

Anti-HBs immune complex levels: A novel marker of hepatitis flare following nucleos(t)ide analogue withdrawal in HBeAg-negative chronic hepatitis B

Hume SJ et al. J Infect Dis. 2025 Nov 14

doi: 10.1093/infdis/jiaf569

Background and aims: Humoral immunity is thought to play a key role in the immunopathogenesis of chronic hepatitis B (CHB). Peaks in anti-HBs immune complexes (HBsAg-ICs) have been associated with subsequent HBsAg seroclearance. Discontinuation of nucleos(t)ide analogue (NA) therapy can promote HBsAg seroclearance but also carries a risk of hepatitis flare. We evaluated the relationship between serum HBsAg-IC levels and hepatitis flare following NA cessation in HBeAg-negative CHB.

Methods: In a multicentre prospective cohort of non-cirrhotic HBeAg-negative CHB patients undergoing NA discontinuation, we conducted a nested case-control analysis (n=38). Stored serum samples were tested for HBsAg-IC at end-of-treatment (EOT) and at serial timepoints off-treatment. Cases (n=24) experienced a hepatitis flare (ALT >5x upper limit of normal); controls (n=14) did not. Associations between HBsAg-IC levels and clinical outcomes were analysed.

Results: Serum HBsAg-ICs were detectable in 97% of participants at EOT. High HBsAg-IC levels (≥ 40 IU/mL) at EOT were less frequent amongst those who developed hepatitis flare (8%) versus controls (57%, $p = 0.002$). Individuals treated with tenofovir (vs other nucleos(t)ide analogue) had lower EOT HBsAg-IC levels. Longitudinal analysis revealed dynamic increases in HBsAg-IC levels during hepatitis flare, peaking with maximal ALT. Participants who experienced beneficial flares ($\geq 1 \log_{10}$ HBsAg reduction) had higher EOT and peak off-treatment HBsAg-IC levels compared to those with non-beneficial flares.

Conclusion: Serum HBsAg-ICs are detectable in patients with CHB and low levels at EOT are associated with risk of hepatitis flare after NA cessation. These findings support the role of humoral immunity in CHB immunopathogenesis.

Σχολιασμός

Η διακοπή της θεραπείας με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NAs) σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική Χρόνια Ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) μπορεί να εξεταστεί σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών ακόμη και πριν από την επίτευξη απώλειας του HBsAg. Στόχος αυτής της στρατηγικής είναι η αύξηση της πιθανότητας λειτουργικής ίασης, δηλαδή της απώλειας του HBsAg.

Σύμφωνα με τις πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Μελέτης του Ήπατος, η διακοπή των NAs σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ μπορεί να θεωρηθεί εφικτή όταν πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια: HBV-DNA κάτω από το όριο ανίχνευσης για τουλάχιστον τρία έτη, απουσία προχωρημένης ηπατικής ίνωσης και χαμηλά επίπεδα HBsAg κατά τον χρόνο διακοπής της θεραπείας. Ειδικότερα, επίπεδα HBsAg που έχουν συσχετισθεί με ευνοϊκή έκβαση, συμπεριλαμβανομένης αυξημένης πιθανότητας απώλειας του HBsAg, είναι <100 IU/mL σε ασιατικούς πληθυσμούς και <1.000 IU/mL σε Καυκάσιους ασθενείς.

Ωστόσο, υπογραμμίζεται ότι τα επίπεδα HBsAg δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη βαρύτητα ή τον χρόνο εμφάνισης αναζωπυρώσεων της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στο πλαίσιο αυτό, η χρήση νεότερων ιολογικών δεικτών, όπως το HBV-RNA και το Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg), έχει προταθεί ως συμπληρωματική προσέγγιση πέραν του HBsAg, με στόχο την καλύτερη ταυτοποίηση ασθενών που ενδέχεται να αποκομίσουν το μεγαλύτερο όφελος από τη διακοπή των NAs, με ταυτόχρονα χαμηλότερο κίνδυνο κλινικά σημαντικής αναζωπύρωσης.

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα αρκετών έως σήμερα μελετών, τα διαθέσιμα δεδομένα παραμένουν ανεπαρκή για να υποστηρίξουν την ευρεία ένταξη των δεικτών αυτών στην καθημερινή κλινική πράξη. Στο πλαίσιο αυτό, η μελέτη των Hume SJ et al αξιολογεί την αξιοπιστία των επιπέδων HBsAg/anti-HBs immune complexes (HBsAg-ICs) κατά την διακοπή των NAs για την πρόβλεψη αναζωπύρωσης.

Πρόκειται για μελέτη παρατήρησης μη κίρρωτικών ασθενών με HBeAg αρνητική ΧΗΒ με διάστημα παρακολούθησης 96 εβδομάδες. Ως αναζωπύρωση ορίστηκαν τιμές ALT > 5x της ανώτερης φυσιολογικής τιμής ενώ ως ιολογική υποτροπή τιμές HBV-DNA >2000 IU/mL κατά το διάστημα παρακολούθησης.

Στη μελέτη εντάχθηκαν 38 ασθενείς, 61% άνδρες, στην πλειοψηφία τους Ασιάτες (82%). Οι επικρατούντες γονότυποι ήταν οι B (55%) και C (21%), η πλειονότητα των ασθενών (61%) ελάμβανε entecavir και η διάμεση τιμή HBsAg κατά την διακοπή των NAs ήταν 637 (193–1819) IU/mL. Αναζωπύρωση ΧΗΒ παρουσίασαν 24 ασθενείς και ιολογική υποτροπή 33.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, επίπεδα HBsAg-IC ≥ 40 IU/mL στο τέλος της θεραπείας παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά λιγότερο συχνά σε ασθενείς με αναζωπύρωση ΧΗΒ έναντι αυτών χωρίς [2/24 (8%) vs 8/14 (57%), $p = .002$]. Αντιθέτως, η διάμεση τιμή HBsAg δε διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων. Επιπλέον, τα επίπεδα HBsAg-IC στο τέλος της αγωγής ήταν υψηλότερα σε

ασθενείς με αναζωπύρωση στους οποίους το HBsAg παρουσίασε μείωση $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL έναντι αυτών χωρίς μείωση ή με μικρότερες μειώσεις [15.14 (7.71–29.17) vs 4.3 (1.78–10.96), $P = .030$]. Επίσης σημαντικό, τα επίπεδα HBsAg-IC παρουσίασαν αύξηση κατά την έναρξη της αναζωπύρωσης, προ της επίτευξης της μέγιστης τιμής ALT, με επάνοδο στις τιμές της διακοπής μετά την αποδρομή της αναζωπύρωσης. Σημειώνεται ότι λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών με απώλεια HBsAg, το συγκεκριμένο καταληκτικό σημείο δεν μελετήθηκε.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη που αξιολογεί την κλινική σημασία της μέτρησης των επιπέδων HBsAg-IC κατά τη διακοπή θεραπείας με NAs. Σημαντικοί περιορισμοί περιλαμβάνουν την κυρίως ασιατική προέλευση των συμμετεχόντων, το μικρό μέγεθος δείγματος και τον περιορισμένο αριθμό ασθενών με απώλεια HBsAg.

Παρά αυτούς τους περιορισμούς, η διαπίστωση σημαντικών διαφορών στα επίπεδα HBsAg-IC μεταξύ ασθενών με και χωρίς αναζωπύρωση, καθώς και οι παρατηρούμενες μεταβολές στην κινητική των HBsAg-IC κατά την αναζωπύρωση, υποδεικνύουν ότι ο δείκτης αντανάκλα σημαντικές πτυχές της ανοσιακής απάντησης στη ΧΗΒ μετά τη διακοπή των NAs. Συνεπώς, μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την ταυτοποίηση ασθενών με καλύτερο προφίλ οφέλους–κινδύνου. Απαιτούνται μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.