

Klinische implicaties van kwantitatieve hepatitis B virus DNA metingen

A.A. van der Eijk

De ontwikkeling van amplificatie technieken heeft de mogelijkheid om het hepatitis B virus zowel kwalitatief als kwantitatief te detecteren, gerevolutioniseerd. De doelstellingen van dit proefschrift waren om de klinische implicaties van kwantitatieve HBV DNA metingen te beschrijven.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de predictieve waarde van kwantitatieve HBeAg en HBV DNA metingen in het identificeren van non-responders van Interferon-alfa (IFN- α) therapie. Monitoring met kwantitatieve HBV DNA metingen was superieur ten opzichte van monitoren met kwantitatieve HBeAg metingen. Deze studie heeft ook aangetoond dat kwantitatief testen op HBV DNA niveau op baseline in combinatie met het meten van daling van HBV DNA tussen baseline en week 12 een hoge predictieve waarde heeft voor het identificeren van patiënten, die eigenlijk geen kans hebben op respons met IFN- α therapie.

Kwantificeren van HBV DNA maakte het voor klinici mogelijk om klinische situaties, zoals het effect van therapie en het voorkomen van resistente variant virussen te monitoren. Wij beschrijven een patiënt, die een lamivudine-resistente mutant ontwikkeld, tijdens langdurig gebruik van lamivudine (**hoofdstuk 3**). Onze studie toont de blijvende aanwezigheid van YMDD varianten aan voor ten minste 41 weken na stoppen van lamivudine. Dit gegeven heeft onmiddellijk implicaties voor de selectie van het optimale geneesmiddel in het geval van re-initiatie in studies, of bijv. voor en na levertransplantatie.

Vanwege het optreden van mutaties tijdens langdurige therapie met lamivudine is het noodzakelijk om nieuwe therapieën te ontwikkelen. Een wiskundig model is gebruikt om de afname van virus in hepatitis C patiënten te beschrijven. In **hoofdstuk 4** maken we gebruik van dit zelfde model om de afname van virus te beschrijven in lamivudine-resistente patiënten, die een doorbraak van HBV DNA vertonen gedurende therapie met tenofovir.

We hebben twee methodes toegepast gebaseerd op mathematische modellen van virale dynamiek: de individuele non-lineaire “fit” en de “mixed-effect” groepsgewijze “fit”. Onze data heeft laten zien, dat tenofovir effectief virusreproductie blokkeert in HBV patiënten met lamivudine-geïnduceerde HBV mutanten, maar de effectiviteit varieert enorm tussen individuen. Beide modellen kunnen gebruikt worden om daling van het virus te beschrijven gedurende therapie met tenofovir.

Het openbare gezondheidszorg beleid om transmissie van HBV naar patiënten te voorkomen was in verschillende landen gebaseerd op HBeAg-status. Na incidenten waarbij transmissie van HBeAg negatieve chirurgen heeft plaatsgevonden was er een meer betrouwbare schatting nodig om niet-infectiviteit vast te stellen. Serum HBV DNA niveau zal meer betrouwbaar zijn om niet-infectiviteit in te schatten, dan HBeAg-status alleen. In **hoofdstuk 5** geven we een overzicht van dokter-patient transmissie van HBV met het belangrijkste focus op kwantitatieve HBV DNA niveaus. Om verlies van

expertise en nosocomiale transmissie te voorkomen kan aan hoog-viremische HCWs antivirale therapie aangeboden worden.

Elk land in Europa heeft zijn eigen regels en leidraden voor de management van HBV- geïnfekteerde HCWs. In **hoofdstuk 6** bespreken we zowel de implicaties van het meten van HBV DNA niveaus in HCWs als de consequenties voor de management van deze groep patiënten door onze data van Nederlandse HCWs te vergelijken met de beschikbare data van de HCWs van het Verenigd Koninkrijk.

Meer informatie betreffende de precieze hoeveelheid van HBV DNA in de verschillende lichaamsvloeistoffen geeft inzicht in de potentiële infectiviteit van deze vloeistoffen. We hebben de resultaten beschreven van gepaarde kwantitatieve HBV DNA metingen in serum, speeksel en urine in chronische HBV patiënten (**Hoofdstuk 7**). We hebben een niet-lineaire correlatie gevonden tussen het niveau van HBV DNA in serum en het niveau van HBV DNA in speeksel of urine. Bovendien vonden we significante hoeveelheden HBV DNA in speeksel en urine in chronische HBV patiënten met hoge virus niveaus in serum en dit gegeven kan implicaties hebben voor het begrijpen van hepatitis B epidemiologie, daar de origine van de infectie onbekend is tot in 20% van de gevallen.

Concluderend, de komst van DNA sequensing maakte de detectie mogelijk van precore mutanten, YMDD mutanten en het vergelijken van virus isolaties op het niveau van het genoom. Kwantificatie van HBV DNA kan gebruikt worden om de infectiviteit te bepalen, om virale kinetiek te bestuderen en om het effect van therapie of de opkomst van resistente varianten tegen het geneesmiddel te monitoren. Deze nieuwe technologieën maakte de introductie mogelijk van een individuele patiënt management concept.