

# Evaluatie van de intrahepatische afweerreactie in chronische HBV patiënten na langdurige behandeling met tenofovir

Gepubliceerd: 05-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het bestuderen van het fenotype en de functionaliteit van NK cellen van patiënten die gedurende een periode van tenminste 3-4 jaren succesvol behandeld worden voor hun chronische HBV infectie met tenofovir in een follow-up studie (METC nr. 2008-271...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Lever- en galwegaandoeningen                     |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON41768

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

HBV-FNAB FU

### Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

### Synoniemen aandoening

chronische hepatitis B

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Stichting Maag-, Darm- en Leveronderzoek

**Overige ondersteuning:** Gilead ,Stichting Lever Onderzoek (SLO)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Afweer systeem, hepatitis B, lever, NK cellen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Frequentie, fenotype en functie van intrahepatische en perifeer bloed NK-cellen

### Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De therapieën toegepast bij veel chronische virale infecties en leveraandoeningen zijn kostbaar, hebben veel bijwerkingen en zijn bij een deel van de patiënten niet werkzaam of leiden niet tot genezing. Om betere therapieën te kunnen ontwikkelen, is kennis van dergelijke ziekten nodig. Momenteel is er nog veel onduidelijk over welke factoren een rol spelen bij het persisteren van chronische virale infecties. Om hier een beter inzicht in te krijgen, doet onze research- groep onderzoek naar pathofysiologische mechanismen van chronische virale infecties en leveraandoeningen met als uiteindelijk doel het identificeren van biologische markers die de diagnostiek kunnen verbeteren en het ziekteverloop beter in kaart kunnen brengen. Tevens zal onderzoek naar pathofysiologische processen kunnen leiden tot de ontwikkeling van nieuwe meer specifiek gerichte therapieën.

Momenteel is de schatting dat meer dan 350 miljoen mensen chronisch geïnfecteerd zijn met HBV. Deze mensen vertonen een 20% incidentie van levercirrose en een 100-voudig verhoogd risico op het ontwikkelen van leverkanker. HBV veroorzaakt circa 1 miljoen doden per jaar wereldwijd. Chronische HBV-infectie is het gevolg van een complexe wisselwerking tussen een replicerende niet-cytopathogeen virus en een down-gereguleerde antivirale immuunrespons.

Cellen van het aangeboren immuunsysteem, zoals natuurlijke killer (NK)-cellen vertegenwoordigen de eerste lijn van verdediging tegen virale infecties. NK cellen dragen bij aan antivirale immuun responsen door directe cytotoxiciteit van virus-geïnfecteerde cellen en de productie van cytokines die virale

replicatie kan aansturen.

Wij hebben aangetoond dat met name de cytokine productie door NK cellen in bloed van patiënten met chronische HBV infectie verminderd is wat zou kunnen tot verstoorde antivirale responsen tegen het virus. Omdat de replicatie van HBV vrijwel uitsluitend plaatsvindt in hepatocyten in de lever, is het zeer belangrijk om de intrahepatische immuniteit gericht tegen het virus te begrijpen. Echter, ondanks het feit dat NK-cellen een van de meest frequente cellen zijn binnen de intrahepatische lymfocyt populatie is hun rol in HBV-infectie relatief onbekend.

Door gebruik te maken van de minimaal invasieve techniek van fijne naald aspiratie biopsie (FNAB) is het mogelijk gebleken om veilig en frequente levermonsters te verkrijgen waardoor de plaatselijke antivirale immuunresponsen bij chronische HBV patiënten gevolgd konden worden tijdens antivirale therapie. In de \*Tenofovir FNAB studie\* is deze verlaging van het HBV viral load verkregen door behandeling met tenofovir, een zeer specifieke en krachtige remmer van HBV replicatie.

Met dit onderzoek hebben we laten zien dat de effecten op intrahepatische NK cellen van de tenofovir behandeling gedurende 48 weken minimaal waren ondanks een normalisatie van ALT en virale load daling in alle patiënten (ondetecteerbaar HBV-DNA). Op week 48 na start van de tenofovir behandeling toonden de serum levels in deze patiënten de afwezigheid van HBV-DNA en normalisatie van ALT, maar relatief hoge HBsAg levels. Vrijwel alle patiënten waren bij inclusie in de studie HBeAg-negatieve patiënten. Omdat bekend is dat HBsAg immunomodulerende activiteit heeft, zou een mogelijke verklaring van het ontbreken van herstel van de activiteit van NK cellen kunnen liggen bij de persisterende hoge HBsAg spiegels. Een deel van de patiënten (max 10 patiënten van de oorspronkelijke 20 patiënten) zijn op dit moment, circa 3-4 jaren na einde van de klinische studie, nog onder behandeling met tenofovir of tenofovir in combinatie met IFN-alpha. Virologische bepalingen in de standaard diagnostiek toonden aan dat bij een deel van de patiënten een substantiele daling van de HBsAg levels was opgetreden en in een enkel geval HBsAg loss. Om meer inzicht te krijgen op de long-term effecten van behandeling in de lever, herstel van het immuunsysteem, en een beter begrip van de importantie van HBsAg in het verstoren van immuniteit, is het wenselijk om bij een deel van de patiënten uit de eerdere \*tenofovir FNAB studie\* eenmalig nogmaals een FNAB en bloed af te nemen en deze eveneens op NK functionaliteit te onderzoeken. Deze kennis is belangrijk omdat momenteel klinische studies naar behandeling van HBV naarstig op zoek zijn naar benaderingen om succesvolle off-treatment responsen in patiënten te bewerkstelligen om te voorkomen dat patiënten levenslang antivirale middelen moeten gebruiken.

## **Doel van het onderzoek**

Het bestuderen van het fenotype en de functionaliteit van NK cellen van patiënten die gedurende een periode van tenminste 3-4 jaren succesvol behandeld worden voor hun chronische HBV infectie met tenofovir in een follow-up studie

(METC nr. 2008-271).

## Onderzoeksopzet

In deze studie worden chronische HBV patiënten die eerder deelgenomen hebben aan de Tenofovir FNAB studie (METC nr. 2008-271) gevraagd om eenmalig 8 buisjes heparine bloed en eenmalig een FNAB af te staan voor onderzoek. Daarnaast wordt er een fibroscan meeting gedaan om de mate van leverschade te bepalen.

De patiënten zijn bekend met de procedure van bloed \*en FNAB afname, en fibroscan, omdat dit ook plaatsvond tijdens de Tenofovir FNAB studie. Serum en geïsoleerde bloed- en levercellen zullen deels direct worden onderzocht, een ander deel zal gecodeerd met een studiecodel worden opgeslagen om op een later moment te gebruiken.

## Inschatting van belasting en risico

Aan deelname aan het onderzoek is voor de patiënt geen extra risico verbonden. De afname van het dunne naald zuigbiopsie (FNAB) van de lever is een techniek waarbij veilig en frequent lever cellen kunnen worden verkregen. Deze techniek is veelvuldig toegepast binnen verschillende studies in onze kliniek zonder serieuze complicaties voor de patiënt [3]. De betreffende patiënten zijn door hun deelname aan de Tenofovir FNAB studie bekend met de techniek door eerdere deelname en hebben hier geen adverse events bij ondervonden. De extra bloed afnames en de dunne naald zuigbiopsie kunnen, zoals het de patiënten uit eigen ervaring bekend is, lichte pijn en/of een blauwe plek veroorzaken.

## Contactpersonen

### Publiek

Stichting Maag-, Darm- en Leveronderzoek

's Gravendijkwal 230  
Rotterdam 3015 CE  
NL

### Wetenschappelijk

Stichting Maag-, Darm- en Leveronderzoek

's Gravendijkwal 230  
Rotterdam 3015 CE  
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)

\*Patiënten die behandeld zijn voor een chronische HBV infectie in de Tenofovir FNAB studie als zij nog behandeld worden met tenofovir of als zij een HBsAg loss hebben gekregen in de tussenliggende periode

\*Getekend toestemming formulier

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

\*(Her-)infectie met HIV, hepatitis B, C na sluiting van de Tenofovir FNAB studie

\*Gedecompenseerde cirrose (Child \* Pugh Graad B of C)

\*Beeldvormend bewijs van hepatocellulair carcinoom of andere carcinomen.

\*Zwangere vrouwen

\*Een aandoening of voorgeschreven medicatie die de patiënt, naar medisch oordeel van de onderzoeker, ongeschikt maakt om deel te nemen.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestart  
(Verwachte) startdatum: 01-06-2015  
Aantal proefpersonen: 10  
Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 05-01-2015  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

## 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     | NL50758.078.14 |