

# Extreme Phenotypes van Autosomaal Dominant Hypercholesterolemie: De ELePHANT Studie

Gepubliceerd: 17-04-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

1) Het onderzoeken van de mechanismen die ten grondslag liggen aan de variabele fenotypes in 2 extreme ADH populaties waarin de fenotypes onvoldoende verklaard zijn: - Patienten met een genetische vorm van homozygote ADH waarbij het klinische...

|                             |                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40882

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

De ELePHANT Studie

### Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

### Synoniemen aandoening

Autosomaal Dominante Hypercholesterolemie, Erfelijk Hoog Cholesterol

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Eigen afdeling; reserve budget van onder andere Nederlandse Hartstichting Beurs

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Autosomaal Dominante Hypercholesterolemie, Fenotypes

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

1) Identificatie van nieuwe (epi) genetische oorzaken van de extreme ADH fenotypes.

2) Meting van de Intima Media Dikte van de carotiden:

- Het gemiddelde verschil in Intima Media Dikte van de carotiden (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht) tussen de twee extreme ADH populaties.

- Het gemiddelde verschil in Intima Media Dikte van de carotiden (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht) tussen de afzonderlijke extreme ADH populaties en hun eerste- en tweede graads familieleden.

### Secundaire uitkomstmaten

- Het gemiddelde verschil in Intima Media Dikte van de carotiden (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht) tussen moleculair gedefinieerde homozygote en moleculair gedefinieerde heterozygote ADH patienten die gematched zijn op leeftijd, geslacht en plasma LDL-C waarden. Voor het bereiken van deze uitkomst zullen homozygote ADH patienten uit ons cohort worden gematched met heterozygote ADH patienten waarbij in het verleden een cIMT is gemaakt (METC 07/138#).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Autosomaal Dominante Hypercholesterolemie (ADH) wordt gekenmerkt door sterk verhoogde plasma LDL-C waarden en wordt veroorzaakt door mutaties in het LDLR, APOB en/of PCSK9 gen. Homozygotie voor mutaties in deze genen gaat over het algemeen gepaard met een extreem klinisch fenotype (LDL-C waarden > 13 mmol/L). In een recente studie hebben wij echter vastgesteld dat in 50% van de patiënten met een moleculair gediagnosticeerde vorm van homozygote ADH sprake is van significant lagere LDL-C waarden. Daarentegen hebben we ook vastgesteld dat in 0,05% van alle heterozygote ADH patiënten (met verwachte LDL-C waarden van 5-8 mmol/L), significant hogere LDL-C waarden gezien worden. Op basis van de klinische criteria verwacht zou men deze ernstige heterozygote ADH patiënten als homozygote ADH patiënten kunnen classificeren. Dit illustreert dat de moleculaire diagnose van ADH niet altijd samen gaat met het verwachte klinische fenotype. Het doel van onze studie is het identificeren van onderliggende (epi) genetische en biologische factoren van deze extreme variatie in fenotypes. Daarnaast zullen metingen van de intima media dikte van de carotiden worden verricht om de hoeveelheid atherosclerose ten gevolge van de dyslipidemie in de 2 groepen ADH patiënten vast te stellen. Dit zal bijdragen tot het formuleren van een nieuwe definitie voor homozygote ADH.

## **Doel van het onderzoek**

1) Het onderzoeken van de mechanismen die ten grondslag liggen aan de variabele fenotypes in 2 extreme ADH populaties waarin de fenotypes onvoldoende verklaard zijn:

- Patiënten met een genetische vorm van homozygote ADH waarbij het klinische fenotype echter lijkt op dat van heterozygote ADH patiënten
- Patiënten met een genetische vorm van heterozygote ADH waarbij het klinische fenotype echter lijkt op dat van homozygote ADH patiënten

2) Het onderzoeken van de hoeveelheid atherosclerose in de extreme ADH populaties, door meting van de Intima Media Dikte van de carotiden.

## **Onderzoekopzet**

Het onderzoek betreft een observationeel dwarsdoorsnede onderzoek.

## **Inschatting van belasting en risico**

Deze studie omvat geen risicovolle interventies met een significant risico voor de deelnemende individuen. Het enige risico bestaat uit een mogelijke ontwikkeling van een blauwe plek (hematoom) op de plek van de injectie die noodzakelijk is voor het verkrijgen van de bloedmonsters en het ontstaan van een litteken ten gevolge van het huidbiopt. Meting van de Intima Media Dikte van de carotiden is een non-invasieve procedure waarbij gebruik wordt gemaakt van echogeleiding.

## Contactpersonen

### Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105AZ  
NL

### Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105AZ  
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)

- I. Patienten met een genetisch homozygote vorm van ADH (twee mutaties in twee verschillende allelen in ADH veroorzakende genen (LDLR, APOB of PCSK9) zonder een klinisch fenotype voor homozygote ADH (LDL-C < 13 mmol/L) OF
- II. Patienten met een genetisch heterozygote vorm van ADH met een homozygoot fenotype (LDL-C levels > 13 mmol/L zonder cholesterol verlagende therapie of een LDL-C > 7.8 mmol/L bij gebruik van therapie) (volgens de klinische criteria voor homozygote ADH).

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Aanwezigheid van een (mogelijke) secundaire oorzaak dat het extreme ADH fenotype kan verklaren.

I) Afwijkende schildklier functie

II) Nierinsufficiëntie

III) Cholestase

IV) Alcohol gebruik

V) Medicatie waarvan bekend is dat het effect heeft op het lipidenmetabolisme (oa. psychofarmaca, protease remmers, beta blokkers, thiazide diuretica).

## 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: | 19-06-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 1100                  |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 17-04-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| 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     | NL47764.018.14 |

## Resultaten

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:      | 29-08-2018 |
| Totaal aantal deelnemers: | 20         |