

De rol van erfelijke factoren in de etiologie van achalasie

Gepubliceerd: 27-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: - Identificeren van causale genetische variaties en proteomen die betrokken zijn bij achalasie en de relevantie hiervan te bestuderen. Secundair:- Het opbouwen van een grootschalige geharmoniseerde biobank voor achalasie patiënten,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39386

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetica bij achalasie

Aandoening

- Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Achalasie, Motiliteitsstoornis/Bewegingsstoornis van de slokdarm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Achalasie, Etiologie, Genetica, Proteomics

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Genetische variaties geassocieerd met achalasie

Secundaire uitkomstmaten

Demografische en klinische data over idiopatische achalasie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achalasie is een motiliteitsstoornis van de oesofagus waarvan de pathogenese nog grotendeels onbekend is. De neuronen in de myenterische plexus zijn afgestorven waardoor er geen of zeer beperkte peristaltiek aanwezig is en de onderste slokdarmsfincter (LES) niet relaxeert. De onderliggende etiologie van het afsterven van de neuronen is onbekend. Genetische, auto-immuun, infectieuze en neurodegeneratieve mechanismen worden geopperd als mogelijke etiologische factoren voor achalasie. Gezien achalasie leidt tot ernstige symptomen, patiënten met achalasie een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van slokdarmcarcinoom en de behandeling op dit moment alleen gericht is op symptoombehandeling en palliatie is beter inzicht in de etiologie van deze ziekte belangrijk. Het kan namelijk leiden tot nieuwe aanknopingspunten voor de behandeling, diagnostiek en preventie van achalasie.

Verschillende studies suggereren dat patiënten met achalasie een bepaalde genetische achtergrond hebben die een auto-immuunreactie triggert tegen de neuronen in de myenterische plexus waardoor deze neuronen afsterven. Het is zeer goed mogelijk dat de genetische achtergrond van patiënten met achalasie hetzelfde patroon vertoont als bij andere zeldzame aandoeningen waarbij een auto-immuunreactie een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van de ziekte, zoals bijvoorbeeld bij systemische sclerodermie. Verder blijkt uit andere studies dat er een verhoogd risico is op het ontwikkelen van achalasie bij broers en zussen van patiënten met achalasie en dat bij bepaalde syndromen er een verhoogd risico is om achalasie te krijgen. Deze bevindingen tonen ook aan dat bepaalde genetische factoren mogelijk een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van achalasie en daarom is het belangrijk om hier verder onderzoek naar te doen. Met deze studie wordt er meer inzicht gegeven in de etiologie van

achalasie en de rol hierbij van genetische variaties/factoren.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Identificeren van causale genetische variaties en proteomen die betrokken zijn bij achalasie en de relevantie hiervan te bestuderen.

Secundair:

- Het opbouwen van een grootschalige geharmoniseerde biobank voor achalasie patiënten, gebaseerd op bestaande en nieuwe data van Europese en niet-Europese centra.
- Het uitvoeren van een grootschalige genetica studie om de meest voorkomende en zeldzame genetische variaties voor achalasie te identificeren.
- Het bestuderen van de klinische en functionele relevantie van geïdentificeerde genetische variaties in achalasie met behulp van genomics en proteomics studies.
- Integratie van genetica, genomics en proteomics in klinische fenotypes en beloop van de ziekte.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve observationele multi-center studie

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen ondergaan 1 keer een venapunctie waarbij 20 mL bloed wordt afgenomen. Een venapunctie is een veilige handeling die vaak wordt uitgevoerd in de kliniek en zelden leidt tot complicaties. Complicaties die zouden kunnen optreden zijn een bloeding, hematoom, tromboflebitis en een infectie. De venapunctie wordt uitgevoerd door een arts of onderzoeksverpleegkundige die bekwaam zijn in het uitvoeren van een venapunctie waardoor complicaties tot een minimum worden beperkt.

Proefpersonen die voor de behandeling van achalasie een chirurgische (Heller myotomie) of een endoscopische (POEM) operatie ondergaan, worden om toestemming gevraagd om tijdens de procedure 6 bipten te nemen van de spierlagen van de slokdarm. De tijdsduur van de operatie wordt hierdoor niet verlengd en het afnemen van bipten is een standaardprocedure die regelmatig wordt uitgevoerd en zelden gepaard gaat met complicaties. De bipten worden afgenomen door een ervaren chirurg of MDL-arts. Mogelijke complicaties die kunnen optreden zijn een nabloeding op de plek waar het bipt is afgenomen. Een nabloeding wordt bijna altijd direct tijdens de operatie behandeld en anders gebeurt dit endoscopisch. Een andere complicatie die kan optreden is een perforatie van de slokdarm. Een perforatie wordt altijd direct tijdens de operatie verholpen of expectatief gelaten.

Verder wordt aan de proefpersonen gevraagd om vragenlijsten in te vullen waardoor demografische en klinische data wordt verkregen van de proefpersonen. Het invullen van de vragenlijsten brengt geen verder risico met zich mee.

Uit het bloed van de patiënten wordt er DNA en plasma geïsoleerd voor een Genome Wide Association analysis (GWAS) en Next-Generation Sequencing van het DNA en proteomics van het plasma. De weefselbiopten die zijn afgenomen worden ook gebruikt voor proteomics. Bij de analyse van het DNA wordt het gehele genoom blootgelegd en dus alle exonen van elk proefpersoon. Niet alle exonen zullen worden bekeken omdat er wordt gekeken naar overeenkomsten in exonen, genetische variaties die aanwezig zijn bij alle patiënten met achalasie. Hierdoor is de kans op onverwachte bevindingen klein maar bestaat nog steeds. Het kan zijn dat er variaties worden gevonden in genen die niet alleen geassocieerd zijn met achalasie maar ook gepaard gaan met een verhoogd risico op de ontwikkeling van andere aandoeningen. Proefpersonen worden geïnformeerd over deze aandoeningen wanneer deze kunnen worden beïnvloed door medische interventies of interventies in de leefstijl, wanneer dit niet het geval is dan worden ze hier niet over geïnformeerd. Proefpersonen worden voorafgaand aan deelname hierover geïnformeerd en moeten toestemming geven dat ze op de hoogte worden gesteld van deze bevindingen wanneer dit consequenties heeft voor hun gezondheid en zorg. Wanneer proefpersonen dus geen informatie willen over een eventueel verhoogd risico op het ontwikkelen van een andere aandoening kunnen ze niet deelname aan deze studie. Proefpersonen lopen dus het risico dat, doordat het hele DNA wordt geanalyseerd, er medische informatie naar boven komt die zij anders niet hadden geweten. Echter het risico hierop is erg klein.

De risico's van de extra handelingen en onderzoeken zijn voor de proefpersonen minimaal. De uitkomsten van het onderzoek hebben geen invloed op de behandeling of de prognose van de ziekte. Het onderzoek geeft inzicht in de etiologie van achalasie wat kan leiden tot nieuwe inzichten voor de diagnostiek en behandeling van deze ziekte waardoor patiënten in toekomst mogelijk beter kunnen worden behandeld. Gezien de minimale risico's die het onderzoek met zich meebrengt voor de proefpersonen en de waardevolle nieuwe inzichten die aan het licht kunnen komen over achalasie, is het uitvoeren van deze studie te rechtvaardigen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- Diagnose idiopatische achalasie bevestigd door slokdarmmanometrie die voldoet aan de volgende criteria:
- Aperistaltiek of simultane contractie van de slokdarm
- Dysrelaxatie van de LES
- Leeftijd *18 jaar
- Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Het hebben van een tegenstrijdige medische of psychische conditie waardoor deelname aan de studie niet mogelijk is. Proefpersonen kunnen op basis van dit criteria zelfs na informed consent nog geëxcludeerd worden uit de studie.
- Pseudoachalasie.
- Maligniteit van het bovenste gedeelte van het maag-, darmstelsel.

- Ziekte van Chagas
- In het verleden een allogene beenmergtransplantatie hebben ondergaan.
- Een bloedtransfusie met leukocyten hebben ondergaan in de afgelopen 120 dagen vanaf de datum van bloedafname voor genetische analyse.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-08-2012
Aantal proefpersonen:	450
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL40570.018.12