

123

**UTILITA' CLINICA DEL TEST GENOTIPICO HIV: CASO CLINICO**

Tripaldi R.<sup>1</sup>, Nisi L.<sup>1</sup>, Matarrese G.<sup>1</sup>, Buccoliero G.<sup>2</sup>, Cristiano L.<sup>2</sup>, Resta F.<sup>2</sup>, Conserva R.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio analisi-Patologia clinica

<sup>2</sup>S.C. Malattie Infettive, P.O. Centrale-ASL TA

**Introduzione.** I regimi terapeutici contenenti gli inibitori della proteasi (IP) del virus HIV si sono dimostrati sicuramente più potenti rispetto a quelli con gli inibitori della trascrittasi inversa. Un regime con IP è pertanto fortemente raccomandato nei pazienti con grave immunodeficienza e alta viremia plasmatica. Ancora oggi la principale difficoltà della terapia antiretrovirale è mantenere una continua e duratura soppressione della replica virale. Le principali cause considerate sono la selezione di ceppi farmacoresistenti e la interruzione della terapia antiretrovirale dovuta alla tossicità e tollerabilità dei farmaci e alla scarsa compliance.

**Metodi e caso clinico.** MR maschio di 46 anni, omosessuale, anti-HIV positivo a dicembre 2003, diagnosi di AIDS per toxoplasmosi cerebrale, conta di CD4+ 15/ml e HIV-RNA 750.000 copie/ml (metodo PCR Amplicor Roche con cut off <400 copie/ml), a gennaio 2004 iniziava una terapia antiretrovirale di combinazione con d4T+3TC+LPV/r. Pur in presenza di una efficacia clinica, incremento dei CD4+ e abbattimento significativo ma sempre misurabile della viremia, veniva modificato il regime terapeutico (per alterazioni glicolipidiche e disturbi gastrointestinali) con TDF+3TC+FPV/r ad aprile 2005. Dopo 6 mesi di terapia persistendo viremia (500), veniva eseguito test genotipico di resistenza (Trugene HIV-1 Genotyping Bayer) che rilevava la mutazione 184 che conferisce resistenza solo alla lamivudina. Si intensificava il trattamento con ENF con soppressione completa della viremia. Il farmaco veniva però sospeso dopo 2 mesi per intolleranza. A giugno 2006 in presenza di HIV-RNA 370 copie/ml (metodo TaqMan HIV Roche), CD4+ 260/ml, veniva eseguito nuovo test genotipico che non rilevava mutazioni significative per resistenza; si decise una intensificazione con ATV, ma dopo 6 mesi rimane viremia persistente e CD4+ stabili.

**Conclusioni.** Pur in presenza di una viremia misurabile non è stata osservata comparsa di mutazioni per la proteasi né per la trascrittasi inversa in corso terapia con TDF+3TC+FPV/r. La disponibilità del test genotipico ha consentito di evitare continui switch terapeutici con i rischi correlati e permesso una intensificazione di terapia con ENF. Tale strategia si è dimostrata più efficace vs doppio IP boosterato.

124

**RUOLO DEL TEST GENOTIPICO HIV NELLO SWITCH TERAPEUTICO IN CORSO DI FALLIMENTO VIROLOGICO: CASO CLINICO**

Tripaldi R.<sup>1</sup>, Nisi L.<sup>1</sup>, Matarrese G.<sup>1</sup>, Buccoliero G.<sup>2</sup>, Cristiano L.<sup>2</sup>, Resta F.<sup>2</sup>, Conserva R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio analisi-Patologia clinica

<sup>2</sup>S.C. Malattie Infettive, P.O. Centrale-ASL TA

**Introduzione.** La terapia antiretrovirale ha modificato grandemente la storia naturale dell'infezione da HIV riducendo significativamente la morbilità e mortalità. La cronicizzazione della malattia comporta l'assunzione dei farmaci antiretrovirale quoad vitam con tutti gli svantaggi che ne conseguono. Tollerabilità, tossicità, aderenza e comparsa di resistenze sono fattori che concorrono al fallimento terapeutico essenzialmente virologico. Attualmente le linee guida hanno abbandonato l'idea di una intensificazione della terapia antiretrovirale preferendo un cambio (switch) di tutti i farmaci guidato dai risultati del test genotipico di resistenza.

**Metodi e caso clinico.** G.A. femmina di 39 anni, sieropositiva per HIV dal 1999 con fattore di rischio eterosessuale, alla prima osservazione aveva una conta di CD4+ 590 cellule/ml e una carica virale di HIV di 150.000 copie/ml (metodo PCR Amplicor-Roche, cut-off HIV-RNA <400 copie), con stadio clinico A1 (CDC 1993-modificato). Nel settembre 2000 in presenza di sintomi-HIV correlati, calo di CD4+ (343) ed elevata viremia (990.000) iniziava terapia antiretrovirale con d4T+dDI+EFV, con risposta clinica e immuno-virologica sino a giugno 2002. Successivamente per ricomparsa di viremia misurabile (3000), non avendo la disponibilità dei test genotipici, non volendo utilizzare altra classe di farmaci per problemi di aderenza, venne effettuato switch terapeutico alla associazione Trizivir.

Venne documentata anche in questo caso una risposta immuno-virologica con viremia non misurabile (<200) sino a novembre 2004. A marzo 2005 pur in presenza di bassa viremia (HIV-RNA 400copie) fu eseguito test genotipico (Trugene HIV-1 Genotyping Bayer), che rilevò mutazioni della trascrittasi inversa (M41L,D67N,K70R,T215,K219E V75M, M184V Y188L, G190A) che conferivano resistenza a tutti i farmaci della classe e assenza di mutazioni della proteasi. Veniva pertanto iniziata una terapia di combinazione con 2 IP (LPV/r+ATV) con rapido abbattimento della viremia<40 copie (metodo TaqMan HIV Roche) mantenuta ad oggi.

**Conclusioni.** In caso di fallimento virologico il cambio di terapia deve essere necessariamente guidato dai test di resistenza per una efficacia immunovirologica a lungo termine. Ciò permette inoltre di evitare accumulo di mutazioni che conferiscono multiresistenza privandosi dell'opzione di una intera classe di farmaci come nel caso presentato. Fondamentale infine è stato abbassare il cut-off di misurabilità della viremia come anche la determinazione del sequenziamento in presenza di bassissimi livelli di viremia.