



Zürich, 5 settembre 2019

Raccomandazioni del Centro nazionale di referenza per i Retrovirus (CNR) per evitare dosaggi virali falsamente negativi o sottostimati in seguito all'utilizzo del saggio *Cepheid Xpert HIV-1 Viral Load Test*

Premessa

La determinazione della carica virale nei pazienti sotto terapia antiretrovirale costituisce una delle componenti essenziali nella strategia *Test-and-Treat* per contenere l'epidemia di HIV-1 in Svizzera. In questo ambito è di fondamentale importanza poter differenziare in maniera affidabile i pazienti con carica virale soppressa (genoma del virus non evidenziabile) da quelli con una carica virale non completamente soppressa. Infatti si assume che solo nei pazienti con una viremia completamente soppressa i rapporti sessuali non protetti non comportano nessun rischio di trasmissione del virus. In Svizzera, per la misurazione della carica virale da HIV-1 vengono utilizzati svariati test forniti da diversi produttori.

Risultati falsamente negativi generati dal test *Cepheid Xpert HIV-1 Viral Load*

Recentemente in una clinica dell'agglomerato zurighese è stato riscontrato un caso di un paziente viremico risultato falsamente negativo al test *Xpert HIV-1 Viral Load*, un test provvisto del marchio CE prodotto dalla ditta Cepheid. Le cause del risultato falsamente negativo sono state oggetto di ricerca presso l'NZR in collaborazione con la clinica interessata e il laboratorio di diagnostica. La sequenza bersaglio del saggio *Xpert HIV-1 Viral Load Test* si situa nella parte terminale 5' del genoma virale. Il sequenziamento di questa regione nel ceppo virale del paziente ha rilevato la presenza di una delezione di 24 nucleotidi, delezione che spiega il risultato falsamente negativo del test.

Si tratta del primo caso in Svizzera in cui sono stati riscontrati problemi legati all'utilizzo del saggio della ditta Cepheid. A livello internazionale comunque, segnalazioni di casi analoghi direttamente alla ditta produttrice o alle autorità di vigilanza sono in aumento. Nel corso dell'estate 2019, 5 casi analoghi sono stati descritti in Germania dal Centro nazionale dei retrovirus. Nella letteratura scientifica sono stati pubblicati alcuni lavori che riportano probabili sotto quantificazioni della carica virale con il saggio Cepheid. Tuttavia non è possibile stimare la frequenza di tale fenomeno sulla base dei pochi dati pubblicati. In questi studi i ceppi virali sono stati sequenziati: da questi dati scaturisce l'esistenza di un gruppo eterogeneo di varianti virali che potrebbero essere sottostimate o non rilevate dal test *Xpert*



HIV-1 Viral Load. Inoltre è possibile che la frequenza di queste varianti possa variare in modo sostanziale da nazione a nazione.

In conclusione, al momento attuale la percentuale di infezioni da HIV con virus che non sono rilevati o sono sottostimati dal test *Cepheid Xpert HIV-1 Viral Load* può essere considerata bassa. Non esistono comunque cifre precise sulla frequenza di diagnosi errate legate all'utilizzo di questo saggio.

La causa principale di queste misurazione errate del test Cepheid è da ricondurre alla configurazione stessa del test, basata sul rilevamento di un'unica sequenza bersaglio. Mutazioni, delezioni o inserzioni della sequenza genomica in questa zona possono infatti influenzare o compromettere il legame dei primers e delle sonde. Nei saggi che utilizzano due sequenze bersaglio questo fenomeno è molto meno frequente.

Da luglio 2018, la ditta Cepheid descrive in modo esplicito nel foglio illustrativo del test che l'eventuale presenza di mutazioni nella zona della sequenza bersaglio potrebbe condurre a dei valori sottostimati o a dei risultati falsamente negativi. La ditta sta sviluppando una nuova versione del saggio basata sul rilevamento di due sequenze bersaglio. Fino all'introduzione sul mercato di questa nuova versione persiste il problema del sotto rilevamento o del risultato falsamente negativo con questo test..

Raccomandazione del NZR per l'utilizzo del test *Xpert HIV-1 Viral Load*

Il Centro Nazionale di Referenza per i retrovirus, basandosi sui fatti descritti sopra, raccomanda di utilizzare la versione attuale del test *Xpert HIV-1 Viral Load* esclusivamente per il monitoraggio della terapia in pazienti per i quali si è potuto dimostrare, tramite una serie di misurazioni in parallelo con un altro test quantitativo, che i risultati forniti dal test Cepheid sono corretti. In tutti gli altri casi l'utilizzo di questo test è sconsigliabile. Soltanto seguendo scrupolosamente queste raccomandazioni possiamo assicurare che tutti i pazienti in Svizzera siano seguiti con un metodo adeguato per il monitoraggio della carica virale, anche quando essi cambiamo domicilio o medico.

Per il Centro Nazionale di Referenza per i Retrovirus

PD. Dr. Jürg Böni
Dr. Michael Huber
Prof. Dr. Alexandra Trkola

Questa raccomandazione è disponibile in italiano, francese e tedesco sul pagina Internet del CNR:
<https://www.virology.uzh.ch/de/NZR2/statements.html>