Jack 2006) waren de eerste die naar het overervingspatroon van POP binnen een familie keken. Zij selecteerden 10 families van patienten onder de 55 jaar met een stadium III of IV prolaps. Binnen deze families zagen zij een dominant overervingspatroon met incomplete penetrantie, met zowel maternale als paternale transmissie. Zussen van deze prolapspatienten hadden een vijf keer zo groot risico in vergelijking met de algemene populatie om POP te ontwikkelen. Deze studie suggereerde dat een overerfbare, genetische factor vrouwen kwetsbaar kan maken voor prolaps. De onderzoekers deden echter geen poging het onderliggend genetisch defect op te sporen.

Het is bekend dat collageen type III van belang is bij weefselherstel na mechanische belasting zoals na een bevalling of bij POP. Verschillende studies hebben inderdaad een toename van collageen type III in vaginaal en steunweefsel bij vrouwen met POP gerapporteerd. Polymorfismen van dit type collageen zouden kunnen leiden tot een afname van weefselherstel en zo tot een afname van trekkracht van de ligamenten en het steunweefsel. Dergelijke polymorfismen zijn

al gevonden bij bijvoorbeeld mitraalklepprolaps en vaat aneuysmata, aandoeningen waarbij beperking van trekkracht onderdeel lijkt te zijn van de pathofysiologie. Chen et al suggereerden dat een COL3A1 polymorfisme op exon 30 (rs1800255) gerelateerd was aan POP bij Taiwanese vrouwen. Recent heeft onze onderzoeksgroep deze bevinding bevestigd bij een grotere populatie van 202 Nederlandse POP patiënten en 102 controle-patiënten. Deze homozygote nucleotide substitutie op exon 30 van het gen dat codeert voor collageen type III (COL3A1 2209G>A) wordt gevonden in 13.4% van de patiënten met POP versus 2.9% van de controle-patiënten. De odds ratio voor de aanwezigheid van POP in een vrouw met de homozygote vorm van dit COL3A1 polymorfisme is 5.0 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.4-17.1). De heterozygote vorm van het polymorfisme correleert niet met het ontstaan van POP.

Onze hypothese is dat het COL3A1 2209G>A polymorfisme een overerfbaar genetisch defect is, verantwoordelijk voor de toegenomen kans op het ontwikkelen van bekkenbodemprolaps. Om deze hypothese te verifiëren, willen wij de familieleden van patiënten met bovengenoemd homozygoot polymorfisme onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het in kaart brengen van het overervingspatroon van het COL3A1 2209G>A bij familieleden van patiënten met de homozygote vorm van bovengenoemd polymorfisme.

Onderzoeksopzet

Cohort onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Eenmalige bloedafname (10cc)

Eenmalig afnemen POP-Q (= gynaecologisch onderzoek om mate van prolaps vast te stellen) bij vrouwelijke familieleden.

Invullen vragenlijst met vragen over algemene en (bij vrouwen) obstetrische voorgeschiedenis en prolaps gerelateerde klachten.

Dit alles kan in een polikliniekbezoek worden afgerond en zal ongeveer 45 min in beslag nemen.

Belasting: het gynaecologisch onderzoek zal misschien door sommige deelnemers als belastend worden ervaren. Het onderzoek wordt echter uitgevoerd door ervaren artsen en is 1-2 minuten afgerond. De POP-Q is de enige (internationaal erkende) gestandaardiseerde methode om de mate van prolaps te bepalen en kan dus niet vervangen worden door een ander onderzoek.

Risico's: geen

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
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)

Eerste en tweede graadsfamilieleden van patienten met het COL3A1 2209G>A polymorfisme.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Genetische aandoeningen waarvan bekend is dat ze het risico op bekkenbodemprolaps doen toenemen (zoals Ehlers Danlos, Marfan en ziekte van Steinert)
- Communicatieproblemen waardoor de patient de studie mogelijk niet goed begrijpt.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-06-2009
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2009
Soort:	Eerste indiening
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	NL26578.091.09