

# LE CRIOGLOBULINEMIE HCV-CORRELATE NELL'ERA DEI DAA

*Salvatore Sollima*

*Malattie infettive III, Ospedale L. Sacco*

**Milano, 15 giugno 2018**



# Quali crioglobulinemie HCV-correlate?

Proliferazione clonale B-cellulare benigna

HCV



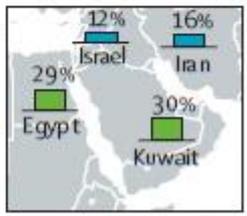
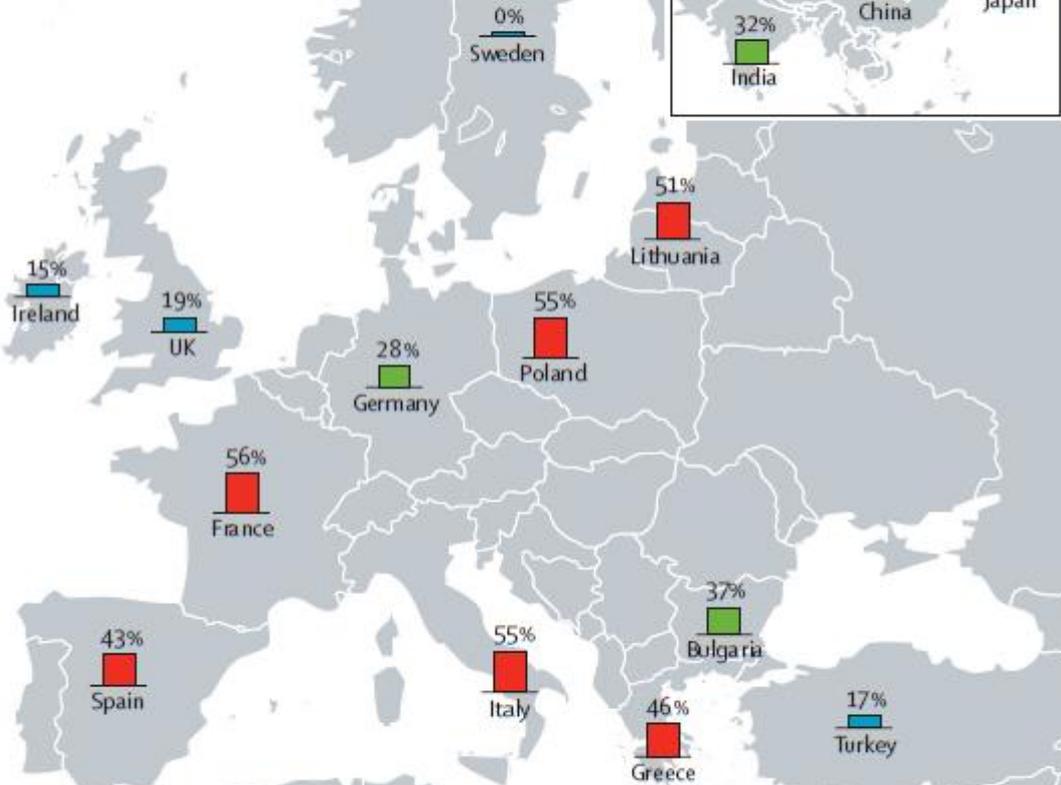
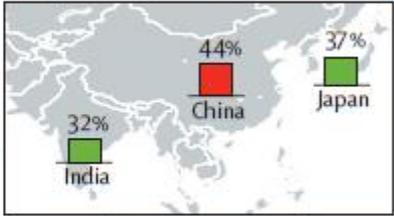
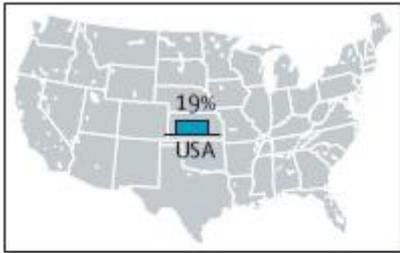
**Crioglobulinemia mista (tipo II e III) (MC):**  
presenza in circolo di immunocomplessi di IgG policlonali (autoAg) e IgM mono- o policlonali (autoAb) con attività di FR che precipitano a T <math><37^{\circ}\text{C}</math>



**Vasculite crioglobulinemica mista (MCV):** vasculite sistemica da deposizione delle crioglobuline sulla parete dei vasi di piccolo e medio calibro

Nel 12-56% dei pazienti con infezione cronica da HCV

Nell'1-5% dei pazienti con infezione cronica da HCV



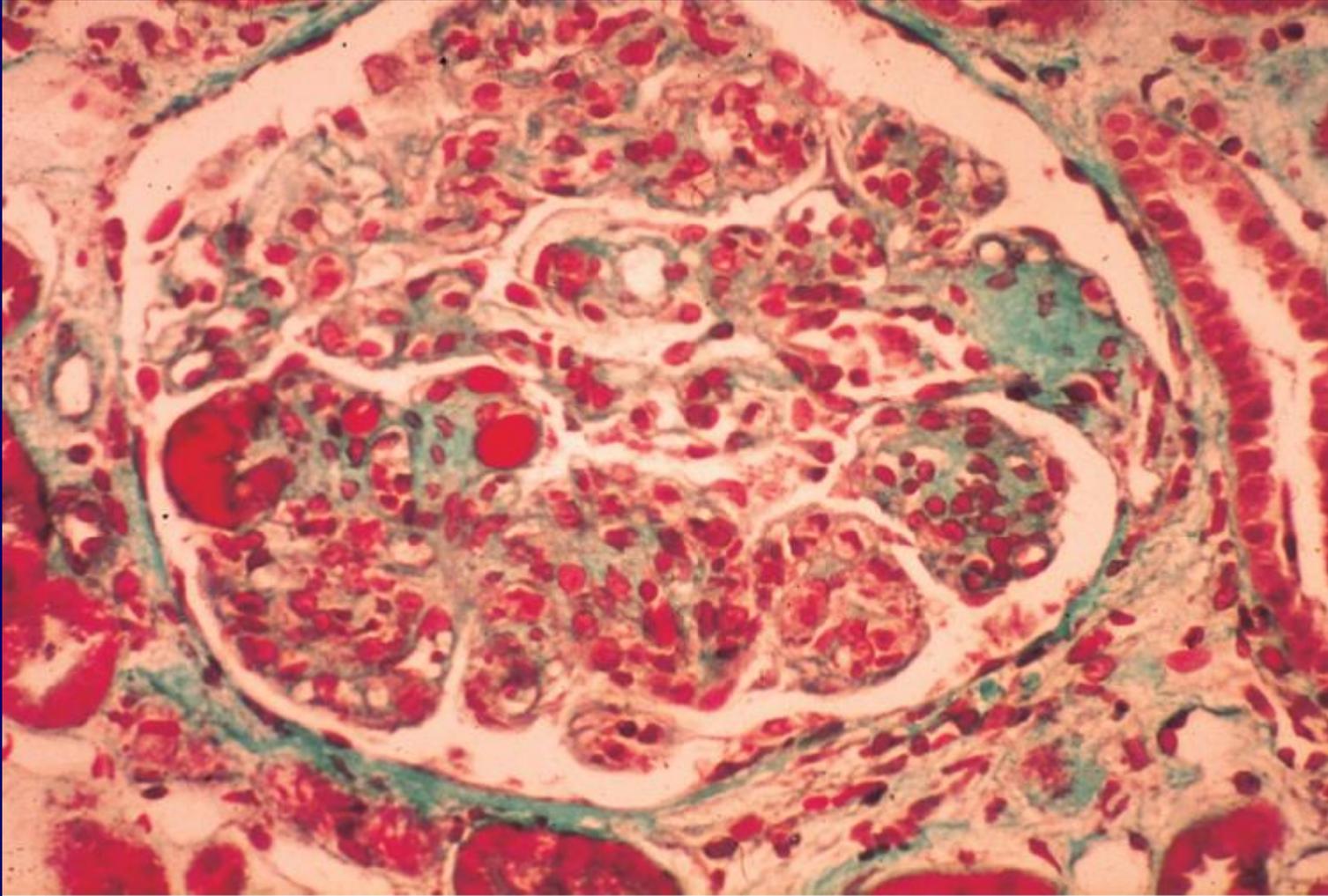
**Prevalence of MC**

**Ramos-Casals M et al. Lancet 2012**









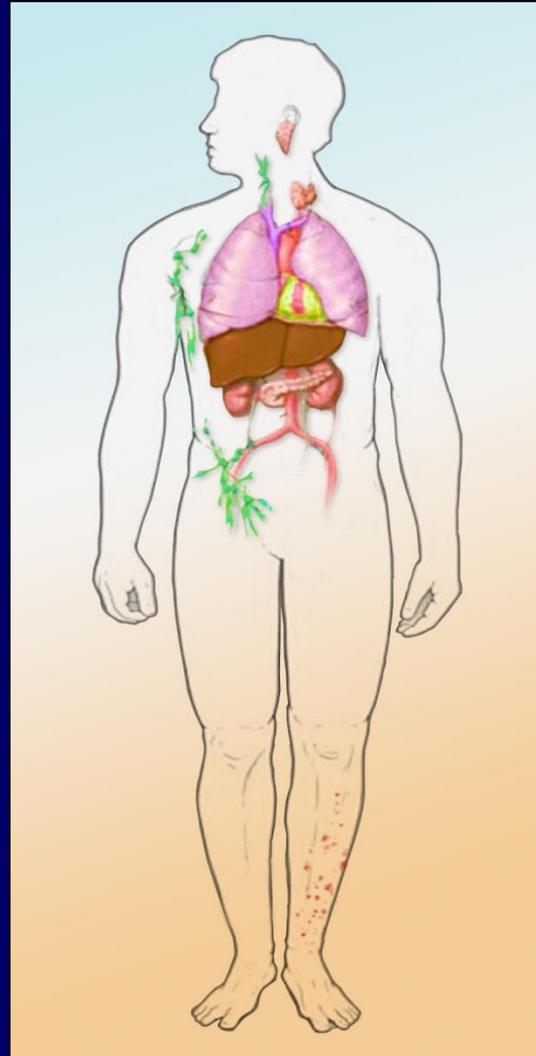
# Extrahepatic Manifestations of HCV

## Strongly associated

- Cryoglobulinemic vasculitis
- Lymphoproliferative disorders (B-cell NHL, MGUS)
- Porphyria cutanea tarda

✓ **HCV accounts for more than 80% of cases of MCV**

✓ **MCV is the most frequent extrahepatic manifestation of chronic HCV infection**



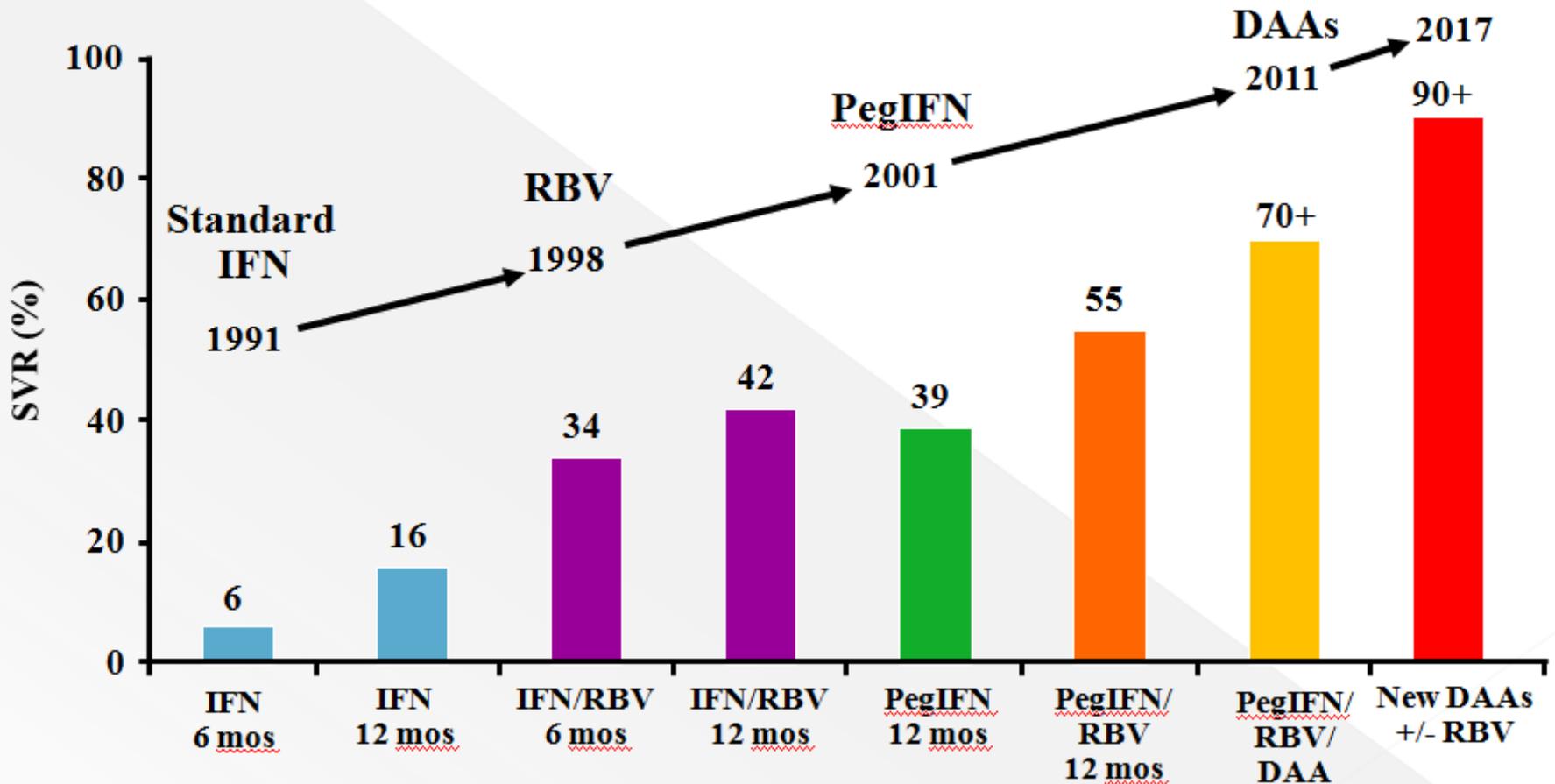
## Possibly associated

- Type 2 diabetes
- Autoimmune thyroiditis
- Lichen planus
- Idiopathic pulmonary fibrosis
- Sicca syndrome
- Mooren corneal ulcer
- Cardiovascular disease
- Autoimmune thrombocytopenia
- Neurological disease

Pascual M et al. J Infect Dis 1990; Ferri C et al. Clin Exp Rheumatol 1991; Galli M et al. Lancet 1992; Monti G et al. QJM 1995; Agnello V et al. Arthritis Rheum 1997; Zignego AL et al. Dig Liver Dis 2007; Negro F et al. Gastroenterology 2015.

# CHC Therapy History

Treatment of HCV-MCV has followed the evolution of CHC treatment



Adapted from the US FDA, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting

# Era pre-DAA

- Risposta clinica (completa o parziale) nel 44-78% dei pazienti con SVR dopo pegIFN/RBV (Mazzaro C et al. J Hepatol 2005; Cacoub P et al. Arthritis Rheum 2005; Gragnani L et al. Hepatology 2015 )

Le nostre informazioni sulla risposta clinica delle MCV al trattamento con pegIFN/RBV vengono da quella quota di pazienti eleggibili al trattamento (da cui sono stati esclusi i pazienti più complessi o con forme più avanzate) che hanno risposto allo stesso tollerandolo per il tempo necessario: ~30% del totale dei casi di HCV-MCV

- In corso di trattamento possibilità di eventi avversi immuno-mediati (tiroidite, poliartrite simil-reumatoide) anche gravi e di peggioramento di alcune manifestazioni vasculitiche (neuropatia periferica, ulcere cutanee) (Pietrogrande M et al. Autoimmun Rev 2011)
- Diverse controindicazioni alla terapia con pegIFN (età avanzata, cirrosi scompensata, depressione maggiore, cardiopatia ischemica, tireopatia non trattata, diabete non controllato, malattie autoimmuni, emoglobinopatie)



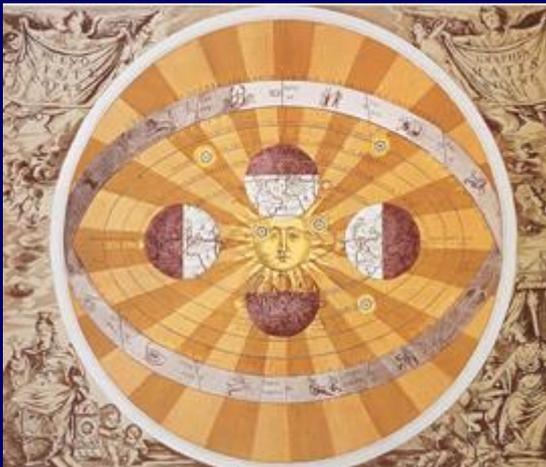
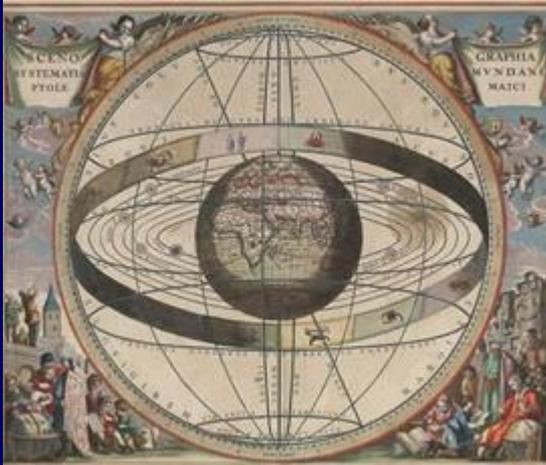
## PegIFN $\alpha$ /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis

David Saadoun<sup>1,2,\*</sup>, Matthieu Resche Rigon<sup>3</sup>, Stanislas Pol<sup>4</sup>, Vincent Thibault<sup>5</sup>, François Blanc<sup>6</sup>, Gilles Pialoux<sup>7</sup>, Alexandre Karras<sup>8</sup>, Dorothée Bazin-Kara<sup>9</sup>, Cécile Cazorla<sup>10</sup>, Daniel Vittecoq<sup>11</sup>, Lucile Musset<sup>12</sup>, Julie Peltier<sup>13</sup>, Olivier Decaux<sup>14</sup>, Jean-Marc Ziza<sup>15</sup>, Olivier Lambotte<sup>16</sup>, Patrice Cacoub<sup>1,2,\*</sup>

2015

- Studio prospettico, 30 pazienti con HCV-MCV, genotipo 1, 77% non- responder a precedente terapia con pegIFN/RBV, trattati con pegIFN/RBV + TVR o BOC
- SVR 67% alla PTW24
- Risposta clinica completa (scomparsa di porpora, artralgia e astenia, miglioramento della neuropatia e della nefropatia) nel 70% dei pazienti, parziale nel 30% dei pazienti con SVR
- Scomparsa delle crioglobuline nel 54% alla PTW24
- Eventi avversi gravi (principalmente di tipo ematologico e infettivo) nel 47% dei pazienti

# Nuovi DAA



- Elevata efficacia
- Attività pan- o multi-genotipica
- Regimi IFN-free e RBV-free
- Ridotta durata di trattamento
- Poche interazioni farmacologiche
- Facile somministrazione
- Elevata tollerabilità

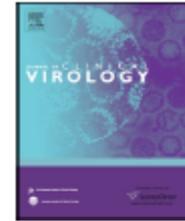


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Journal of Clinical Virology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcv](http://www.elsevier.com/locate/jcv)



### Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinemia with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir and ribavirin: A case report



Mihá

- Uomo di 40 aa, genotipo 1b, con artralgia, porpora, neuropatia periferica
- Alla PTW12 HCV RNA negativo, criocrito negativo, condizioni cliniche migliorate

### Rapid Resolution of Hepatitis C Virus–Associated Cryoglobulin Rash With Use of Direct-Acting Antivirals



- Donna di 52 aa, genotipo 1b, con porpora, CKD stadio III, proteinuria
- SVR12 dopo SOF + SIM
- Risoluzione persistente della porpora, miglioramento della nefropatia (ulteriore miglioramento nei 10 mesi dopo fine trattamento)
- Riduzione del criocrito

# Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study

David Saadoun,<sup>1,2,3,4</sup> Vincent Thibault,<sup>5</sup> Si Nafa Si Ahmed,<sup>6</sup> Laurent Alric,<sup>7</sup> Maxime Mallet,<sup>8</sup> Constance Guillaud,<sup>9</sup> Hassane Izzedine,<sup>10</sup> Aurélie Plaisier,<sup>11</sup> Hélène Fontaine,<sup>12</sup> Myrto Costopoulos,<sup>13</sup> Magali Le Garff-Tavernier,<sup>13</sup> Christophe Hezode,<sup>14</sup> Stanislas Pol,<sup>12</sup> Lucile Musset,<sup>15</sup> Thierry Poynard,<sup>8</sup> Patrice Cacoub<sup>1,2,3,4</sup>

**Ann Rheum Dis 2016**

- Studio prospettico, 24 pazienti con HCV-MCV (50% genotipo 1, 50% cirrotici, 46% naïve) trattati con SOF + RBV per 24 w
- SVR12 74% (ETR nel 92%)
- Risposta clinica completa (miglioramento alla w 24 di tutte le manifestazioni presenti al basale) in 21 (87,5%), parziale (miglioramento di alcune manifestazioni) in 3 (12,5%)
- Riduzione del criocrito mediano da 0,35 g/L al basale a 0,15 g/L alla w 24
- Interruzione del trattamento per AE in 2 pazienti

# Treatment of Hepatitis C Virus–Associated Mixed Cryoglobulinemia with Direct-Acting Antiviral Agents

Meghan E. Sise,<sup>1</sup> Allyson K. Bloom,<sup>2</sup> Jessica Wisocky,<sup>3</sup> Ming V. Lin,<sup>4</sup> Jenna L. Gustafson,<sup>3</sup>  
Andrew L. Lundquist,<sup>1</sup> David Steele,<sup>1</sup> Michael Thiim,<sup>3</sup> Winfred W. Williams,<sup>1</sup> Nikroo Hashemi,<sup>4</sup>  
Arthur Y. Kim,<sup>2</sup> Ravi Thadhani,<sup>1</sup> and Raymond T. Chung<sup>3</sup>

2016

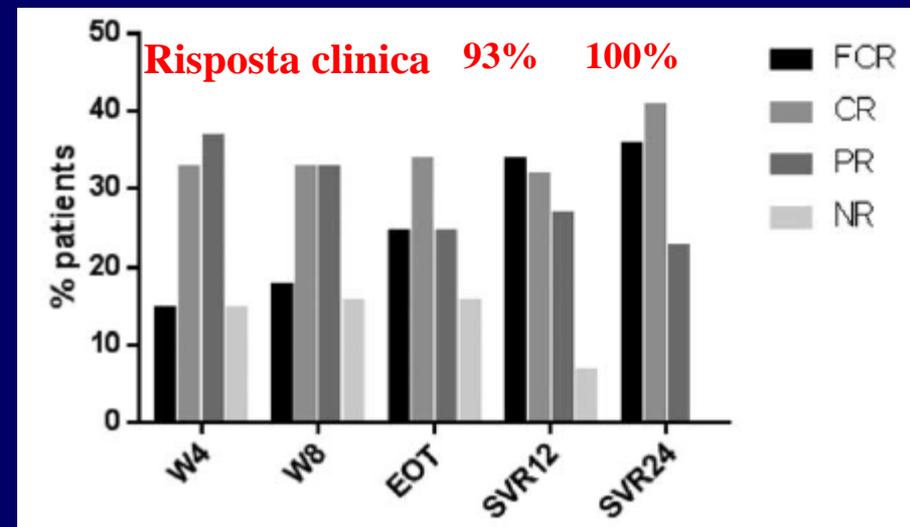
- Studio retrospettivo, 12 pazienti con HCV-MCV (59% genotipo 1, 50% cirrotici, 50% naïve) trattati con SOF + SIM o SOF + RBV per 12 w in 10 pazienti
- Risposta clinica e immunologica non definite
- SVR12 83%
- Miglioramento della funzionalità renale nei 7 pazienti con nefropatia
- Riduzione del criocrito mediano da 1,5% al basale a 0,5% a fine trattamento

# Prospective Study of Guideline-Tailored Therapy With Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus-Associated Mixed Cryoglobulinemia

Laura Gagnani,<sup>1\*</sup> Marcella Visentini,<sup>2\*</sup> Elisa Fognani,<sup>1</sup> Teresa Urraro,<sup>1</sup> Adriano De Santis,<sup>2</sup> Luisa Petracchia,<sup>1</sup> Marie Perez,<sup>3</sup> Giorgia Ceccotti,<sup>1</sup> Stefania Colantuono,<sup>2</sup> Milica Mitrevski,<sup>2</sup> Cristina Stasi,<sup>1</sup> Martina Del Padre,<sup>2</sup> Monica Monti,<sup>1</sup> Elena Gianni,<sup>1</sup> Alessandro Pulsoni,<sup>4</sup> Massimo Fiorilli,<sup>2</sup> Milvia Casato,<sup>2</sup> and Anna Linda Zignego<sup>1</sup>

Hepatology 2016

- Studio prospettico, 44 pazienti con HCV-MCV (39% cirrotici , 43% naïve) trattati con SOF + RBV, SOF + SIM\*, SOF + DCV\*, SOF + LDV\*
- SVR12 100%
- Alla PTW12 risposta immunologica completa (criocrito negativo) nel 32%, parziale (riduzione del 50% rispetto al basale) nel 39%
- Riduzione del criocrito medio da 7,2% al basale a 2,9% alla PTW12 a 1,8% alla PTW24



\*± RBV

## Persistent mixed cryoglobulinaemia vasculitis despite hepatitis C virus eradication after interferon-free antiviral therapy

- 7 pazienti consecutivi con HCV-MCV (porpora in 6, nefropatia in 5, neuropatia periferica in 3, ulcere cutanee in 2)
- SVR12 100%, risposta clinica completa in 1, risposta clinica parziale in 1, criocrito negativo solo in 1 paziente

## Persistent Hepatitis C Virus–Associated Cryoglobulinemic Vasculitis Following Virus Eradication After Direct-Acting Antiviral Therapy

- Persistenza di crioglobuline in 3/4 con pazienti con HCV-MC, nessuna risposta clinica in 2/5 pazienti con HCV-MCV nonostante SVR12 100% (PT follow-up 20-36 w)

## Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment



- Studio prospettico, 41 pazienti (44% cirrotici, 46% naïve) trattati con SOF + DCV per 12-24 w
- SVR12 100%
- Risposta clinica completa (miglioramento alla w 24 di tutte le manifestazioni cliniche presenti al basale) nel 90%, parziale (miglioramento di alcune manifestazioni cliniche) nel 10%
- Riduzione del criocrito da 0,56 g/L a 0,21 g/L alla w 36 (negativo nel 50%)

## Direct-acting antiviral agents in the therapy



- Studio prospettico, 22 pazienti (GT1 64%, cirrosi 54%, triade di Meltzer 100%, nefropatia 18%, neuropatia 9%) trattati con SOF + RBV per 12-24 w
- SVR12 100%
- Risposta completa: SVR + risposta clinica (regressione dei sintomi) + risposta immunologica (riduzione del criocrito  $\geq 50\%$ ) = 64%
- Risposta parziale: SVR + risposta clinica o immunologica = 36%

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

Joel S. Emery, MD<sup>1</sup>, Magdalena Kuczynski, BScN<sup>1</sup>, Danie La, BScN<sup>1</sup>, Saeed Almarzooqi, MD<sup>1</sup>, Matthew Kowgier, PhD<sup>1,2</sup>, Hemant Shah, MD, MScCH<sup>1</sup>, David Wong, MD<sup>1</sup>, Harry L.A. Janssen, MD, PhD<sup>1</sup> and Jordan J. Feld, MD, MPH<sup>1</sup>

---

**Am J Gastroenterol 2017**

- Studio retrospettivo, 18 pazienti con HCV-MCV (67% cirrotici, 39% naïve) e 65 pazienti con HCV-MC (63% cirrotici, 40% naïve) trattati con DAA ± pegIFN ± RBV
- Risposte immunologiche e cliniche definite come complete (se negativizzazione) o parziali (se riduzioni >50% ) alla PTW12
- 66 (80%) pazienti trattati con regimi IFN-free (SOF + RBV, SOF + SIM, SOF + LDV (± RBV), 3D (± RBV)

- SVR alla PTW12 (regimi IFN-free) o PTW24 (regimi con IFN): MCV 89%, MC 91%
- Criocrito negativo: MCV 29%, MC 53%
- Risposta clinica completa 39%, parziale 22%
- Risposta clinica completa associata a risposta immunologica completa o parziale
- Durante ulteriore follow-up (mediano 5 mesi, range 3-21,5) miglioramento clinico in 4 clinical non-responders

# Direct-Acting Antivirals and Mixed Cryoglobulinemia Vasculitis: Long-Term Outcome of Patients Achieving HCV Eradication

Salvatore Sollima, MD<sup>1</sup>, Laura Milazzo,  
MD<sup>1</sup>, Spinello Antinori, MD<sup>2</sup> and  
Massimo Galli, MD<sup>2</sup>

# Caratteristiche basali dei pazienti

Parameter	Patients (n=17)
Age (yr), median (range)	70 (46-78)
Male, n (%)	5 (29)
Metavir score F3-F4, n (%)	5 (29)
Treatment-experienced	4 (23)
HCV genotype, n (%)	
1a	1 (6)
1b	5 (29)
2	7 (41)
3	2 (12)
4	2 (12)
HCV RNA (log <sub>10</sub> IU/mL), median (range)	5.70 (4.70-6.28)
Cryocrit level (%), median (range)	4 (0.5-9)
Vasculitis symptoms, n (%)	
Arthralgia	5 (29)
Asthenia	4 (24)
Nephropathy *	5 (29)
Peripheral neuropathy	9 (53)
Purpura	15 (88)
Skin ulcers	4 (23)
DAA regimen	
SOF/RBV	6 (35)
SOF/SIM	1 (6)
SOF/DCV (+/- RBV)	4 (24)
SOF/LDV	4 (24)
3D	2 (12)

\*Sindrome nefrosica severa o CKD stadio 3-4

- Studio prospettico, 17 pazienti con HCV-MCV trattati fra luglio 2014 e aprile 2017
- 2 (12%) pazienti con pregresso B-cell NHL

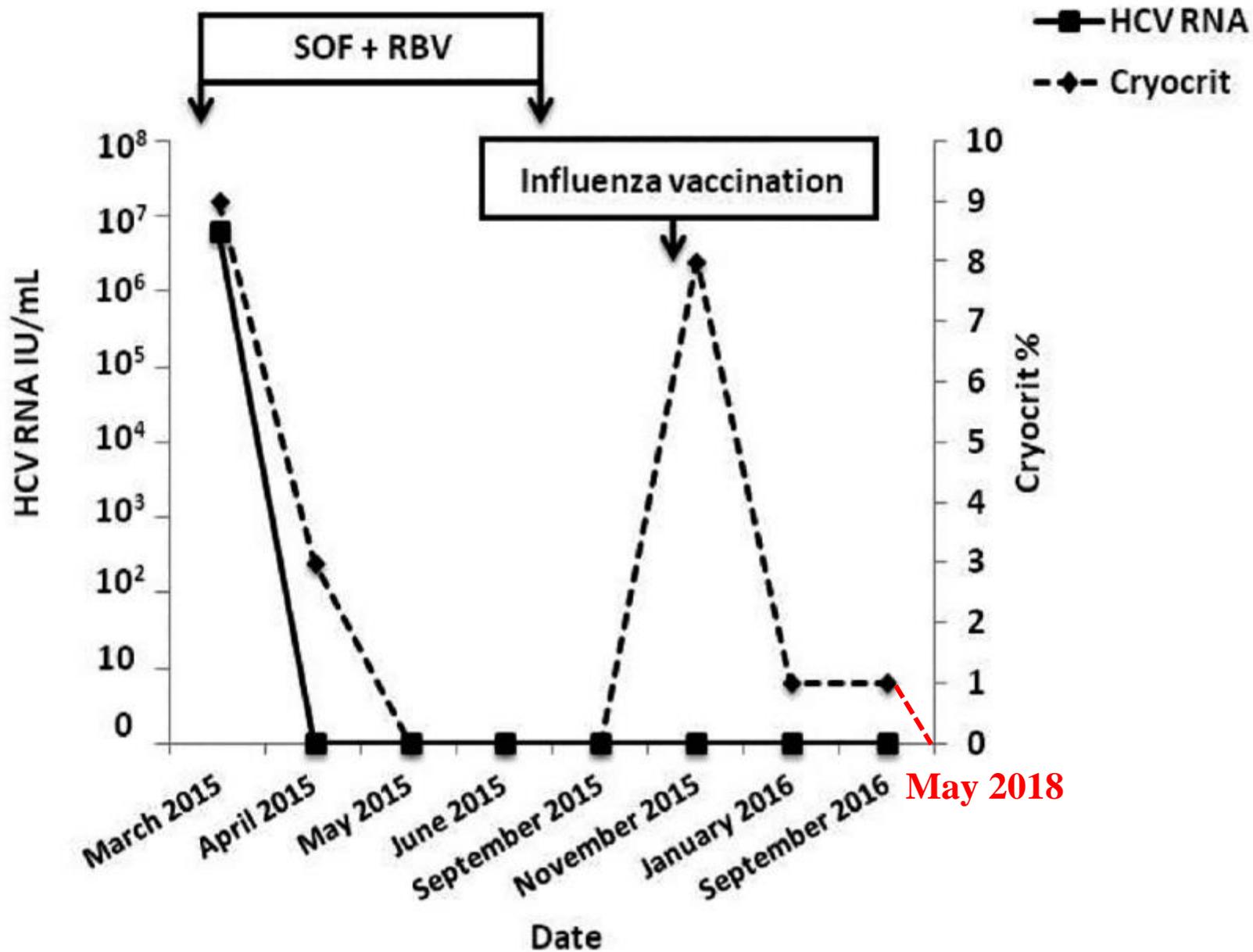
# Risultati

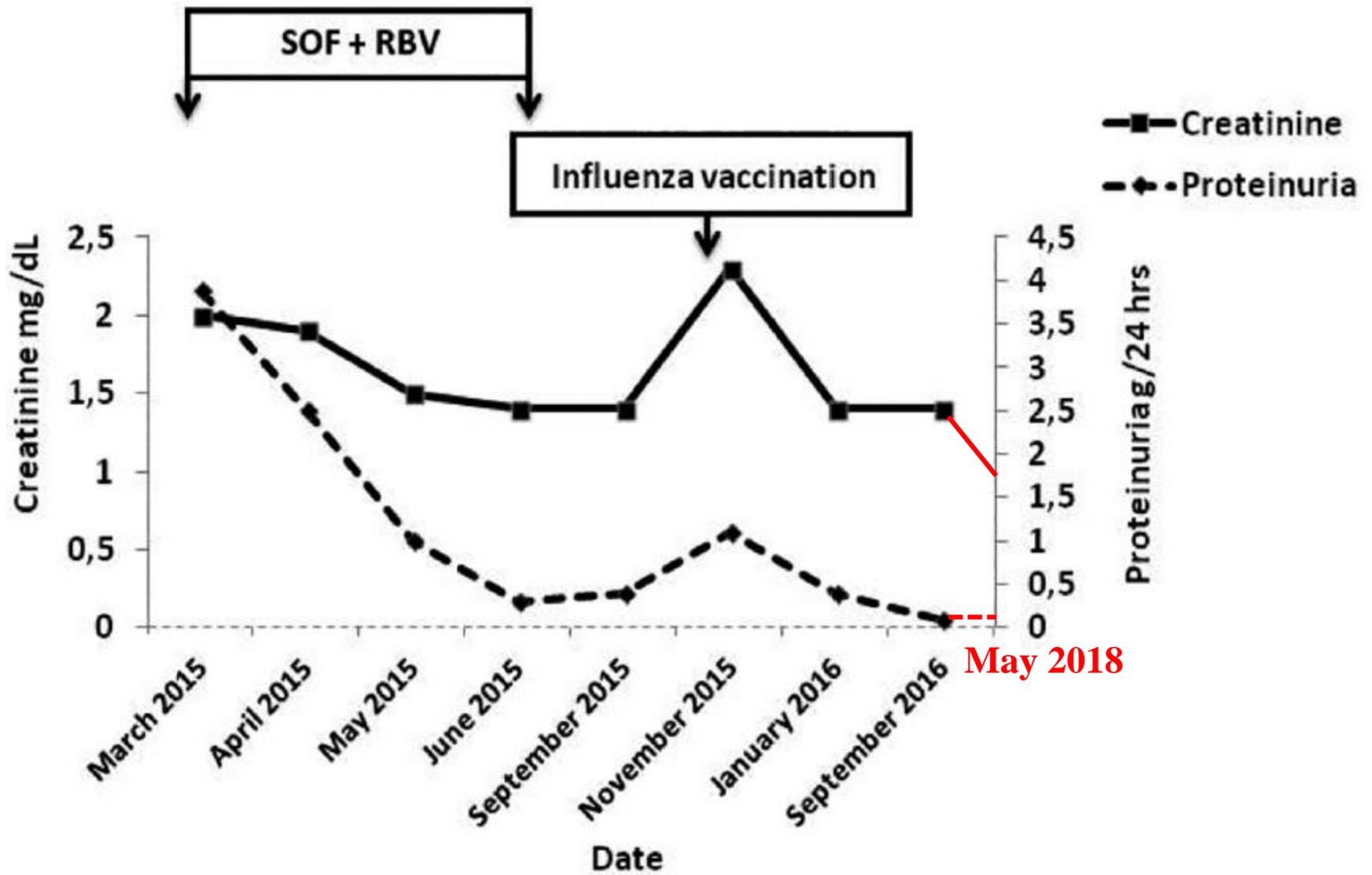
	Post treatment week 12	Post-treatment follow-up*
Virological response, n (%)	17 (100)	17 (100)
Immunological response		
Complete, n (%)	8 (47)	8 (47)
Partial, n (%)	2 (12)	7 (41)
Non-response, n (%)	7 (41)	2 (12)
Cryocrit level (%), median (range)	2 (0-10)	0 (0-3)
Clinical response		
Complete, n (%)	5 (30)	4 (23)
Partial, n (%)	6 (35)	10 (59)
Non-response, n (%)	6 (35)	3 (18)

\*Median 17 months (3-33)

- Risposta immunologica in 9/11 (82%) clinical responders alla PTW12, nel 100% durante il follow-up
- 5/6 (83%) clinical non-responders erano anche immunological non-responders
- Durante il follow-up, ulteriore miglioramento in 1 partial clinical responder con sindrome nefrosica; recidiva della vasculite in 1 complete clinical e immunological responder dopo vaccinazione antinfluenzale; miglioramento in 3 clinical non-responder dopo trattamento con RTX

- I pazienti con risposta virologica e clinica alla PTW12 possono mostrare un ulteriore miglioramento clinico e/o immunologico durante il follow-up a lungo termine
- La vasculite può recidivare per la persistenza di cloni B-cellulari produttori di crioglobuline nonostante l'eradicazione di HCV





# Accepted Manuscript

## Long-Term Outcomes of Patients With HCV-Associated Cryoglobulinemic Vasculitis After Virologic Cure

Martín Bonacci, Sabela Lens, Zoe Mariño, María-Carlota Londoño, Sergio Rodríguez-Tajes, José M Sánchez-Tapias, Manel Ramos-Casals, José Hernández-Rodríguez, Xavier Forns

**Gastroenterology 2018**

- Studio prospettico, 46 pazienti con HCV-MCV (porpora 63%, neuropatia 61%, nefropatia 20%) e 42 pazienti con HCV-MC trattati con diversi regimi IFN-free (92%) o pegIFN+DAA (8%), con FU PT mediano 24 mesi (17-41)
- Risposta clinica definita completa nel caso di scomparsa o miglioramento di tutti i sintomi, parziale nel caso di miglioramento >50% dei sintomi basali
- Risposte immunologica definita completa nel caso di scomparsa delle crioglobuline e normalizzazione C4 e/o FR, parziale nel caso di miglioramento dei parametri immunologici

- SVR12: MCV 96% , MC 100%
- Risposta immunologica completa:
  - PTW12: MCV 39%, MC 50%
  - Ultimo FU: MCV 66%, MC 70%
- Criocrito positivo:
  - PTW12: MCV 59%, MC 45%
  - Ultimo FU: MCV 22%, MC 21%
- Risposta clinica completa: PTW12 70%, Ultimo FU 80%
- Risposta clinica parziale: PTW12 9%, Ultimo FU 11%
- Risposta clinica indipendente dalle manifestazioni cliniche basali

# Accepted Manuscript

Benefit of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus (HCV) in monoinfected and HIV-HCV coinfecting patients with mixed cryoglobulinemia

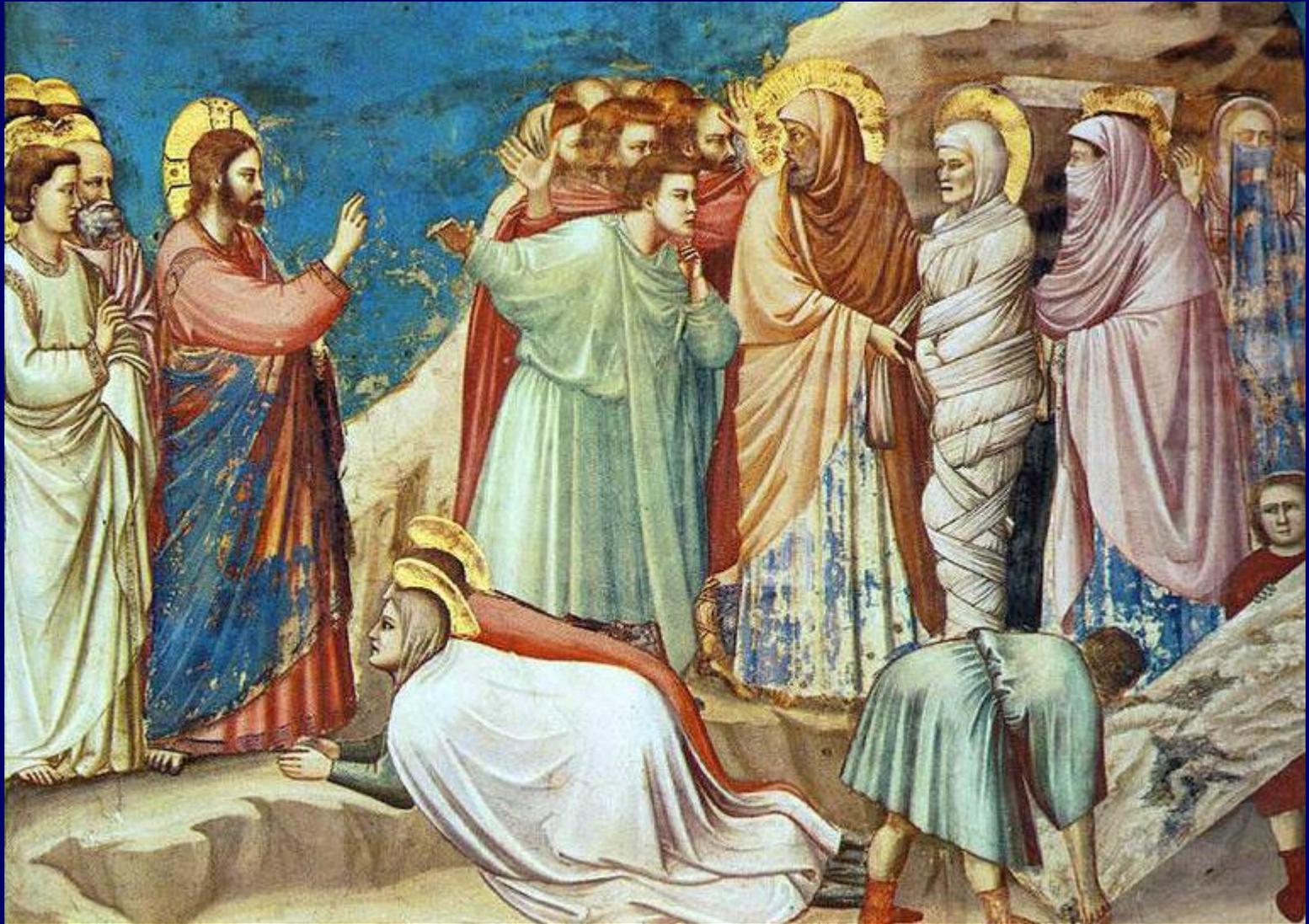
Patrick Mialhes, Kerstin Hartig-Lavie, Victor Virlogeux, Pierre Pradat, Mamadou Diakite, Anne-Claire Uhres, Fabien Zoulim, Marie-Nathalie Sarda

**Clin Microbiol Infect 2018**

- Studio retrospettivo, 35 pazienti monoinfetti con MC (77% sintomatici) e 12% coinfecti HIV/HCV (8% sintomatici), 32% cirrotici, 49% naïve, trattati con diversi regimi IFN-free
- SVR12 100%
- Scomparsa delle crioglobuline nel 66% dei pazienti (nel 60% dei monoinfetti e nell'83% dei coinfecti), dopo un tempo mediano di 25 w dall'inizio della terapia
- Riduzione del criocrito >50% nel 38% dei pazienti senza clearance delle crioglobuline

# CONCLUSIONI

- La terapia antivirale IFN-free rappresenta un'opportunità di trattamento eziologico per tutti i pazienti con HCV-MCV
- Tassi di SVR uguali nei pazienti HCV+ con e senza MCV
- L'SVR si associa a risposta immunologica e clinica nella maggior parte dei pazienti
- Il miglioramento clinico e immunologico può proseguire durante il follow-up a lungo termine
- La mancata risposta immunologica e clinica nonostante l'SVR può essere dovuta a un danno tissutale crio-correlato irreversibile e/o a una proliferazione clonale B-cellulare ormai indipendente dallo stimolo virale



**Grazie per l'attenzione**