

A chi è rivolto?

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

N°4

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".

PREDIRE L'EFFICACIA DELLA TERAPIA

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) e la conta linfocitaria dei CD4+ sono marcatori prognostici essenziali per predire il rischio di progressione clinica dell'infezione da HIV e valutare l'entità della risposta terapeutica.

L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale, in tutte le classi di pazienti, consiste nel ridurre la viremia a valori non misurabili per il maggior tempo possibile, come indicato nelle linee guida USA (DHHS, Dicembre 2007) ed in quelle europee (EACS - Ottobre 2007). Inoltre, attualmente, si ritiene che la percentuale dei CD4+ debba essere valutata congiuntamente alla conta assoluta dei CD4+ come marcatore di funzione del sistema immunitario (indicativamente, una percentuale di CD4+ inferiore al 14% rispetto al numero totale dei linfociti è associata ad un incremento del rischio di infezioni opportunistiche come anche una conta inferiore a 200 CD4+ cellule/ μ L). Mantenere la carica virale non rilevabile e aumentare il numero

di cellule CD4 è ciò che in sintesi si definisce "il successo viro-immunologico".

Se, da un lato, ai medici infettivologi operanti nel settore dell'HIV/AIDS - definiti nelle ultime linee guida italiane "terapisti antiretrovirali" - si chiede di disegnare a monte schemi terapeutici anche complessi (sulla base di strumenti diagnostici sofisticati, tra cui, ad esempio, i test di resistenza), dall'altro si richiede ai pazienti di esservi pienamente aderenti, ossia di rispettare le prescrizioni e la posologia. E', dunque, fondamentale che il paziente capisca l'importanza di questo fattore quando inizia qualunque regime terapeutico.

La prevalenza di farmaco-resistenze in pazienti naive alla terapia antiretrovirale si attesta in Italia attorno al 10% e risulta essere significativamente più elevata in pazienti con sierconversione recente. Inoltre, in casi di fallimento virologico alla terapia antiretrovirale, si registra frequentemente l'emergenza di resistenze

ai farmaci (sebbene vi siano dimostrazioni di un calo nella prevalenza di resistenze in pazienti pre-trattati). L'utilizzo del test di resistenza sul quale basare la terapia di prima linea nei pazienti *naive* può presentare un vantaggio in termini di costo-efficacia laddove, ed è il caso italiano, la prevalenza di resistenze nella popolazione infetta sia superiore a 1%; anche

in caso di fallimento virologico, la scelta di successive linee terapeutiche basata sul test di resistenza presenta un vantaggioso rapporto costo-efficacia. Per questi motivi, *l'impiego di questi test è attualmente raccomandato sia per la scelta della terapia di prima linea che per la scelta della terapia alternativa in caso di fallimento virologico.*

Ma esistono modalità in grado di aiutare i medici a capire, *in itinere*, se la scelta del regime terapeutico è corretta (posta l'aderenza del paziente)? Sembra proprio di sì. Proponiamo il caso di un inibitore delle proteasi disegnato e prescritto per pazienti resistenti alla maggior parte degli altri farmaci antiretrovirali disponibili: il tipranavir (Aptivus®)

NUOVI FATTORI

Negli ultimi mesi sono usciti numerosi lavori che hanno sottolineato che una risposta virologica precoce ad uno schema terapeutico contenente il farmaco può essere predittiva della *risposta a lungo termine*.

Da un'analisi a 5 anni degli studi approvativi RESIST (IAS, luglio 2007 abs WEPEB037) emerge

che è possibile affermare che nei pazienti in cui, alla 8-va settimana, la diminuzione di carica virale è di almeno 1.5 log cp/mL, è alta la probabilità che alla 48-esima settimana la carica virale sia < 50 cp/mL (45.4% nei pazienti che associavano il farmaco ad enfuvirtide per la prima volta e 40.3% in quelli che invece riutilizzavano enfuvirtide nello schema).

Tali risultati vengono ulteriormente confermati da un'altra pubblicazione a Madrid (EACS) in ottobre 2007 (P17.1/34), dove il risultato a 16 settimane diventa predittivo del successo viro-immunologico a 96 settimane in quei pazienti che associavano tipranavir/rtv a enfuvirtide per la prima volta.

MA COME INTERPRETARE E VALUTARE LE MUTAZIONI DEL VIRUS AL BASALE?

E' sufficiente basarsi solo sulle tabelle IAS-USA che indicano le mutazioni potenzialmente associate alla molecola, oppure bisogna andare oltre e vedere cosa realmente accade nella pratica clinica? Sono analisi sofisticate sempre degli studi RESIST che ci dicono che l'utilizzo al meglio del tipranavir è guidato da appositi algoritmi (chiamati "mutation scores" – ossia punteggi da

assegnare alle mutazioni) destinati, per ragioni di utilizzo del farmaco, a migliorare sempre più nel corso del tempo. Sempre all'EACS (P3.4/07) è stato presentato un lavoro tanto sofisticato quanto cruciale per personalizzare sempre più la terapia del paziente: un punteggio "pesato" da assegnare alle mutazioni presenti al basale, ossia prima dell'inizio della terapia. Cosa si è fatto?

Ogni mutazione determinante nel stabilire l'efficacia del farmaco è stata "pesata", ossia gli è stato assegnato un punteggio "positivo" nel caso in cui la mutazione abbia un effetto negativo sull'attività di tipranavir, "negativo" nel caso opposto, cioè quando la mutazione al sito della proteasi è significativa per una maggior attività di tipranavir. Tale punteggio si è dimostrato predittivo della

risposta virologica. Ogni mutazione è stata quindi caratterizzata da un colore: verde quando è una mutazione che aumenta la

risposta al farmaco, gialla quando la sua influenza è parziale e rossa quando invece influenza pesantemente e negativamente

la risposta viro-immunologica a tipranavir.
(vedi Tabelle sotto riportate)

Weight classification		
Class	Weight	Mutations
Increased response	<0	24I, 50L/V, 54L, 76V
Minor mutations	1-2	10V,36I,43T,46L,84V
Major mutations	>2	47V,54A/M/V, 58E, 74P,82L/T, 83D

Cross-classification of clinical interpretation using TW with number of major mutations					
		N (%) of major mutations			
		0	1	2	3
Number of patients		184	374	160	27
Interpretation	Susceptible	168(91.3%)	115(30.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	Partially susceptible	16(8.7%)	259(69.3%)	92(57.5%)	0(0.0%)
	Resistant	0(0.0%)	0(0.0%)	68(42.5%)	27(100.0%)

Si devono dunque avere *almeno 2 mutazioni maggiori* per avere resistenza al tipranavir (piena resistenza riscontrata con ≥ 3 mutazioni) e, con ≤ 1 mutazioni maggiori, il tipranavir/rtv è ancora parzialmente suscettibile.

COSA DICE LA SCHEDA TECNICA DI TIPRANAVIR?

“Deve essere somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio ed è indicato per il trattamento antiretrovirale in combinazione dell’infezione da HIV-1 in pazienti adulti precedentemente pluritrattati con virus resistente a più di un inibitore

della proteasi.” Questa indicazione si basa sui risultati di due studi registrativi chiamati RESIST, effettuati in pazienti precedentemente pluritrattati con virus resistente agli inibitori della proteasi. La scelta di iniziare il trattamento con tipranavir deve dunque con-

siderare attentamente la storia di trattamento del singolo paziente ed il tipo di mutazioni associate ai differenti agenti. Test genotipici e fenotipici (quando disponibili) e la storia di trattamento devono dunque guidarne l’uso.

UNIRE I CONCETTI

Si deve valutare il “peso delle mutazioni” (EACS Madrid, P3.4/22) prima di stabilire se la risposta al tipranavir sarà efficace; se il risultato è minore o uguale a 3, si può essere sicuri che si avrà efficacia viro-immunologica; se è invece superiore a 10, significa che il virus ha delle mutazioni tali da impedire a tipranavir di

essere efficace. Per i valori intermedi tra 3 e 10, il tipranavir è parzialmente suscettibile, cioè può essere ancora attivo se accompagnato da altri farmaci ancora efficaci: i cosiddetti “buoni compagni di viaggio”.

Nel poster si sottolinea che è proprio l’utilizzo di TPV/r ancora “suscettibile”

a garantire l’appropriata diminuzione di carica virale (risposta virologica precoce all’ottava settimana). Ovviamente, come per altro specificato in tutte le linee guida, le performance dello schema terapeutico sono maggiori in presenza di farmaci accompagnatori altrettanto suscettibili e/o mai precedentemente utilizzati.

CONCLUSIONI

- Le conoscenze farmacologiche e diagnostiche specifiche per i singoli farmaci sono fondamentali per il disegno del percorso terapeutico, il cui obiettivo è il successo viro-immunologico.
- La comunicazione medico-paziente è il binomio indiscutibile del successo terapeutico: essa si deve proiettare non solo sull'aspetto dell'aderenza, ma anche nella gestione stessa del percorso.
- La personalizzazione del percorso terapeutico del singolo paziente è fortemente necessaria.

IN DUE PAROLE...

- Carica virale e CD4 sono i fattori fondamentali di valutazione: alti CD4 (sia in numero assoluto che in percentuale) e viremia "non rilevabile" servono a dire: "tutto OK!". Ma bisogna andare oltre...
- Il test di resistenza, ossia che verifichi la presenza di mutazioni dell'HIV, è raccomandato sia per i pazienti che iniziano una terapia, sia per quelli che la falliscono.
- L'aderenza al regime terapeutico è la base per il successo di qualunque combinazione di farmaci in qualunque fase dell'infezione.
- Esistono - per i pazienti pre-trattati in fallimento terapeutico - modalità per capire se un nuovo regime funzionerà nel medio termine: in particolare con l'utilizzo di tipranavir (Aptivus®) alle condizioni prima descritte, vi è la possibilità di prevedere dopo 8 settimane (valutando la diminuzione di carica virale) se il regime funzionerà nella sua pienezza dopo un anno.

Bibliografia

Laddove non diversamente indicato, "Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV", Indicazioni Principali per Soggetti Adolescenti o Adulti - 1° Dicembre 2007.



nadir

<http://www.nadironlus.org>

Questa pubblicazione è stata curata da:

Associazione Nadir Onlus
Via Panama n. 88 - 00198 Roma
C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002
redazione@nadironlus.org

Fondazione Nadir Onlus
Via Panama n. 88 - 00198 Roma
C.F. e P.IVA: 08338241006
fondazione@nadironlus.org

entrambe non lucrative di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive.

Ringraziamo **Boehringer Ingelheim Italia SPA** per il contributo elargito per la realizzazione.
Codice pubblicazione: 574623

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

UNICREDIT XELION BANCA SPA
Agenzia: Unica - V. Pirelli n. 32 - 20124 Milano
IBAN: IT 22 A 03214 01600 000001194990
Causale: pro-sostegno attività dell'associazione.

Progetto grafico e illustrazioni: **Stefano Bianchi** - sbwd.it
Supervisione: **David Osorio**

Stampa: Tipografia **Messere Giordana** - Via Enrico Bondi, 154/a - Roma, info@messere.com