

Een Genoomwijde associatiestudie (GWAS) naar vatbaarheid voor seksuele transmissie van HCV bij HIV-1+ MSM

Gepubliceerd: 18-01-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het identificeren van genetische factoren die geassocieerd zijn met de vatbaarheid voor HCV onder HIV geïnfecteerde MSM.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47171

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie HCV vatbaarheid

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Hepatitis C

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, AMC (beleids OIO); materiaalkosten GWAS: winstreserve bij AMR uit diverse projecten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GWAS, HCV, MSM, transmissie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in genetische profiel tussen cases en controles

Secundaire uitkomstmaten

geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Met ongeveer 180 miljoen geïnfecteerde mensen wereldwijd is Hepatitis C virus (HCV) een enorm probleem. Infectie van de lever door een chronische HCV infectie kan uiteindelijk leiden tot lever cirrose en leverkanker. Jaarlijks sterven 700.000 mensen aan deze HCV gerelateerde ziektes (1,2). De behandeling van HCV is in de afgelopen jaren enorm verbeterd: *direct acting antivirals* zorgen voor het klaren van het virus bij >95% van de patiënten en ook de bijwerkingen van de behandeling zijn gereduceerd. Echter, ondanks deze enorme verbetering in behandeling is de impact van HCV infecties nog steeds substantieel vanwege een aantal redenen; patiënten met lever cirrose hebben nog steeds kans op het ontwikkelen van leverkanker. Verder zijn chronisch geïnfecteerde mensen vaak niet bewust van hun infectie, doordat een HCV infectie vaak een lange asymptomatische fase heeft. Ook zijn in grote delen van de wereld diagnose en behandeling van HCV niet beschikbaar door de hoge kosten die ermee gepaard gaan. Hierdoor is het elimineren van HCV nog steeds een grote uitdaging.

Tegenwoordig zijn bloedproducten doorgaans veilig, waardoor mensen die drugs injecteren de belangrijkste risicogroep vormen voor HCV infecties., hoewel sinds het begin van dit millennium HCV ook verspreid wordt onder HIV geïnfecteerde *mannen die seks hebben met mannen* (MSM). Dit is opmerkelijk omdat lange tijd werd gedacht dat seksuele transmissie van HCV erg zeldzaam was. In Nederland is de HCV epidemie onder IDU gedaald door 'schone naalden' programma's en veranderingen in drugsgebruik. Daardoor vormen HIV-geïnfecteerde MSM nu de belangrijkste risicogroep voor nieuwe infecties. Onder deze groep komen re-infecties na succesvolle behandeling van een eerdere infectie veel voor (3 - 5). Door de introductie van *pre-exposure prophylaxis*(PreP) die beschermt tegen het oplopen van HIV infectie, is er zorg dat HCV zal

verspreiden naar HIV negatieve MSM. In een recent HIV PreP pilot project in Amsterdam, werd een HCV prevalentie van 4% gevonden bij HIV-negatieve MSM, hetgeen beduidend hoger is dan de 0,2% HCV prevalentie onder de algemene bevolking (6)

Ondanks hoog risico gedrag voor het oplopen van HCV en een substantiële prevalentie onder de populatie, blijven sommige individuen ongeïnfecteerd. Dit suggereert dat er gastheerfactoren een rol spelen bij de vatbaarheid voor HCV. In een kleine pilot studie onder deelnemers van de Amsterdam Cohort Studies (ACS) en het MOSAIC cohort, specifiek gericht op HCV entry factoren, hebben we een aantal genetische factoren geïdentificeerd die geassocieerd zijn met het wel of niet oplopen van HCV. Het identificeren van genotypes die geassocieerd zijn met het oplopen van een HCV infectie kan leiden tot nieuwe targets voor antivirale middelen. Het beste voorbeeld hiervan is Maraviroc, een geneesmiddel dat de HIV receptor CCR5 blokkeert, welke geïdentificeerd was door een genetische associatie studie met ongeïnfekteerde individuen met hoog risico gedrag.

In deze studie willen wij een *genome wide association study* (GWAS) uitvoeren op individuen die hoog risico lopen op HCV. Het doel van deze aanpak is om nieuwe gastheer polymorfismen te identificeren die een rol spelen bij HCV vatbaarheid.

Doel van het onderzoek

Het identificeren van genetische factoren die geassocieerd zijn met de vatbaarheid voor HCV onder HIV geïnfekteerde MSM.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal uitgevoerd worden in samenwerking met verschillende locaties in Amsterdam, New York en Berlijn. Voor de meeste deelnemers zal DNA prospectief verzameld worden door middel van wangslimvliet swabs. Van de MOSAIC studie participanten, die toestemming hebben gegeven is al DNA beschikbaar. De HCV status zal bepaald worden door een antilichaam bepaling, leverenzym (ALT) waarde en/of HCV RNA detectie. Daarbij zal gevraagd worden een vragenlijst in te vullen m.b.t. seksueel risico gedrag om een inschatting te kunnen maken m.b.t. het risico om HCV geïnfecteerd te raken.

De swabs die verzameld zijn buiten Nederland zullen naar Amsterdam gestuurd worden voor DNA isolatie. De genetische analyse zal gedaan worden bij het EMC in Rotterdam. Doel is om ongeveer 375 hoog risico ongeïnfekteerden (multiple exposed uninfected, MEU) en 750 geïnfekteerden te analyseren. Dit resulteert in genoeg statistische 'power' om SNPs met 'Odds ratios' (ORs) tussen ≥ 2 te kunnen identificeren. 700.000 SNPs zullen bekeken worden door middel van een array, op basis waarvan 4 miljoen SNPs afgeleid kunnen worden. Deze SNPs zullen een 'minor allele frequency' (MAF) score hebben tussen 0,05-0,5. Een logistische regressie (additive, dominant and no genetic model) zal uitgevoerd

worden op de data om de ORs te bepalen. De resultaten zullen gecorrigeerd worden voor veelvuldig testen waarbij algemeen geaccepteerde drempel van 5×10^{-8} aangehouden zal worden. Bij de analyse zullen we ondersteund worden door de biostatistiek afdeling van het AMC (Michael Tanck).

Inschatting van belasting en risico

Er zal geen extra bezoek afgelegd hoeven worden. De inclusie kan direct gedaan worden als vervolg op regulier poli-bezoek.

De tijdsbelasting is ongeveer 15 minuten.

De vragenlijst bevat zeer persoonlijke vragen. Dit kan als onprettig ervaren worden. Echter, is er altijd de optie een vraag over te slaan als iemand er ongemakkelijk van wordt en moeite heeft de vragen te beantwoorden. Aangezien de vragen gesteld worden via een tablet computer, verwachten wij dat in de praktijk dit geen groot probleem zal zijn.

Er zullen ook twee wangslijmvlies samples afgenomen worden met een katoenen wattenstaafje. Dit is een weinig invasieve methode die de patiënt zelf mag uitvoeren.

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)

- mannelijk geslacht
- HIV-1 positief
- MSM risico groep

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen toestemming gegeven

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-02-2017
Aantal proefpersonen: 930
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-01-2017
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	NL59688.018.16