

A chi è rivolto?

A persone con HIV, a medici, associazioni, operatori del settore e a chiunque sia interessato.

n°10

Chi sono gli ideatori?

La Fondazione Nadir Onlus e l'Associazione Nadir Onlus.

NadirPonte

CONOSCERE APPLICARE

E' uno strumento per trasmettere in modo semplice e comprensibile alcuni concetti scientifici un po' complessi. Intende stabilire un raccordo tra i risultati della ricerca e la loro applicabilità in campo diagnostico, terapeutico e/o farmacologico, quale chiave del successo clinico "a lungo termine".

IMPORTANZA DI UNA TERAPIA EFFICACE Il «viro-immunometro»

Carica virale > 50: perché intervenire?

In assenza di farmaci o in presenza di farmaci non sufficientemente efficaci, l'HIV circolante nel sangue (determinato dalla carica virale – HIV RNA) entra nelle cellule CD4 (linfociti T CD4+) e, per riprodursi, le distrugge. Il sistema immunitario, di conseguenza, si indebolisce ed aumenta la probabilità di

sviluppare una malattia correlata all'AIDS. Ecco perché «tenere o ripristinare» la carica virale a livelli non rilevabili (< 50 cp/mL) è fondamentale: in questo modo, inoltre, la quantità di virus prodotta è talmente bassa da ridurre quasi a zero la probabilità di sviluppare resistenza ai farmaci.

Se la carica virale è o diventa rilevabile (a valori anche bassi, cioè entro le 500-1000 cp/mL), è importante ripetere il test entro

breve tempo (generalmente un mese) per valutarne la tendenza e quindi, se tale trend è confermato, cambiare la terapia.

I fallimenti

In generale, si parla di *fallimento terapeutico* quando la terapia antiretrovirale non è pienamente efficace. Vi sono tre tipi di fallimento, spesso correlati tra loro, ma non sempre:

🌿 **Virologico** - è determinato dall'aumento della carica virale: non è necessariamente legato ad uno «star male oggi», ma sicuramente

comporta rischio elevato di «star male domani».

🌿 **Immunologico** - consiste nella diminuzione dei CD4, anche a prescindere da un aumento della carica virale.

🌿 **Clinico** - riguarda la comparsa di una malattia o infezione opportunistica.

Obiettivi del cambiamento di terapia

In caso di assunzione di una «terapia fallimentare», una nuova terapia ha maggiori probabilità di essere efficace, se non si consente alla carica virale di arrivare a valori troppo elevati.

I farmaci oggi disponibili, associati opportunamente, permettono non solo di «azzerare» la carica virale (ossia portarla a < 50 cp/mL), ma anche di far aumentare il numero dei CD4. In particolare, anche dopo vari fallimenti, i farmaci della nuova classe 'antagonisti del co-recettore CCR5', il cui capostipite è maraviroc, agendo all'esterno della cellula ospite, la proteggono, prevenendo l'ingresso della particella virale. Pertanto, oltre ad un'azione di abbattimento

della carica virale, tali molecole, opportunamente combinate con farmaci di altre classi, giocano un ruolo primario anche nel recupero immunologico, contribuendo al raggiungimento dell'*obiettivo di una terapia pienamente efficace*.

Prima di cambiare la «terapia fallimentare» è importante eseguire:

🌿 **il test di resistenza** per capire a quali farmaci una persona non è più sensibile e comprendere così quali farmaci includere nel nuovo regime terapeutico;

🌿 **il test del tropismo**, che consente di sapere se la persona è candidabile all'utilizzo dei farmaci antagonisti del co-recettore CCR5, eventualmente da includere nel nuovo regime.

APPROFONDIMENTO: TROPISMO DEL VIRUS HIV

Ringraziamo per la revisione il Prof. Carlo Federico Perno – Università di Roma Tor Vergata

Cos'è?

E' la determinazione di quali co-recettori presenti sulla cellula CD4+ (CCR5 e/o CXCR4) sono utilizzati dal virus HIV per entrarvi. Si parla di 'tropismo R5' quando l'HIV utilizza il co-recettore CCR5, di 'tropismo X4' nel caso del CXCR4, di 'tropismo duplice' quando vengono utilizzati entrambi, di 'tropismo misto' se sono presenti nell'organismo entrambe le popolazioni virali. Occorre un esame del sangue specifico per conoscerlo.

Perché determinarlo?

Per contribuire a costruire una terapia più efficace - I ceppi R5 del virus sono responsabili della quasi totalità delle infezioni trasmesse per via sessuale e sono anche quelli più presenti negli stadi iniziali dell'infezione e, in generale, predominanti. I ceppi X4 puri sono molto rari e appaiono solo in uno stadio più tardivo della malattia. I ceppi cosiddetti 'dual tropici' possono essere presenti

in un terzo circa dei pazienti, con un aumento nelle fasi più avanzate di malattia. L'uso dei farmaci 'inibitori del CCR5' ha posto questo tema nella pratica clinica: definire il tropismo significa comprendere se un paziente possa o no beneficiare di questa classe di farmaci.

Come determinarlo oggi? Trofile™: l'approccio fenotipico

Il test più utilizzato è Trofile™ (prodotto da Monogram Biosciences), che identifica il tropismo del virus HIV in tre modi: R5, X4 o la combinazione di questi ('Dual/Mixed' - D/M). In quest'ultimo caso non è però noto se si è in presenza di un virus che utilizza entrambi i co-recettori (tropismo duplice) o se vi è la co-presenza di due popolazioni virali (tropismo misto). L'azienda produttrice di maraviroc, primo inibitore del CCR5 sul mercato, l'ha reso disponibile per le strutture ospedaliere gratuitamente. Il test, per essere eseguito, richiede almeno 500 cp/mL di

HIV-RNA e, essendo la procedura centralizzata a livello mondiale, occorrono dalle 2 alle 3 settimane (minimo) per avere il risultato. Da qualche mese è utilizzata una nuova versione (Enhanced Trofile™) che rende il test trenta volte più sensibile alla rilevazione del tropismo rispetto alla precedente (non più in uso). Non è peraltro chiaro se l'aumento della sensibilità del test si associ costantemente ad un miglioramento del risultato terapeutico.

In futuro? Un approccio genotipico

Molti ricercatori stanno studiando metodiche alternative rispetto a Trofile™, evolvendo da un approccio diagnostico fenotipico ad uno genotipico, considerando la sequenza della regione V3 appartenente alla proteina superficiale gp120 dell'HIV. Il CROI 2009 è stato teatro di molti lavori in proposito, cercando di superare i seguenti limiti:

1. *La presenza di HIV-RNA > 1000 cp/mL.* Oggi questo limite non consente appieno l'utilizzo degli inibitori del CCR5. In proposito L Waters (poster 439a - gruppo di Brian Gazzard - Regno Unito) mostra come l'evoluzione del tropismo virale in pazienti con viremia soppressa sia bassa, dimostrando in qualche modo una 'conservazione' del tropismo. Dato confermato anche da J Archer (poster 679). L'italiana L Sarmati (poster 439 - gruppo Andreoni,

Tor Vergata) evidenzia come, nelle interruzioni di terapia, i tropismi D/M evolvano più frequentemente verso ceppi R5, rassicurando così ulteriormente sull'utilizzo degli 'inibitori del CCR5' in questa popolazione.

2. *La quantificazione del tropismo X4:* P. R. Harrigan (poster 680, lettura 124 - gruppo J S Montaner, Canada) e C.F. Perno (poster 434) mostrano come, anche in pazienti con basse percentuali di 'tropismo X4', maraviroc può avere utilità clinica. Tali pazienti oggi sono esclusi da questa opportunità terapeutica in quanto il Trofile™ indicherebbe semplicemente un 'tropismo D/M' che sconsiglia l'uso di tale farmaco.

3. *Il legame con un test centralizzato.* Dipendere da una sola azienda implica un dispendio di costi ingenti (pensiamo ai soli costi di trasporto) e tempistiche non rapide. Lo sviluppo di altre metodiche consentirebbe una diffusione locale della determinazione del tropismo con indubbi vantaggi per medici e pazienti.

Infine, segnaliamo il sito web del Max Plank Institute <http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/index.php> ove è possibile ricavare il tropismo virale sulla base della sequenza della regione V3 ottenuta con metodiche genotipiche.

Quando allertarsi e valutare il cambiamento della terapia?

Proponiamo una tabella («viro-immunometro») che, mettendo in relazione carica virale e numero

di CD4, mira a minimizzare i tempi del *fallimento terapeutico* prima definito.

NUMERO DI CD4 (cellule/ μ L)	HIV RNA - CARICA VIRALE (cp/mL)					
	< 50	500	1.000	1.500	10.000	>10.000
200	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
300	Verde	Giallo	Rosa	Rosso	Rosso	Rosso
350	Verde	Giallo	Rosa	Rosa	Rosso	Rosso
500	Verde	Giallo	Rosa	Rosa	Rosa	Rosso

Rosso: altissimo rischio di progressione clinica della malattia da HIV → è necessario un cambiamento di terapia per garantire il benessere del paziente.

Rosa: rischio di progressione clinica della malattia da HIV → nonostante livelli di carica virale bassi e/o livelli di CD4 accettabili, anche in questa situazione vi è il rischio di fallimento nel breve periodo. E' necessario valutare un cambiamento di terapia.

Giallo: situazione di pre-allerta → ripetizione nel breve periodo (1 mese) del test della carica virale per valutarne la tendenza.

Se è confermato da un successivo test, si consiglia di valutare il cambiamento di terapia.

Azzurro: situazione di relativa tranquillità, tuttavia i CD4 non sono alti.

E' opportuno chiedersi la ragione.

Verde: situazione di tranquillità.



nadir

<http://www.nadironlus.org>

Editore:

Nadir Onlus - Associazione non lucrativa di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive

Via Panama, 88 - 00198 Roma
C.F.: 96361480583- P.IVA: 07478531002
redazione@nadironlus.org

Ringraziamo Pfizer Italia SRL per il contributo elargito per la realizzazione di questo materiale.

Codice pubblicazione 19CS055 - V 1.0. Depositata all'Agenzia Italiana del Farmaco in data 08/04/09

Per contribuire al sostentamento dell'Associazione Nadir Onlus, puoi effettuare un bonifico a:

FinecoBank S.p.A
Agenzia di Roma - Salita San Nicola Da Tolentino, 1-B 00187 ROMA
C/C Intestato a: NADIR ONLUS
IBAN: IT 48 I 03015 03200 000004114722
Causale: pro-sostegno attività dell'associazione.

Progetto grafico e illustrazioni: **Simona Reniè** - www.esseregrafica.it
Supervisione: **David Osorio**
Stampa: Tipografia **Messere Giordana** - Via Enrico Bondi, 154/a - Roma, info@messere.com