

I vantaggi sono diversi: tanto per cominciare assumere una sola pillola al giorno, rispetto alle 2-8 pillole richieste con altre terapie, è un beneficio enorme per il paziente, che aumenta considerevolmente l'aderenza al trattamento. Inoltre gli effetti collaterali sono ridotti al minimo, in quanto questa coppia di farmaci è gravata da un ridotto numero di interazioni con altri farmaci rispetto ad altre terapie. Infine, nella maggior parte dei casi grazoprevir/elbasvir è una combinazione terapeutica estremamente efficace anche senza l'associazione della ribavirina.

Due studi importanti di fase 3 presentati al congresso EASL di Vienna, gli studi C-EDGE TN e C-EDGE TE, confermano efficacia e sicurezza di grazoprevir/elbasvir in pazienti *naive* ed *experienced*, con risposte SVR12 molto elevate. Lo studio C-EDGE TN è uno studio di fase 3 con grazoprevir/elbasvir per 12 settimane nei pazienti *naive* (TN) con infezione cronica da HCV genotipo 1, 4 o 6, in cui sono stati valutati 316 pazienti, nei quali sono state raggiunte risposte SVR12 del 95%. Lo studio C-EDGE TE è uno studio di fase 3 con grazoprevir/elbasvir ribavirina per 12 settimane nei pazienti pretrattati con infezione da HCV genotipo 1, 4 o 6, che hanno avuto un precedente fallimento terapeutico a peginterferone/ribavirina. Lo studio ha incluso 420 pazienti e sono state raggiunte risposte SVR12 che vanno dal 92% al 97%.

Quali invece i vantaggi delle nuove terapie per i pazienti 'difficili', ossia quelli con cirrosi o che hanno avuto un precedente fallimento terapeutico?

Come ho specificato sopra, sono state investigate l'efficacia e la sicurezza di grazoprevir ed elbasvir in tutte le categorie di pazienti, anche nei cirrotici con malattia compensata che hanno precedentemente fallito altre terapie comprese quelle con gli inibitori della proteasi di prima generazione. Praticamente in tutti i gruppi di pazienti studiati, particolarmente difficili da trattare, il ciclo breve di 12 settimane ha funzionato senza la necessità di associare la ribavirina. In un solo gruppo è stata necessaria l'aggiunta della ribavirina garantendo però sempre un trattamento di sole 12 settimane. Come dicevo, nello studio C-EDGE TE di fase 3, di efficacia e sicurezza con grazoprevir/elbasvir con o senza ribavirina per 12 settimane nei pazienti con HCV genotipo 1, 4, o 6 che avevano in precedenza fallito peginterferone/ribavirina, e che ha incluso più di 400 pazienti, le risposte SVR12 sono risultate molto alte e comprese tra il 92% e il 97%.

Mentre nello studio C-SALVAGE di fase 2, che ha valutato l'efficacia di grazoprevir/elbasvir + ribavirina per 12 settimane in 79 pazienti con infezione cronica da HCV genotipo 1 con e senza cirrosi dopo fallimento a peginterferone/ribavirina e a terapie con i nuovi DAAs inibitori di proteasi boceprevir, telaprevir e simeprevir, le risposte SVR12 sono state del 96%. Si tratta di un risultato entusiasmante, considerato che questa tipologia di pazienti è una tipologia molto difficile da trattare. ■ ML

Terapia dell'HCV: il problema delle co-infezioni

A colloquio con **Carlo Federico Perno**

Professore di Virologia, Università degli Studi 'Tor Vergata', Roma

Un aspetto spesso critico nelle terapie dell'HCV è quello delle resistenze, un problema emerso con gli antivirali ad azione diretta di prima generazione. Ci sono delle soluzioni in vista, con l'arrivo delle nuove terapie?

Il virus HCV ha una straordinaria capacità di mutare; in caso di fallimento della terapia antivirale è quindi facile che il virus generi resistenze ai farmaci antivirali.

Per questa ragione è necessario disporre di combinazioni di farmaci molto potenti ed efficaci. Oggi la grande maggioranza dei pazienti trattati guarisce, grazie alla potenza delle terapie anti-epatite C, ma quei pochi che invece falliscono la terapia si caratterizzano spesso per la presenza di un virus mutato e divenuto insensibile ai farmaci stessi.

Pertanto abbiamo due aspetti di una stessa medaglia: da un lato siamo molto soddisfatti dei risultati ottenuti e fiduciosi che la maggior parte dei pazienti trattati guarirà definitivamente dall'infezione da HCV; dall'altro sappiamo di dover tenere alta la guardia, per evitare che i pazienti che falliscono la terapia, sviluppando resistenze, non siano trattabili con terapie 'di salvataggio' e, quindi, non ci sia più possibilità di eradicare il virus HCV. Capita infatti non infrequentemente che la resistenza ad un farmaco induca resistenza ad altri farmaci di quella stessa classe; in tal caso l'intera classe diventa inutilizzabile. Questa prospettiva richiede, quindi, grande cautela nella selezione dei pazienti da trattare, della terapia giusta da utilizzare e per la durata giusta: la personalizzazione delle terapie è fondamentale per garantire il miglior risultato possibile. Ottimismo e fiducia devono coniugarsi con un'elevatissima professionalità del medico che deve prescrivere, a ragion veduta, la terapia più appropriata per ogni paziente.

Cosa può dirci relativamente alle interazioni farmacologiche delle nuove terapie per l'HCV, in particolare nei pazienti che presentano co-infezioni da HIV? Quali sono le prospettive per questa particolare popolazione di pazienti?

La co-infezione da virus HIV e HCV è particolarmente frequente in Italia: mediamente un terzo dei pazienti con infezione da HIV è portatore anche di HCV. La loro compresenza aggrava le malattie determinate da entrambi i virus, accelerando l'evoluzione

della malattia da HIV e peggiorando il danno epatico indotto da HCV. Tutto questo si traduce in aumento della mortalità. Per tale ragione, il trattamento di entrambi i virus è molto frequente nella pratica clinica; la co-somministrazione di farmaci anti-HIV e anti-HCV espone però ad interazioni farmacologiche che possono portare a spiacevoli conseguenze in termini di aumento delle tossicità dei farmaci e/o a riduzione della loro efficacia. Disporre di farmaci con poche interazioni farmacologiche aiuta molto nell'ottenimento del miglior risultato possibile, nel contesto di una tossicità contenuta o addirittura assente. In tal senso alcuni dei nuovi farmaci antivirali hanno meno interazioni farmacologiche: è il caso dell'associazione di grazoprevir ed elbasvir, due molecole inibitrici di HCV, i cui risultati clinici sono stati ampiamente presentati al congresso EASL di Vienna. I dati su pazienti co-infettati con HIV e HCV mostrano un'eccellente efficacia virologica, con percentuali di guarigione superiori al 90% dei pazienti trattati, a fronte di interazioni farmacologiche estremamente limitate, sia con farmaci anti-HIV, che con altri farmaci di uso corrente, tali da non richiedere aggiustamenti di dose necessari per evitare tossicità.

La ricerca non si ferma e la combinazione grazoprevir/elbasvir non è il punto di arrivo: sono infatti in studio anche altre molecole che potranno essere aggiunte a queste due in un regime a tre farmaci, senza interferone e senza ribavirina. Di cosa si tratta e quali ricadute potrà avere?

La ricerca non si ferma, è proprio vero. Le opzioni terapeutiche disponibili sembrano essere tante, in realtà c'è ancora molto lavoro da fare per ottimizzare la terapia e ottenere il miglior risultato possibile in ciascun paziente, con tempi di trattamento più brevi e senza alcuna tossicità.

Il futuro vedrà l'abbandono di interferone e di ribavirina (anche se tali farmaci, soprattutto la ribavirina, sono ancora di uso comune), a vantaggio di associazioni moderne di antivirali diretti. L'obiettivo è quello di avvicinarsi al 100% di guarigioni dell'infezione da HCV.

Il mondo della ricerca anti-HCV è in grande movimento. L'assenza di un vaccino efficace oggi è molto meno sentita, grazie alla straordinaria efficacia dei farmaci già disponibili, dei nuovi farmaci in arrivo, e delle nuove combinazioni.

Non sappiamo se potremo mai eradicare il virus HCV, come è invece avvenuto per il vaiolo grazie al vaccino, ma sicuramente ci sono elevate prospettive di un controllo esteso ed efficiente delle conseguenze dell'infezione.

La prospettiva è di diminuire in modo significativo la trasmissione interumana di HCV, riducendo al minimo i tassi di progressione della malattia, causata da questo virus insidioso e altamente infettivo. ■ ML

Co-infezione HIV-HCV e insufficienza renale: nuove prospettive di trattamento anche nei pazienti 'difficili'

A colloquio con **Gloria Taliani**

Professore Ordinario di Malattie Infettive, Sapienza
Università di Roma

La popolazione dei pazienti con co-infezione HCV-HIV rappresenta da sempre un aspetto problematico nella terapia dell'HCV: quali sono i dati di maggiore interesse che emergono dalla sperimentazione delle nuove terapie, in particolare della combinazione grazoprevir/elbasvir, sui pazienti co-infetti?

I pazienti con co-infezione HCV-HIV sono considerati una popolazione 'difficile' per la presenza di comorbilità, che rendono più evidenti alcuni effetti collaterali legati al trattamento e per la relativa compromissione del sistema immunitario, che ha storicamente ridotto la possibilità di rispondere alle terapie convenzionali basate su interferone e ribavirina. La disponibilità di strategie terapeutiche senza interferone utilizzabili in pazienti con co-infezione HCV-HIV ha aperto nuovi orizzonti di cura e ha abbattuto un paradigma consolidato riguardo alla minore capacità di risposta al trattamento antivirale di questi pazienti. È stato dimostrato che, utilizzando i farmaci antivirali ad azione diretta, i pazienti con co-infezione rispondono altrettanto bene rispetto ai pazienti con mono-infezione e che il risultato terapeutico è assicurato anche dopo il completamento di un ciclo di trattamento breve. Ad esempio, nello studio di fase III C-EDGE, presentato durante il congresso EASL di Vienna, era compreso un braccio di arruolamento di pazienti con co-infezione HIV-HCV, trattati per 12 settimane con grazoprevir/elbasvir senza ribavirina: i risultati mostrano che il 95% dei 218 pazienti naive con co-infezione HCV-HIV da genotipo 1, 4 o 6, con o senza cirrosi, arruolati nello studio ha mostrato una risposta virologica sostenuta. Si tratta di percentuali di efficacia addirittura inimmaginabili fino a poco tempo fa, che rendono l'eradicazione di HCV una possibilità più che concreta in questa categoria di pazienti, da sempre ritenuti difficili. Il valore aggiunto della combinazione terapeutica grazoprevir/elbasvir sta nel fatto che in questo regime il carico di pillole da associare alla terapia antiretrovirale è limitato ad una sola compressa al giorno e che la ribavirina non è necessaria, e ciò costituisce un ulteriore vantaggio in quanto riduce ulteriormente il numero di compresse ma soprattutto esclude il rischio di anemizzazione che la somministrazione di ribavirina può implicare e, dunque, coniuga in maniera straordinaria tollerabilità ed efficacia. Un altro vantaggio importante per grazoprevir/elbasvir nei pazienti con co-infezione HIV-HCV è quello di avere limi-