

# Observatie van de intrahepatische innate immuunresponse in chronische HBV patienten, behandeld met tenofovir

Gepubliceerd: 19-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Onze hypothese luidt: HBV interfereert met de functie van intrahepatische immuuncellen van de innate afweer, met name NK cellen. Omdat NK cellen een grote rol spelen in de antivirale immuniteit en omdat NK cellen een groot deel van de intrahepatische...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Virale infectieziekten                           |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON33915

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

IntraHepB

### Aandoening

- Virale infectieziekten

### Synoniemen aandoening

HBV, hepatitis B

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** Foundation for Liver Research (SLO)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** behandeling, hepatitis B, immunologie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Uitkomstmaten

Perifeer bloed

-Frequentie, fenotype en functie van NK cellen, Treg en DC.

-Bepaling van HBV-specifieke T cel respons

-Bepaling van HBV en eiwitten in/op NK cellen

Intrahepatisch

-Frequentie, fenotype en functie van intrahepatische NK cellen en DC.

### Secundaire uitkomstmaten

Geen aanvullende secundaire uitkomstmaten

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Op dit moment zijn er meer dan 350 miljoen mensen chronisch geïnfecteerd met HBV. Bij 20% van deze patiënten komt levercirrose voor. Dit geeft een 100 maal hogere kans op het ontwikkelen van leverkanker (hepatocellulair carcinoom). Hierdoor komen wereldwijd jaarlijks ongeveer 1 miljoen te overlijden aan de gevolgen van HBV infectie. Chronisch HBV-infectie is het gevolg van een complexe interactie tussen een replicerend maar niet cytopathisch virus en een onderdrukte antivirale immuunrespons. De HBV-specifieke T-cel respons is gewoonlijk zwak of zelfs afwezig in chronische HBV-patiënten. De reden achter deze T-cel hyporesponsiviteit of tolerantie is niet bekend. Cellen van het innate immuunsysteem, zoals natural killer (NK) cellen of

dendritische cellen (DC), vertegenwoordigen de eerste afweer tegen virusinfecties. NK cellen dragen bij aan de anti-virale weerstand door directe cytotoxiciteit van virus-geïnfecteerde cellen door de productie van cytokines welke de virale replicatie controleren. Recentelijke inzichten in NK-biologie benadrukken de belangrijke rol van NK cellen in de controle van de adaptieve immuunrespons. Het belang van NK cellen bij de initiatie van T-cel responsen komt voort uit de interactie met DC. Een gestoorde T-cel of DC activiteit wordt dan ook gezien in chronische HBV-infectie, wat weer het gevolg zou kunnen zijn van de remmende invloed van HBV op NK cellen.

Ondanks het feit dat ongeveer 50% van de intrahepatische immuuncellen gevormd wordt door NK cellen, is de rol van NK cellen gedurende HBV infectie relatief onbekend. De schaars aanwezige literatuur toont verschillen tussen de HBV-specifieke T-cel respons in circulatie en in de lever. Dit toont het belang van onderzoek naar de intrahepatische immuunrespons in aanvulling op de perifere immuunrespons. Het gebruik van de miniem-invasieve techniek van de leverzuigpunctie (FNAB) laat ons toe om bij chronische HBV patiënten veilig en frequent levermateriaal te verkrijgen om de lokale antivirale immuunrespons in de lever te onderzoeken, ook gedurende antivirale therapie.

Afname van de HBV virale load ten gevolge van de behandeling met de nucleotide analoog adefovir dipivoxil gaf enig herstel van de functie en frequentie van DC en afname van de hoeveelheid Tregs. Tenofovir is een recentelijk geregistreerde, krachtige remmer van HBV-replicatie in vitro. In recente klinische onderzoeken geeft tenofovir superieure antivirale therapie boven adefovir dipivoxil en een significante virus daling binnen 12 weken.

## **Doel van het onderzoek**

Onze hypothese luidt: HBV interfereert met de functie van intrahepatische immuuncellen van de innate afweer, met name NK cellen.

Omdat NK cellen een grote rol spelen in de antivirale immuniteit en omdat NK cellen een groot deel van de intrahepatische populatie immuuncellen vormen, zouden wij het effect van tenofovir-geïnduceerde virale load daling op de NK cel-gemedieerde immuunrespons in chronisch HBV-patiënten willen onderzoeken middels de volgende immunologische onderzoeksvraag:

Wat is het effect van tenofovir-geïnduceerde virale load reductie op de frequentie, fenotype en functie van intrahepatische en perifeer circulerende NK cellen bij chronische HBV patiënten ?

## **Onderzoekopzet**

Monocentrisch, translationeel open label studie met een arm van 25 patiënten met chronische HBV.

## **Inschatting van belasting en risico**

Er is geen extra risico verbonden aan de afname van extra bloed, aangezien dit

plaatsvindt tijdens de reguliere bloedafnamen. Normaliter kunnen bloedafnamen lichte pijn, zwelling en/of infectie veroorzaken of een blauwe plek. Verder kunnen zuigbiopten lichte pijn en/of een blauwe plek veroorzaken. Andere ongemakken zijn, tijdens de honderden zuigbiopten die in onze kliniek al gedaan zijn, niet voorgekomen en ook niet in de onderzoekswereld beschreven.

## Contactpersonen

### Publiek

Foundation for Liver Research (SLO)

's Gravendijkwal 230, room Ba 393  
3015 CE Rotterdam  
NL

### Wetenschappelijk

Foundation for Liver Research (SLO)

's Gravendijkwal 230, room Ba 393  
3015 CE Rotterdam  
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)

- Mannelijke en vrouwelijke patienten ouder dan 18 jaar, met bewijs voor een chronische HBV infectie
- Indicatie voor antivirale therapie volgens huidige klinische richtlijnen
- Geschreven toestemmingsverklaring, voorafgegaan door gedegen informatie aan de patient

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

- Andere oorzaken voor leverziekten of co-infecties
- andere significante co-morbiditeit
- Aanwezigheid van contra-indicaties voor antivirale therapie met tenofovir

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-02-2009

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2008

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-12-2009  
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     | NL23880.078.08 |