

Prospectieve studie van perifere en intrahepatische immuuncellen verkregen van chronische hepatitis B-patiënten tijdens en na langdurige behandeling met directe antivirale middelen

Gepubliceerd: 17-12-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Om correlaties tussen immuunveranderingen op cellulair of moleculair niveau te identificeren in FNAB en bloed monsters voor en na stoppen van de behandeling voor CHB en in het geval van terugval, om correlaties te identificeren tussen de mate van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49813

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HBV-FNAB-002 studie

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

chronische hepatitis B

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Leveronderzoek

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag, Stichting Leveronderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - dunne naald lever biopsie, - Intrahepatische immuunverandering, - stop behandeling met antivirale middelen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De focus van het onderzoek is een vergelijking tussen alle monsters (cross-sectionele en prospectieve studie) van de dunne naald leverbiopten van patiënten in verschillende chronische HBV-infectiefasen met het doel om correlaties te identificeren tussen intrahepatische immuunveranderingen op cellulair of moleculair niveau en virale controle.

Secundaire uitkomstmaten

Meerdere evaluaties zijn op hetzelfde tijdstip gepland: vitale functies, lichamelijk onderzoek, bloedafname en FNABs.

Cellen uit bloed en lever zullen worden geëvalueerd voor hun fenotype door stromings-cytometrie en voor hun gen-uitdrukking door RNA-sequencing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hepatitis B komt wereldwijd bij ongeveer 257 miljoen mensen voor. Bij deze patiënten is het immuunsysteem niet in staat om het

virus te vernietigen. De niveaus van HBV DNA, ALT en hepatitis B envelop antigenen (HBeAg) variëren sterk tussen patiënten en kunnen fluctueren in dezelfde patiënt. De langdurige gevolgen van chronische HBV-infectie kunnen ernstig zijn, aangezien de patiënten een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van leverfibrose, cirrose en/ of hepatocellulair carcinoom. Om de ziekte-toestand van de patiënt beter te beschrijven en om behandelingsstrategieën te begeleiden, werd een klinisch onderscheid gemaakt in vier fasen, gebaseerd op variaties in serum HBV DNA, ALT en HBeAg.

Deze vier klinische HBV fasen staan bekend als de immuuntolerante (IT), immuunactieve (IA), inactieve drager (IC) en HBeAg negatieve hepatitis (ENEG) fase.

De moleculaire gebeurtenissen die elke fase karakteriseren en de overgang tussen de verschillende klinische fasen, zijn nog steeds slecht begrepen.

Permanente immuuncontrole vindt slechts bij een minderheid van chronische HBV-patiënten plaats, hetzij spontaan, hetzij na een constante behandeling met directe antivirale middelen.

Momenteel wordt HBsAg-seroconversie gezien als het meest bruikbare klinische kenmerk voor een overgang naar een toestand waarin het gastheerimmuunsysteem verdere proliferatie van het virus voorkomt en een reactieve ontstekingsfase vermijdt die een belangrijke aanjager is van fibrose, cirrose en hepatocellulair carcinoom.

Deze situatie komt echter niet vaak voor bij NA (s) behandelde patiënten en daarom is het van belang om aanvullende voorspellers voor langdurige respons te identificeren.

Een aanvullend longitudinaal onderzoek zal worden uitgevoerd door dezelfde onderzoekers als het HBV-FNAB-001-onderzoek bij patiënten met levermonsters vóór en na het stoppen van een behandeling met directe antivirale middelen. In deze benadering zal het verband tussen immuuncellen en functionele controle worden gemaakt door de vergelijking van levercelveranderingen in succesvolle controllers en in patiënten met verschillende timing en mate van virale en klinische terugval.

Doel van het onderzoek

Om correlaties tussen immuunveranderingen op cellulair of moleculair niveau te identificeren in FNAB en bloed monsters voor en na stoppen van de behandeling voor CHB en in het geval van terugval, om correlaties te identificeren tussen de mate van immuuncontrole (of het ontbreken daarvan) en de timing en intensiteit van virologisch en klinisch recidief.

Onderzoeksopzet

Deel 2, prospectieve multi center studie in 20 chronische hepatitis B patiënten

verdeeld over 3 centra (Erasmus MC Rotterdam, University Hospital Toronto and Massachusetts General Hospital, Boston)

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die aan deze studie deelnemen, zullen niet direct ervan profiteren, omdat dit een verkennende studie is om correlaties tussen intrahepatische immuunveranderingen op het cel- of moleculair niveau en virale controle te identificeren.

Per patiënt worden 3 of 4 FNABs genomen (een FNAB is optioneel). Dit is een minimaal invasieve techniek om veilige en herhaalde levermonsters te verkrijgen. Deze procedure wordt goed verdragen door patiënten en wordt al jaren door ons team uitgevoerd zonder complicaties in verband met de procedure. Bovendien kan de procedure bij elke patiënt worden uitgevoerd zonder verdoving of andere voorbereidende maatregelen.

Bovendien worden bloedcollecties voor elke patiënt bij elk bezoek uitgevoerd. Afhankelijk of de patiënt een responder of relapser is, is zes het maximale aantal bloedafnames in deze studie en vormt de bloedafname geen extra risico voor de patiënt.

Indien een patient als klinische relapser wordt geïdentificeerd volgen controle visites gedurende 6 maanden zonder afname van onderzoeksmaterialen.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Leveronderzoek

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Stichting Leveronderzoek

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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)

- man of vrouw tussen 18 en 70 jaar
- chronische hepatitis B
- min. 3 jaar behandeld met antivirale medicatie voor CHB
- min. 2 jaar HBV DNA ondetecteerbaar of < 60 IU/mL bij NA behandeling
- min 2 jaar HBeAg negatief bij NA behandeling
- min. 1 jaar normale ALT ($ALT < 1.5$ ULN) waarden bij NA behandeling en tijdens screening
- geen aanwijzing voor cirrose
- HBV Genotype A, B, C, D of E
- verder gezond en medisch stabiel
- getekend patiënten informatie formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- positieve HIV test
- hepatitis A, C, D of E co-infectie
- patiënt had ernstige hepatitis activiteit ($ALT \geq 10 \times ULN$) tijdens NA behandeling in 2 jaar voor screening of verhoogde ALT waarde ($> 1 \times ULN$) 1 jaar voor screening of tijdens screening
- gedecompenseerde cirrose of lever carcinoom
- patient heeft een onderliggende aandoening welke de behandeling met directe antivirale middelen uitsluit
- participatie in een ander onderzoek
- gebruik van onderzoeksmedicatie of onderzoeksapparaat binnen 90 dagen voor screening

- patient heeft immunomodulerende geneesmiddelen ontvangen (binnen 18 maanden voor screening) voor HBV
- elke conditie welke volgens onderzoeker, deelname niet in het belang van de patiënt zou zijn
- grote operatie (met algehele narkose) binnen 12 weken voor screening
- drug of alcohol misbruik binnen 1 jaar voor screening
- diverse lab parameter (platelets, INR, bilirubin, Hb, eGFR, AFP)
- antistollingstherapie of bloedingsdiathese
- hemoglobinopathie
- zwangerschap or borstvoeding

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: 10-03-2020

Aantal proefpersonen: 7

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2020
Soort:	Amendement
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	NL70481.078.19