

Gloria Taliani

Professore Ordinario di Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

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

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 comorbidità, 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 limitate interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali anti-HIV utilizzati in tali pazienti, in particolare con il raltegravir.

Le persone con epatite C e insufficienza renale grave rappresentano una classe di pazienti definita 'difficile': perché la farmacocinetica di grazoprevir/elbasvir rende questa combinazione sicura e ben tollerata da questi pazienti?

I pazienti con insufficienza renale cronica e con infezione da virus dell'epatite C rappresentano una categoria molto peculiare, in quanto da una parte l'infezione da HCV può contribuire in modo più o meno esclusivo al danno renale, dall'altra un'insufficienza renale avanzata limita la possibilità di curare l'infezione da HCV. Inoltre, per i pazienti in lista d'attesa per trapianto di rene, la presenza di infezione attiva da HCV può costituire un limite all'accesso al trapianto, in quanto le modalità di selezione per questo intervento non sono uniformi e in alcuni Centri trapiantologici l'eradicazione di HCV costituisce un pre-requisito indispensabile per la collocazione in lista. Dunque, si tratta di una popolazione caratterizzata da una gestione del trattamento antivirale molto delicata nella quale la farmacocinetica e la sicurezza del regime terapeutico impiegato sono fondamentali. La combinazione grazoprevir/elbasvir possiede un profilo farmacocinetico favorevole in quanto i dati preclinici e studi di fase 1 hanno dimostrato che meno dell'1% dei due farmaci viene escreto per via renale e che la loro farmacocinetica non è modificata in maniera sostanziale in soggetti con malattia renale avanzata per la quale è richiesta la dialisi, rispetto a quanto si osserva nei soggetti con normale funzione renale. Inoltre, nemmeno la dialisi modifica il profilo farmacocinetico di grazoprevir/elbasvir in quanto l'estrazione dei due composti attraverso il procedimento dialitico è

trascurabile. Questi dati rendono la combinazione grazoprevir/elbasvir utilizzabile sia in pazienti con malattia renale avanzata sia in pazienti già in trattamento dialitico e lo collocano in posizione strategica tra i regimi indirizzati all'eradicazione di HCV in questa categoria di pazienti, nei quali il trattamento antivirale risulta, al momento, privo di alternative rispetto all'interferone e alla ribavirina.

Durante il Congresso EASL in corso a Vienna sono stati presentati i dati dello studio C-SURFER in pazienti con insufficienza renale: i risultati confermano il profilo di grazoprevir/elbasvir nel trattamento di questi pazienti?

Uno dei risultati più interessanti che abbiamo osservato durante il Congresso è rappresentato dalla percentuale di eradicazione di HCV che la combinazione grazoprevir/elbasvir ha permesso di raggiungere in questa categoria di soggetti estremamente difficili, assicurando un profilo di sicurezza e tollerabilità del tutto simile a quello del paziente con normale funzione renale. Nello studio C-SURFER sono stati arruolati 235 pazienti con infezione da genotipo 1 e insufficienza renale grave, di grado 4 o 5 secondo la classificazione KDIGO. Il 76% di questi pazienti era in dialisi e va sottolineato che oltre il 90% era rappresentato da pazienti cirrotici e il 20% erano trapiantati di rene. Tutti sono stati trattati con grazoprevir/elbasvir senza ribavirina per 12 settimane riportando una percentuale di risposta antivirale completa, con eradicazione dell'infezione, nel 93,4% dei casi. Il tasso di discontinuazione della terapia è risultato molto basso, pari al 4% nei pazienti trattati e l'anemizzazione con valori di emoglobina inferiori a 8,5g/dl è stata osservata solo nel 5% dei casi. Questi risultati sono di assoluto rilievo e aprono una prospettiva di trattamento nuova ed estremamente promettente nella categoria dei pazienti con insufficienza renale cronica, anche dializzati e con malattia avanzata di fegato, oltre che nei trapiantati di rene.