

Carlo Federico Perno

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

Terapia dell'HCV, la ricerca non si ferma. Prossimi obiettivi: debellare le resistenze, ottimizzare le terapie e eradicare il virus

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 una 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 molte, in realtà c'è ancora molto lavoro da fare per ottimizzare la terapia e ottenere il miglior risultato possibile in ciascun paziente trattato, 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

avvicinarsi al 100% di guarigioni dell'infezione da HCV. Abbiamo già parlato di grazoprevir ed elbasvir; rimanendo nell'ambito della ricerca di MSD (anche altre aziende, lo ricordiamo, stanno lavorando alacremente per nuovi farmaci e nuove combinazioni terapeutiche), grazoprevir ed elbasvir saranno presto accompagnati da molecole di nuova generazione, attualmente in fase di sperimentazione; un esempio è MK-8408, un nuovo inibitore di NS5A, farmaco molto potente con un raggio di efficacia ancora superiore a quello già eccellente di elbasvir; un altro esempio è dato da MK-3682 (molecola sviluppata dalla Biotech IDENIX, e recentemente acquisita da Merck), potente inibitore di nuova generazione della polimerasi di HCV, anch'esso in corso di valutazione clinica. Tali molecole saranno combinate in una fixed dose combination a tre farmaci, che avrà le seguenti importanti caratteristiche: 1. assunzione una sola volta al giorno, senza necessità di ribavirina; 2. azione pangenotipica, con possibilità anche di una minore durata del trattamento; 3. favorevole profilo di tollerabilità.

In altre parole, 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 ridurre 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.