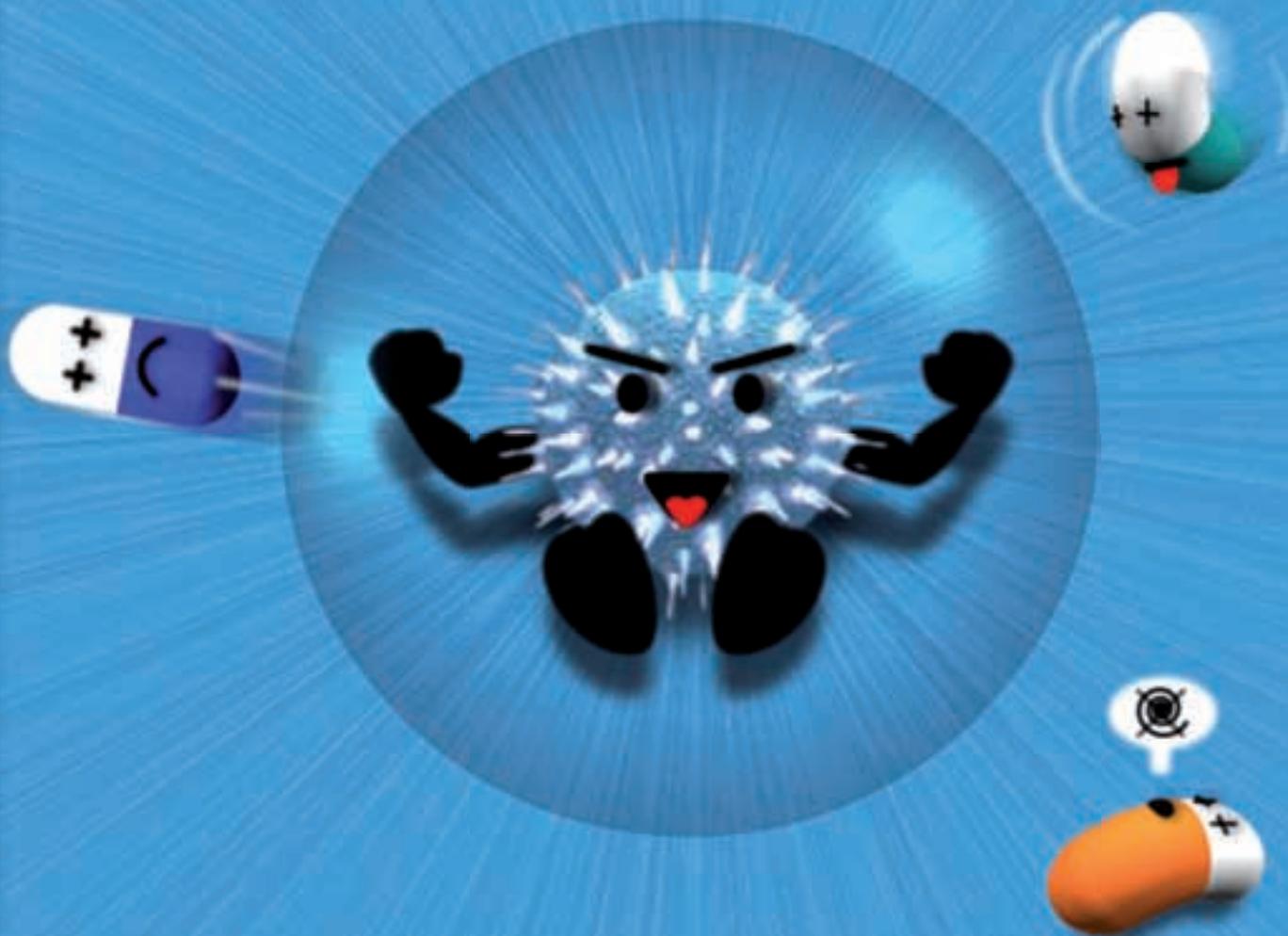


CAPIRE LE RESISTENZE NELL'HIV



A chi è rivolta questa pubblicazione?

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

Chi sono gli ideatori?

L'Associazione e la Fondazione Nadir Onlus (Simone Marcotullio, David Osorio, Filippo von Schlosser). Supervisione del testo: Prof. Massimo Andreoni, Università degli Studi Tor Vergata - Roma, che ringraziamo.

nadir

DA SAPERE...

HIV & AIDS - Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) può causare l'AIDS (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome), la sindrome da immunodeficienza acquisita, manifestazione conclamata della malattia. L'AIDS è un'insieme di malattie in gran parte dovute alla riattivazione di agenti patogeni opportunistici, cioè già presenti nell'organismo.

HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) - sigla che si riferisce ad una terapia di combinazione che utilizzi almeno 3 farmaci anti-HIV (antiretrovirali). Anche abbreviata ART o ARV. Si parla dunque di "terapia antiretrovirale" o "terapia contro l'HIV" o "terapia anti-HIV".

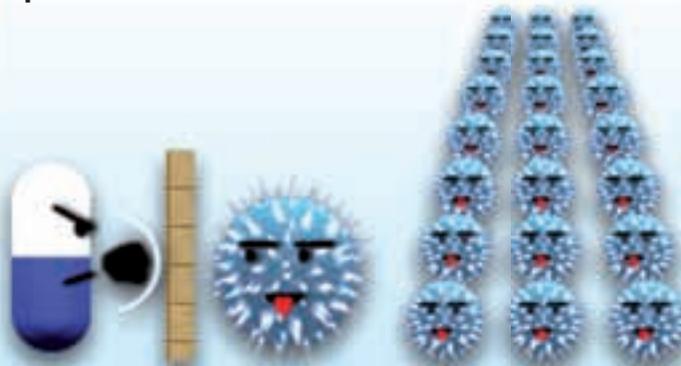
Carica virale (anche detta viremia, viral load, o HIV-RNA) - indica la quantità di copie di virus circolante nel sangue per millilitro (cp/mL) di plasma, detta dunque carica virale plasmatica. Il plasma è la parte liquida del sangue, cioè il sangue senza globuli. Quando le copie di virus in un millilitro di plasma sono inferiori a 40-50, si dice che la carica virale è "azzerata". Nel linguaggio comune sono sinonimi i seguenti termini: carica virale "< 40-50 cp/mL", "non rilevabile", "non quantificabile", oppure "azzeramento" della carica virale.

CD4 - sono un tipo particolare di globuli bianchi (linfociti) colpiti direttamente dall'HIV. Essi rivestono una funzione importante di "comando" del sistema immunitario. La "conta dei CD4" indica il numero di linfociti CD4 per microlitro (o millimetro-cubo) di sangue. Una persona sana ha un numero medio di CD4 che oscilla tra i 500 ed i 1200.

Le resistenze - Può succedere che avvengano, per diverse ragioni, mutazioni/cambiamenti della struttura standard dell'HIV. Tali situazioni possono provocare "resistenze ai farmaci anti-HIV", ossia una ridotta o assente capacità dell'efficacia di uno o più farmaci.

CHE COS'È «LA RESISTENZA A FARMACI ANTI-HIV»?

E' «la ridotta efficacia di uno o più farmaci rispetto all'attività riproduttiva del virus». L'«**HIV resistente**», o «**il ceppo resistente di HIV**», è quindi meno sensibile all'azione dei farmaci, che ne dovrebbero contrastare la riproduzione, ma non vi riescono pienamente.



CHE COS'È IL FALLIMENTO TERAPEUTICO?

In generale, si parla di «fallimento terapeutico» quando la terapia antiretrovirale non è più pienamente efficace. Vi sono tre tipi di fallimento possibili nella persona con HIV. Essi sono spesso correlati tra loro, ma non sempre.

Virologico - è determinato dall'aumento della carica virale: non è necessariamente legato ad uno «star bene 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.

LA RESISTENZA A FARMACI ANTI-HIV È UN IMPORTANTE FATTORE CHE CONTRIBUISCE AL FALLIMENTO TERAPEUTICO ED È CORRELATA ALLA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA.

LA RESISTENZA PUÒ SORGERE DURANTE LA TERAPIA OPPURE PUÒ ANCHE ACCADERE CHE L'INFEZIONE AVVENGA CON UN «CEPPO RESISTENTE».

COSA PROVOCA «LA RESISTENZA A FARMACI ANTI-HIV»?

I farmaci agiscono su enzimi di HIV, bloccandone la funzione e quindi la replicazione virale. In presenza dell'azione e della pressione dei farmaci, vengono selezionate nel genoma virale le cosiddette "mutazioni"; altro non sono che la sostituzione di uno o più aminoacidi che costituiscono la sequenza dei geni. Tali mutazioni portano alla sintesi di enzimi a loro volta "mutati", meno sensibili o resistenti all'azione degli stessi farmaci.

TANTO PIÙ È «COMPLETAMENTE INIBITA» LA REPLICAZIONE VIRALE ATTRAVERSO L'AZIONE DEI FARMACI, TANTO MINORE SARÀ LA PROBABILITÀ DI COMPARSA DI MUTAZIONI E QUINDI DI CEPPI RESISTENTI.

Specifichiamo che le mutazioni possono conferire o meno resistenza ai farmaci antiretrovirali, ossia non tutte le mutazioni si traducono in resistenza: questo perché, durante la variazione dei propri geni, anche il virus può sbagliare e quindi può indurre la comparsa di mutazioni inutili nello sviluppo di resistenza ai farmaci (cioè mutazioni che non interferiscono con l'azione dei farmaci) o addirittura che compromettono la virulenza, ossia la vitalità del virus (cioè mutazioni che fanno sì che il virus mutato 'muoia').

QUANDO SI SVILUPPANO LE MUTAZIONI?

· Quando, in corso di terapia, il paziente non esegue scrupolosamente quanto prescritto dal medico in merito all'assunzione dei farmaci: se non vengono rispettati gli orari, l'eventuale assunzione di cibo (la presenza nello stomaco di cibo infatti, per alcuni farmaci, è necessaria per consentirne l'assorbimento), la continuità della terapia (cioè se vengono saltate dosi di farmaco). **Si parla, in questo caso, di non aderenza al regime terapeutico da parte del paziente.**



· Durante l'infezione primaria ossia in infezione acuta, subito dopo che una persona si è infettata, perché l'attività quotidiana riproduttiva del virus è molto alta.

Oggi sono disponibili regimi terapeutici che possono ridurre maggiormente, rispetto ad altri, la probabilità di sviluppo di mutazioni.

COS'È «LA RESISTENZA CROCIATA»?

Accade quando l'aminoacido che viene sostituito crea una mutazione al virus che fa sì che non sia solo ridotta o annullata l'efficacia di un solo farmaco, ma anche di altri farmaci appartenenti alla stessa classe. Sono insidiose, in quanto compromettono più opzioni terapeutiche *senza che il paziente abbia mai assunto certi farmaci.*

Classi di farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV

NRTI - inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (o "analoghi nucleosidici").
NNRTI - inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (o "analoghi non nucleosidici").
IP - inibitori della proteasi.
IF - inibitore della fusione.
II - inibitore dell'integrasi (in studio).
Anti-CCR5 - inibitore del co-recettore CCR5 (in studio).

COME RILEVARE LE RESISTENZE?

La rilevazione delle resistenze viene condotta eseguendo degli opportuni esami del sangue: **"i test di resistenza"**. Per quanto detto prima, i test di resistenza:

- permettono un disegno ottimale della terapia antiretrovirale prevenendo possibili fallimenti dovuti a mutazioni e, agendo in modo prospettico, contribuiscono ad evitare la costruzione di complessi schemi terapeutici, vista l'opera di personalizzazione della terapia.
- prevenendo fallimenti, contribuiscono ad evitare la progressione della malattia, la comparsa di complicanze AIDS-correlate, la necessità quindi di ricoveri e/o controlli troppo ravvicinati e conseguentemente contribuiscono a contenere la spesa sanitaria.



È IMPORTANTE CHE ANCHE I PAZIENTI CHIEDANO I TEST DI RESISTENZA PRIMA DELL'INIZIO DELLA TERAPIA O DURANTE UN FALLIMENTO TERAPEUTICO: QUESTO TEST CONTRIBUISCE AL DISEGNO DI TERAPIE PERSONALIZZATE.

QUANDO È RACCOMANDATO IL TEST DI RESISTENZA?

Recenti dati di sorveglianza epidemiologica nel nostro paese confermano prevalenze di ceppi resistenti superiori al 10% (SPREAD Programme - J Infect Dis. 2005 Sep 15;192(6):958-66). Pertanto il test di resistenza è raccomandato:

- * Nel paziente naive, ossia prima di iniziare la prima terapia.
- * Durante la terapia, quando accade «il fallimento virologico», ossia quando la carica virale inizia a crescere, per valutare al meglio le scelte del nuovo regime farmacologico.
- * In donne in gravidanza.
- * In pazienti pediatriche.
- * Per "paziente origine", in caso di trattamento PEP.

I 3 TEST DI RESISTENZA

I test genotipici (genotipizzazione):

- determinano le mutazioni specifiche che conferiscono resistenza. Forniscono quindi informazioni sulla struttura genetica dell'HIV.



Esistono due metodi di base per la genotipizzazione: l'esame di tutti i geni dell'HIV in sequenza (che fornisce risultati più attendibili) ed i test che danno informazioni solo su alcune mutazioni note e predeterminate (e quindi che risultano di scarsa utilità nell'era della HAART).

I test fenotipici (fenotipizzazione):

- determinano la capacità dei ceppi di HIV (isolati del singolo paziente) di replicarsi in presenza di farmaci specifici. In passato, richiedevano tecniche dispendiose in termini economici e di tempo. Oggi esistono diversi tipi di test fenotipici con metodi alternativi per prelevare le sequenze geniche della trascrittasi inversa o della proteasi del paziente (bersagli di alcuni farmaci antiretrovirali) ed incorporarle in un virus di labo-



ratorio chiamato "chimerico". Questo virus è indotto a replicarsi in presenza di concentrazioni crescenti dei farmaci antiretrovirali per valutarne il grado di sensibilità.

Il test del fenotipo virtuale:

- è una combinazione delle indagini genotipiche e fenotipiche. Prima viene eseguito un test del genotipo per verificare eventuali mutazioni. Poi, in una vasta



banca dati, si ricerca un test del fenotipo di altri campioni di virus che abbia schemi genotipici analoghi a quello in valutazione. Questa corrispondenza tra i campioni dovrebbe indicare come il virus probabilmente reagirà in presenza di farmaci.

Pro e contro:

- la genotipizzazione è rapida e meno costosa, tuttavia spesso richiede l'interpretazione da parte di esperti, alla luce della storia clinica del paziente.
- La fenotipizzazione è meno rapida, più costosa, richiederebbe una standardizzazione, tuttavia sarebbe di più facile interpretazione.
- Il test del fenotipo virtuale è più veloce e meno costoso di un test del fenotipo ma, come per il test del genotipo, anche in questo caso potrebbe essere di difficile interpretazione.

nadir

<http://www.nadironlus.org>

Pubblicazione curata dall'Associazione Nadir Onlus e dalla Fondazione Nadir Onlus, entrambe non lucrative di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive. Ringraziamo Abbott SPA per il contributo elargito per la sua realizzazione.

Per contribuire al sostentamento dell'Associazione Nadir Onlus, puoi effettuare un bonifico sulle nostre coordinate bancarie: UNICREDIT XELION BANCA SPA

Agenzia: Unica - V. Pirelli n. 32 - 20124 Milano

ABI: 03214 - CAB: 01600 - CIN: A - C/C N.: 000001194990

Causale: pro-sostegno attività dell'associazione.

Associazione Nadir Onlus

Via Panama n. 88 - 00198 Roma
C.F.: 96361480583 P.IVA: 07478531002

Fondazione Nadir Onlus

Via Panama n. 88 - 00198 Roma
C.F. e P.IVA: 08338241006

E-mail: redazione@nadironlus.org
Giugno 2007

Progetto grafico e illustrazioni a cura di Stefano Bianchi

Supervisione di David Osorio

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