

## **Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia**

Joel S Emery, Magdalena Kuczynski, Danie La, Saeed Almarzooqi, Matthew Kowgier, Hemant Shah, David Wong, Harry L A Janssen and Jordan J Feld

Am J Gastroenterol 2017;112:1298-1308

Η μικτή κρυσφαιριναιμία (MK) έχει στενή συσχέτιση με τη χρόνια ηπατίτιδα C (XHC) και είναι αποτέλεσμα της ανοσολογικής διέγερσης των Β κυττάρων από τη χρόνια λοίμωξη. Η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική αγγειίτιδα (μικτή κρυσφαιριναιμική αγγειίτιδα-ΜΚΑ) με δερματικές, νευρολογικές, μυοσκελετικές και νεφρολογικές εκδηλώσεις. Η MK ανευρίσκεται μέχρι και στο 30% των ασθενών με XHC αλλά <10% των ασθενών έχει κλινική εκδήλωση.

Η παραδοσιακή θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη (PR) και η επίτευξη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) έχει συσχετιστεί με ύφεση των εκδηλώσεων MK σε αρκετές περιπτώσεις. Επιπλέον, η θεραπευτική προσέγγιση της ανοσολογικής καταστολής με rituximab έχει καταδείξει σημαντική ύφεση σε σοβαρές μορφές ΜΚΑ, αλλά ο κίνδυνος λοιμώξεων και υποτροπής της νόσου μετά τη διακοπή της ανοσοκαταστολής αποτελούν σημαντικούς αρνητικούς παράγοντες. Ο ρόλος των νεότερων αντιικών φαρμάκων για τη θεραπεία της XHC από του στόματος (DAA's) και των πολύ υψηλών ποσοστών SVR που επιτυγχάνουν αναμένεται να είναι σημαντικός για τη θεραπεία της MK.

Πρόκειται για Καναδική αναδρομική μελέτη 83 ασθενών (μέση ηλικία 58 έτη, 61% άντρες) με XHC και MK που έλαβαν θεραπεία είτε με PR (20.5%) είτε με DAA's (79.5%). Σημαντικό ποσοστό των ασθενών ήταν κίρρωτικοί (64%, ενδιάμεση τιμή MELD 6), επαναθεραπευόμενοι (60%) με γονότυπο 1a (34%). Συμπτώματα MK είχαν οι 18 ασθενείς (δερματολογικά 83.3%, νεφρολογικά 55.5%, νευρολογικά 22.2% και μυοσκελετικά 16.7%), ενώ οι υπόλοιποι 65 ήταν ασυμπτωματικοί.

Τελικά, SVR12 πέτυχε το 82.35% των ασθενών με PR και το 92.42% (p=0.35) των ασθενών με DAA's. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την επίτευξη SVR12 μεταξύ συμπτωματικών και ασυμπτωματικών ασθενών (88.9% vs 90.8% αντίστοιχα, p=1).

Ανοσολογικά δεδομένα μετά τη θεραπεία είχαν οι 68 ασθενείς: πλήρη ανοσολογική ανταπόκριση (μη ανιχνεύσιμος κρυοκρίτης) πέτυχαν οι μισοί από τους ασθενείς με SVR12. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς πέτυχαν πλήρη ανοσολογική ανταπόκριση σε ποσοστό 50.9% έναντι 27.3% των συμπτωματικών (p=0.17).

Πλήρης κλινική ανταπόκριση (νεφρολογική εκδήλωση: ύφεση αιματοουρίας/πρωτεινουρίας και ομαλοποίηση νεφρικής λειτουργίας με  $eGFR > 60 \text{ ml/min}$ , δερματολογική εκδήλωση: πλήρης ύφεση πορφύρας ή/και ελκών, μυοσκελετική εκδήλωση: απουσία αρθραλγιών, νευρολογική εκδήλωση: πλήρης ύφεση

ή σημαντική βελτίωση αναφερόμενων συμπτωμάτων από τον ασθενή) καταγράφηκε στο 38.8% των ασθενών, μερική κλινική ανταπόκριση (ύφεση τουλάχιστον των μισών συμπτωμάτων/ευρημάτων) καταγράφηκε στο 22.2% των ασθενών, ενώ οι υπόλοιποι καταγράφηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

Μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν SVR12, το 37.5% είχε πλήρη κλινική ανταπόκριση, το 25% μερική και το υπόλοιπο 37.5% καθόλου. Ένας ασθενής πέτυχε πλήρη κλινική ανταπόκριση παρά το γεγονός ότι δεν πέτυχε SVR12.

Όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ ανοσολογικής (εργαστηριακής) και κλινικής ανταπόκρισης: από τους ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση το 57.1% είχε μη ανιχνεύσιμες κρυσφαιρίνες. Αντίθετα, όλοι πλην ενός ασθενή με πλήρη ανοσολογική ανταπόκριση είχαν και συνοδό πλήρη κλινική ανταπόκριση.

Από τους 7 ασθενείς με ήπια-μέτρια ΜΚΑ και από τους 7 ασθενείς με σοβαρή ΜΚΑ οι 6 και ο ένας αντίστοιχα παρουσίασαν πλήρη κλινική ύφεση. Επιτυχή θεραπεία διάσωσης με πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με rituximab ή πρεδνιζολόνη χρειάστηκαν και οι 4 ασθενείς με καταστροφική (fulminant) ΜΚΑ.

Έξι ασθενείς ανέπτυξαν λεμφουπερπλαστική νόσο (1 λεμφοβλαστικό λέμφωμα, 1 θυλακιώδες λέμφωμα, 1 μονοκλωνική γαμμαπάθεια και 3 λέμφωμα οριακής ζώνης). Συμπληρωματική θεραπεία (rituximab based) χρειάστηκαν οι 2 παρά την επίτευξη SVR. Σημειώνεται ότι και οι 3 ασθενείς με λέμφωμα οριακής ζώνης δεν χρειάστηκαν περαιτέρω θεραπεία μετά την επίτευξη SVR.

Όσον αφορά τις επιπλοκές κατά τη διάρκεια της θεραπείας αυτές εμφανίστηκαν κυρίως στους ασθενείς που έλαβαν PR: 2 ασθενείς νοσηλεύτηκαν (1 ασκίτης, 1 ηπατική εγκεφαλοπάθεια) και 2 εμφάνισαν αναιμία. Στην ομάδα των DAA's παρατηρήθηκαν 3 ασθενείς με άρση ηπατικής αντιρρόπησης (1 κίρσικη αιμορραγία, 2 ηπατική εγκεφαλοπάθεια).

**Συμπερασματικά**, τα ποσοστά SVR ήταν άκρως ικανοποιητικά ακόμα και στην ομάδα που έλαβαν PR. Παρόλα αυτά, η επιτυχής θεραπεία της ΧΗC συνδυάζεται με ανοσολογική ανταπόκριση στο 29.4% των περιπτώσεων με ίσως λίγο καλύτερα αποτελέσματα (όχι στατιστικά σημαντικά) για την ομάδα της ιντερφερόνης σε σχέση με τη ομάδα των DAA's. Πλήρης κλινική ανταπόκριση παρουσίασε το 38.8% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με DAA's που είναι χαμηλότερο από το ιστορικά αναφερόμενο 44-67.5% των ασθενών με σχήματα ιντερφερόνης προηγούμενων μελετών. Συνεπώς η ταχεία ιολογική ανταπόκριση και τα υψηλά ποσοστά επίτευξης SVR με τα σχήματα DAA's δεν προδικάζουν κλινική ύφεση της ΜΚ-ΜΚΑ, καθώς ο χρόνος που απαιτείται για την “επαναρρύθμιση” του ανοσολογικού συστήματος να είναι μεγαλύτερος.

<https://www.nature.com/ajg/journal/v112/n8/full/ajg201749a.html>

**Επιμέλεια: Νικόλαος Παπαδόπουλος**