

Predictors of hepatic flares after nucleos(t)ide analogue cessation - Results of a global cohort study (RETRACT-B study)

Dongelmans EJ, Hirode G, Hansen BE, Chen CH, Su TH, Seto WK, Furquim d'Almeida A, van Hees S, Papatheodoridi M, Lens S, Wong GLH, Brakenhoff SM, Chien RN, Feld JJ, Chan HLY, Fornis X, Papatheodoridis GV, Vanwollegghem T, Yuen MF, Hsu YC, Kao JH, Cornberg M, Sonneveld MJ, Jeng WJ, Janssen HLA, on behalf of the RETRACT-B study group. Predictors of hepatic flares after nucleos(t)ide analogue cessation - Results of a global cohort study (RETRACT-B study). *Journal of Hepatology*, 2024

doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.015.

Abstract

Background and Aims

Flares after nucleos(t)ide analogue (NA) cessation are common and potentially harmful. Predictors of flares are required for risk stratification and to guide off-treatment follow-up.

Method

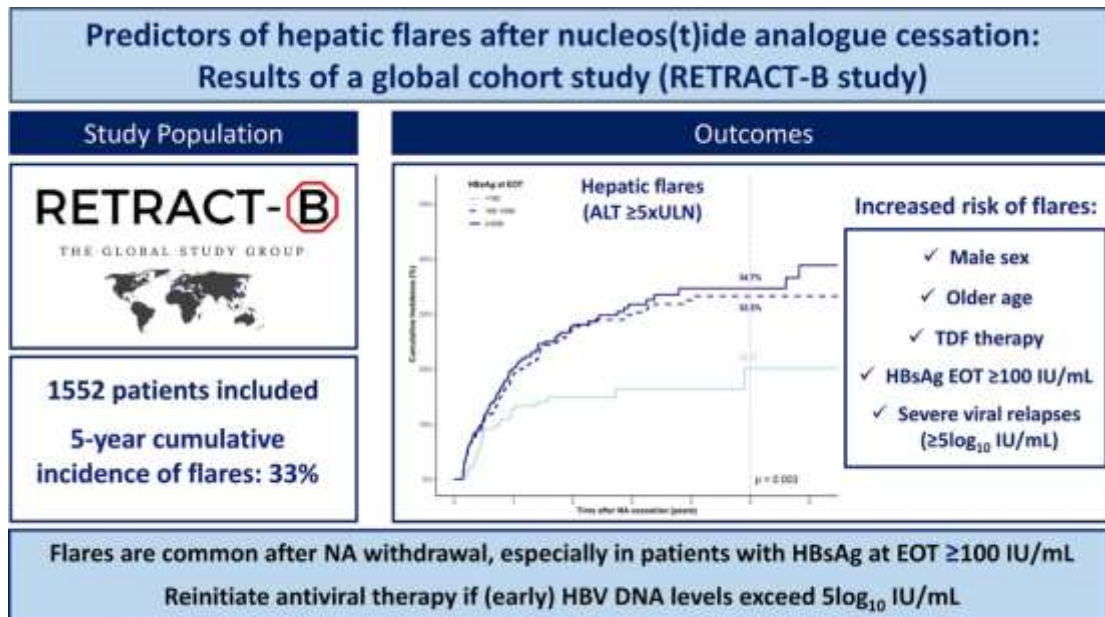
This multicenter cohort study included virally suppressed patients with chronic hepatitis B (CHB) who were hepatitis B e antigen negative at NA cessation. Hepatic flares were defined based on an ALT-levels of ≥ 5 -, 10- or 20 x upper limit of normal (ULN). Multivariable Cox regression analyses were performed censoring at retreatment, HBsAg-loss and loss-to-follow-up. A sub-analysis was performed including HBV DNA levels $< \text{wk}12$ as time-dependent covariate.

Results

Of the 1552 included patients, 350 developed a flare ($\text{ALT} \geq 5 \times \text{ULN}$), of whom 70% within the first year. One-year cumulative incidences for ALT flares $\geq 5 \times$, $\geq 10 \times$, $\geq 20 \times \text{ULN}$ were 18.6%, 10.2% and 3.4%, respectively. Severity of flares decreased over time, but severe flares still occurred after one year. Thirteen patients decompensated after a flare, of whom 3 died. Flares seemed not associated with increased rates of HBsAg loss (adjusted Hazard Ratio [aHR] 1.42, $P=0.28$). Multivariable-analyses showed that older age (aHR:1.02, $P=0.001$), male sex (aHR:1.57, $P=0.003$), HBsAg levels at NA withdrawal (100-1,000 IU/mL; aHR:1.99, $P<0.001$; $>1,000$ IU/mL; aHR:2.65, $P<0.001$) and Tenofovir (TDF) vs. Entecavir therapy (aHR:2.99, $P<0.001$) were predictive for flares ($\geq 5 \times \text{ULN}$). Early HBV DNA levels $> 5 \log_{10}$ IU/mL were associated with the highest risk of flares (aHR:2.36, $P<0.001$).

Conclusion

Flares are common after NA withdrawal, especially within the first year and can result in hepatic decompensation and death. Older age, male sex, higher HBsAg levels at end of treatment and TDF therapy were associated with a higher risk of flares. Close monitoring and retreatment should be considered if HBV DNA levels exceed $> 5 \log_{10}$ IU/ml within the first 12 weeks.



Dongelmans, et al. *Journal of Hepatology*

Η παρούσα μελέτη ανέλυσε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, αντιγόνο e αρνητική, σε κατάσταση ιολογικής ανταπόκρισης, στους οποίους διεκόπη η αγωγή με νουκλεοσ(τ)ιδικό ανάλογο. Μετά την διακοπή συχνά παρατηρούνται εξάρσεις ηπατίτιδας, ακόμη και μετά από τον πρώτο χρόνο.

Μεγαλύτερη προσοχή, σύμφωνα με την παρούσα ανάλυση, χρήζουν οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με επίπεδα HBsAg >100 IU/mL στο τέλος της αγωγής, οι άρρενες ασθενείς και όσοι ελάμβαναν θεραπεία με τενοφοβίρη. Ακόμη, εντατικότερη παρακολούθηση και επανέναρξη της αγωγής απαιτείται σε όσους εμφανίζουν επίπεδα HBV DNA πάνω από $5\log_{10}$ IU/mL κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες από την διακοπή της αγωγής.

Σε αυτή την πρώτη, παγκόσμιας εμβέλειας, πολυκεντρική μελέτη παρουσιάζονται τα δεδομένα γύρω από την εμφάνιση εξάρσεων ηπατίτιδας μετά την διακοπή της αγωγής με νουκλεοσ(τ)ιδικό ανάλογο σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. Τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν τους θεράποντες ιατρούς για την παρακολούθηση των ασθενών μετά την διακοπή της αγωγής, βοηθώντας να αναγνωριστούν όσοι είναι υψηλού κινδύνου για εξάρσεις και πιθανότερα να χρειαστεί να τεθούν εκ νέου σε αντική αγωγή.

Θεοδώρα Οικονόμου
Ειδικός Παθολόγος
Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
ΓΝΘ Ιπποκράτειο