

Serie Ordinaria n. 7 - Giovedì 14 febbraio 2013

## D.G. Sanità

D.d.g. 7 febbraio 2013 - n. 883

**Approvazione del documento avente ad oggetto "Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del bambino affetto da malattia HIV/AIDS"**

IL DIRETTORE GENERALE

Visti:

- il d.l. n. 347/2001, convertito in legge con modificazioni dalla l. n. 405/2001, recante «*Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria*»;
- l'Intesa Stato Regioni del 3 dicembre 2009 concernente il Patto per la salute per gli anni 2010-2012;

Richiamate:

- la d.g.r. n. IX/937 del 1 dicembre 2010 «*Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2011 (di concerto con l'assessore Boscagli)*» ed, in particolare, l'allegato 8 «*Farmaceutica e Protesica*»;
- la d.g.r. n. IX/2057 del 28 luglio 2011 «*Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario regionale per l'esercizio 2011 - III Provvedimento di aggiornamento in ambito sanitario*»;
- la d.g.r. n. IX/4334 del 26 ottobre 2012 «*Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Socio Sanitario regionale per l'esercizio 2013 - (di concerto con l'Assessore Pellegrini)*»;

Considerato che:

- la terapia per la patologia HIV ha raggiunto, grazie all'innovazione farmaceutica e assistenziale, livelli tali che consentono di garantire agli assistiti una qualità ed una aspettativa di vita analoga ai soggetti affetti da altre patologie croniche;
- sussiste la necessità di creare un percorso terapeutico, al fine di armonizzare le modalità prescrittive della terapia per il bambino affetto da malattia HIV/AIDS;
- il trattamento della malattia HIV/AIDS nel bambino può prevedere l'utilizzo di farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche in quanto gli studi di registrazione sono effettuati su soggetti in età adulta;

Visto il documento avente ad oggetto «*Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del bambino affetto da malattia HIV/AIDS*», Allegato 1, parte integrante del presente atto, elaborato dai competenti uffici della D.g. Sanità, in collaborazione con gli esperti del settore, sulla base delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali di diagnosi e terapia della malattia da HIV;

Ritenuto pertanto di approvare il documento avente ad oggetto «*Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del bambino affetto da malattia HIV/AIDS*», Allegato 1, parte integrante del presente atto;

Precisato che la prescrizione e l'erogazione della terapia per il bambino affetto da malattia HIV/AIDS è a carico delle U.o. di Infettivologia e Pediatria delle Strutture sanitarie del SSR;

Ritenuto di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia e sul sito internet della Direzione generale Sanità all'indirizzo: [www.sanita.regione.lombardia.it](http://www.sanita.regione.lombardia.it);

Vista la l.r. 20/2008 e s.m.i. nonché i provvedimenti organizzativi dell'IX legislatura;

DECRETA

Per le motivazioni espresse in premessa e che qui si intendono integralmente richiamate:

1. Di approvare il documento avente ad oggetto «*Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del bambino affetto da malattia HIV/AIDS*», Allegato 1, parte integrante del presente atto, al fine di armonizzare le modalità prescrittive della terapia per il bambino affetto da malattia HIV/AIDS, monitorandone l'appropriatezza e razionalizzandone la relativa spesa;

2. Di stabilire che la prescrizione e l'erogazione della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS è a carico delle U.o. di Infettivologia e Pediatria delle Strutture sanitarie del SSR;

3. Di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia e sul sito internet della Direzione generale Sanità all'indirizzo: [www.sanita.regione.lombardia.it](http://www.sanita.regione.lombardia.it).

Il direttore generale  
Carlo Lucchina

## PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO (PDT) DEL BAMBINO AFFETTO DA MALATTIA HIV/AIDS

### Introduzione

In Italia, dall'inizio della epidemia, sono stati segnalati al Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria più di 9000 bambini nati da madre con infezione da HIV, dei quali 1400 circa sono risultati infetti; attualmente 900 bambini/adolescenti convivono con l'infezione; di questi 300 vivono in Lombardia.

Scopo di questo documento è quello di evidenziare la peculiarità del bambino HIV-infetto rispetto all'adulto, in considerazione dell'entità del bambino stesso, al quale vengono somministrati farmaci potenzialmente tossici per un individuo in crescita, con effetti collaterali e con posologia spesso estrapolata dalle indicazioni dell'adulto e per i quali mancano le formulazioni adeguate.

Come per l'adulto così anche per il bambino la HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) ha modificato la prognosi della infezione da HIV.

Nel bambino, la più rapida progressione dell'infezione e la scarsa predittività del rischio di quest'ultima fornita dai parametri di laboratorio, giustificano raccomandazioni più aggressive che nell'adulto. Nel bambino di età inferiore ad un anno il rischio di progressione o morte nei primi 12 mesi di vita è molto elevato per cui l'inizio della terapia antiretrovirale è sempre raccomandato sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale.

Il rischio di progressione di malattia e morte AIDS-correlata si riduce sopra i 12 mesi di vita, ed è comunque minore nei bambini asintomatici o paucisintomatici. Solo in questi pazienti è quindi possibile considerare l'inizio differito della terapia. Sopra i 5 anni di vita, il rischio di progressione o morte di malattia a un anno è invece più alto con CD4+ < 350 cellule/ $\mu$ L, come nell'adulto.

La tabella 1 riassume i criteri clinici, immunologici e virologici che definiscono il timing di inizio della HAART secondo le indicazioni di linee guida internazionali come quelle di NIH (National Institute of Health) o del Penta (Paediatric European Network for Treatment of AIDS).

**Tabella 1 - Criteri per l'inizio della terapia antiretrovirale in età pediatrica**

ETÀ	CRITERIO *	NIH [1]	PENTA [2]	RACCOMANDAZIONE DEL TRATTAMENTO
< 12 Mesi		L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale.		<b>Fortemente raccomandato</b>
12-59 Mesi	<b>Clinico</b>	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Immunologico</b>	CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	12-35 mesi: CD4+ < 25% o < 1000 cellule/ $\mu$ L 36-59 mesi: CD4+ < 20% o < 500 cellule/ $\mu$ L indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Virologico</b>	HIV-RNA $\geq$ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ $\geq$ 25%	HIV-RNA $\geq$ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ $\geq$ 25%	<b>Considerabile</b>
> 5 anni	<b>Clinico</b>	CDC classe B** o C indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e dal valore di CD4+	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Immunologico</b>	CD4+ < 350 cellule/ $\mu$ L indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CD4+ < 350 cellule/ $\mu$ L indipendentemente da viremia e valore di CD4	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Virologico</b>	HIV-RNA $\geq$ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ $\geq$ 350 cellule/ $\mu$ L	HIV-RNA $\geq$ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ $\geq$ 350 cellule/ $\mu$ L	<b>Considerabile</b>
* Sufficiente un solo criterio ** Ad eccezione del paziente che manifesti un singolo episodio di infezione batterica grave o di polmonite interstiziale linfoide 1 National Institute of Health 2 Paediatric European Network for Treatment of AIDS				

### Come iniziare la terapia antiretrovirale nel bambino

Compito del Pediatra, prima di iniziare una terapia HAART, è informare adeguatamente la famiglia e, quando possibile, il bambino, per aumentare al massimo l'aderenza e prevenire eventuali fallimenti terapeutici e compromissione di opzioni terapeutiche alternative. Il test di resistenza è raccomandato in tutti i bambini naïve prima dell'inizio della HAART e in tutti quelli con fallimento virologico prima del cambio di terapia. Se la carica virale è compresa tra 500 e 1000 copie/mL, il test può risultare inattendibile, ma la sua esecuzione va considerata.

Il problema della terapia antiretrovirale in età pediatrica è legato a vari fattori tra i quali la carenza di formulazioni pediatriche e di studi di farmacocinetica; inoltre alcuni farmaci antiretrovirali di ultima generazione sono registrati in Italia per l'età adolescenziale o adulta; ciò comporta il ricorso a terapie off-label in particolare nei pazienti in fallimento terapeutico. Nei casi in cui ritenesse necessario il ricorso a terapie off-label, queste devono essere attuate nel pieno rispetto della normativa vigente, in particolare secondo le disposizioni di cui alla legge n. 94/1998, art. 3, comma 2 (cosiddetta legge Di Bella) a cui si rimanda, prevedendo:

- l'assunzione di responsabilità all'impiego di un medicinale off-label da parte del medico prescrittore
- il consenso informato firmato dal paziente (o di che ne fa le veci).

Tale documentazione deve essere conservata, a cura del medico prescrittore, nella documentazione clinica del paziente.

Serie Ordinaria n. 7 - Giovedì 14 febbraio 2013

Si raccomanda di iniziare la terapia antiretrovirale utilizzando regimi farmacologici contenenti almeno tre farmaci di due classi diverse; l'obiettivo è preservare la funzione immunitaria e ottenere la rapida diminuzione della replicazione virale, fino alla soppressione della viremia. La scelta della HAART deve essere guidata dall'esecuzione del test di resistenza in tutti i soggetti naïve: nel caso di infezione verticale, esiste infatti la possibilità di acquisire resistenze materne, e di svilupparne altre durante la profilassi. L'unico studio comparativo PENPACT 1 condotto in Europa e negli Stati Uniti non ha evidenziato alcuna differenza significativa in termini di risposta virologica ed immunologica in pazienti naïve che abbiano iniziato una HAART con regime terapeutico basato su inibitori delle proteasi (IP) o non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI).

L'utilizzo di IP garantisce buona soppressione della viremia, con basso rischio di resistenze e la possibilità di preservare un regime basato su NNRTI. L'associazione *lopinavir* con booster di *ritonavir* è la più studiata in ambito pediatrico e ha dimostrato persistente attività virologica e bassa tossicità.

*Atazanavir* col booster di *ritonavir* è l'unico IP approvato in monodose sopra i 6 anni. Principale effetto collaterale è l'iperbilirubinemia indiretta, con o senza ittero sclerale e senza danno epatico.

*Fosamprenavir* col booster di *ritonavir* è ben tollerato ed efficace, anche se l'esperienza pediatrica è inferiore rispetto a quella con *LPV/r*. *Darunavir* con booster di *ritonavir* è stato recentemente approvato nei bambini di età superiore ai 6 anni. Le linee guida dell'adulto indicano come prima scelta l'impiego di questo farmaco nel naïve, mentre le linee guida Penta ne suggeriscono l'impiego come possibile alternativa nel bambino  $\geq$  ai 6 anni. Poiché non esistono studi specifici in età pediatrica sull'utilizzo di *tipranavir*, *saquinavir*, *indinavir*, *ritonavir* a dose piena, *atazanavir* senza booster di *ritonavir*, tali farmaci vanno usati con cautela.

L'utilizzo di regimi terapeutici basati su NNRTI nei pazienti pediatrici naïve preserva l'uso futuro di IP, e si associa con minor frequenza a dislipidemia e lipodistrofia. Tra questi ultimi *efavirenz* (EFV) è il farmaco preferibile per il bambino  $\geq$  3 anni in base alla favorevole esperienza dei trial clinici pediatrici. Limite maggiore al suo uso sono gli effetti collaterali sul sistema nervoso centrale. *Nevirapina* (NVP), di cui esiste la formulazione liquida, è il farmaco di scelta sotto i 3 anni o per bambini più grandi incapaci a deglutire le compresse. I problemi connessi col suo uso sono, seppur rari, reazioni di ipersensibilità (sindrome di Steven-Johnson) ed epatite fulminante.

Per quanto riguarda il backbone, attualmente 6 NRTI [*azidotimidina* (AZT), *didanosina* (ddl), *lamivudina* (3TC), *stavudina* (d4T), *abacavir* (ABC) ed *emtricitabina* (FTC)] sono approvati nel bambino di età < 13 anni.

La combinazione AZT/3TC ha numerosi dati di sicurezza, è ben tollerata e la sua maggiore tossicità si manifesta con anemia macrocítica e neutropenia. Tuttavia, la combinazione ABC/3TC ha dimostrato superiore efficacia a lungo termine rispetto a AZT/3TC ed è somministrabile in bambini di età  $\geq$  3 mesi. Per *abacavir* è obbligatoria la valutazione dell'assetto genetico dell'HLA B\*5701.

3TC e ABC esistono in formulazione liquida e in compresse; per il bambino più grande, esiste la co-formulazione. La possibilità di utilizzare in dose unica giornaliera la combinazione *ddl* + *FTC* rende questa associazione un backbone alternativo, nel bambino dai 3 anni di età. Gli svantaggi maggiori sono legati a *ddl*: interferenze della sua somministrazione col cibo, effetti collaterali gravi quali neurotossicità e pancreatite. *Tenofovir* (TDF) non è registrato per l'età pediatrica e sussistono dubbi sulla sua tossicità renale ed ossea nel bambino prepubere.

Perciò l'inizio della HAART va considerato utilizzando i seguenti regimi terapeutici (la Tab. 2 riassume le possibili combinazioni di farmaci antiretrovirali):

- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore delle proteasi (IP)  
oppure
- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

**Tabella 2 - Scelta dei farmaci per l'inizio della terapia**

SCELTA DEI FARMACI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA		
<b>Selezione dei 2 NRTI</b>	ABC * + 3TC oppure FTC AZT + 3TC oppure FTC ddl + FTC TDF** + 3TC oppure FTC	
<b>Regime basati su NNRTI</b>	<b>Prima scelta</b>	EFV## (bambini $\geq$ 3 anni) NVP# (bambini < 3 anni o che richiedano formulazione liquida)
	<b>Seconda scelta</b>	NVP (bambini > 3 anni)
<b>Regimi basati su IP</b>	<b>Prima scelta</b>	LPV/r <sup>^</sup> ATV/r (bambini $\geq$ 6 anni) <sup>§</sup>
	<b>Seconda scelta (ordine alfabetico)</b>	DRV/r (bambini $\geq$ 6 anni) <sup>ç</sup> fAPV/r (bambini $\geq$ 6 anni) <sup>°</sup>
	<b>IP sconsigliati</b>	TPV, SQV, IDV RTV dose piena ATV senza booster di RTV (in bambini di età < 13 anni e/o < 39 Kg)

\* Da eseguirsi test per HLA B\*5701 prima dell'impiego del farmaco. Da non somministrarsi in caso di esito positivo. Efficacia superiore a AZT+3TC  
\*\*In adolescenti post-puberi o con stadi puberale Tanner 4. Non registrato per età pediatrica.

Attualmente 6 NRTI [*AZT*, *didanosina* (ddl), *3TC*, *stavudina* (d4T), *abacavir* (ABC) ed *emtricitabina* (FTC)] sono approvati nel bambino di età < 13 anni

L'uso di un regime basato su 3 NRTI va riservato solo in casi particolari (es.: terapia antitubercolare associata).  
d4T è sconsigliato nei bambini.

# reazioni di ipersensibilità (sindrome di Steven-Johnson) ed epatite fulminante  
## associato a 2 NRTI nei bambini di età  $\geq$  3 anni; effetti sul SNC, rash cutaneo  
ETV è approvato solo nella popolazione adulta, ma sono in corso studi pediatrici

<sup>^</sup>PI più studiato in pediatria, registrato > 3 anni, in formulazione liquida  
<sup>§</sup> *Atazanavir* (con booster di *ritonavir*); per bambini > 6 anni; iperbilirubinemia indiretta  
<sup>°</sup> *Fosamprenavir* (con booster di *ritonavir*); per bambini > 6 anni  
<sup>ç</sup> *Darunavir* (con booster di *ritonavir*); per bambini > 6 anni

Poiché non esistono studi specifici in età pediatrica sull'utilizzo di *tipranavir*, *saquinavir*, *indinavir*, *ritonavir* a dose piena, *atazanavir* senza booster di *ritonavir*, tali farmaci vanno usati con cautela.

*Raltegravir* e *Maraviroc* sono attualmente registrati per età > 16 anni;  
*Enfuvirtide*, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni

Nelle Tabelle 3-4-5-6-7 sono riportati i farmaci antiretrovirali utilizzabili in epoca neonatale, nel bambino e nell'adolescente.

**Tabella 3 - Farmaci antiretrovirali approvati per la terapia in epoca neonatale**

PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	POSODOLOGIA SUGGERITA DA DHHS	POSODOLOGIA SUGGERITA DA PENTA
<b>Abacavir (ABC)</b>	NRTI	≥ 3 mesi: 8 mg/Kg BID	2 mg/Kg/dose BID
<b>Didanosina (ddl)</b>	NRTI	≥ 14 giorni: 100 mg/m <sup>2</sup> BID	50-100 mg/ m <sup>2</sup> BID
<b>Lamivudina (3TC)</b>	NRTI	< 30 giorni: 2 mg/Kg BID	2 mg/Kg BID
<b>Stavudina (d4T)</b>	NRTI	<13 giorni: 0,5 mg/Kg BID ≥ 13 giorni : 1 mg/Kg BID	< 13 giorni: 0,5 mg/Kg BID > 13 giorni : 1 mg/Kg BID
<b>Zidovudina (AZT)</b>	NRTI	<b>Prematuri</b> - Endovena: ≥ 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 1.5 mg/Kg TID < 30 SG: 1.5 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 1.5 mg/Kg TID - Orale: ≥ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID ≤ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID  <b>Neonato a termine</b> Endovena: 1.5 mg/Kg QID Orale: 2 mg/Kg QID	<b>Orale:</b> - Neonato a termine: 4 mg/Kg/dose BID o 2 mg/Kg/dose QID - Prematuri: ≥ 30 SG: 2mg/Kg/dose BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID ≤ 30 SG: 2mg/Kg/dose BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID  <b>Endovena:</b> - Neonato a termine: 1,5 mg/Kg/dose QID - Neonato pretermine: 1,5 mg/Kg/dose BID
<b>Nevirapina (NVP)</b>	NNRTI	< 14 gg: dose non definita < 8 anni: 200 mg/m <sup>2</sup> (dose max 200 mg) BID	< 14 gg: dose non definita ≥ 14 giorni 150-200 mg/m <sup>2</sup> OD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m <sup>2</sup> BID (dose massima/die=400 mg)

**Tabella 4 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente (> 14 anni) - NRTI**

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
<b>Abacavir (ABC)</b>	Ziagen® compresse rivestite 300 mg Ziagen® soluzione orale 20 mg/ml	<b>≥ 3 mesi:</b> 8mg/kg BID (Dose max 600mg/die) <b>Adolescente:</b> 300 mg BID o 600 mg QD	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 16 mg/Kg QD
<b>Didanosina (ddl)</b>	Videx EC®* capsule a lento rilascio gastroresistenti da 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg Videx® polvere per soluzione orale 2 gr o 4 gr (da ricostituire)	<b>Videx® polvere soluzione orale:</b> 2 settimane - 8mesi: 100 mg/m <sup>2</sup> BID 8 mesi: 90-150 mg/ m <sup>2</sup> BID ≥ 60 kg: 200 mg BID < 60 Kg: 125 mg BID  <b>Videx EC®</b> 20-25 Kg: 200 mg QD 25-< 60 kg: 250mg QD ≥ 60kg: 400mg QD  <b>Se assunta con TDF (≥ 18 anni)**:</b> < 60 Kg: 200 mg QD ≥ 60 Kg: 250 mg QD	Dal 3°mese: polvere Dal 6°anno: capsule	
<b>Emtricitabina (FTC)</b>	Emtriva® capsule 200mg  Emtriva® soluzione orale 10 mg/ml	<b>4 mesi-18 anni:</b> - soluzione per os: 6 mg/kg QD (dose massima 240 mg QD) - capsule ≥33 Kg: 200 mg QD  <b>Adolescente:</b> 200 mg QD o 24 ml (240 mg) QD	Dal 4° mese	
<b>Lamivudina (3TC)</b>	Epivir® soluzione orale 10mg/ml  Epivir® compresse 150mg, 300mg	<b>&lt; 30 giorni:</b> 2 mg/kg BID <b>≥ 30 giorni:</b> 4 mg/kg (dose max 150 mg) BID  <b>Adolescente ≥50 Kg:</b> 150 mg BID o 300 mg QD	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 8 mg/Kg QD
<b>Stavudina (d4T)</b>	Zerit® capsule 20, 30, 40 mg  Zerit® polvere per sospensione orale 1mg/1ml	<b>Nascita-13 gg:</b> 0.5 mg/Kg BID <b>da 14 gg a 30 kg:</b> 1 mg/kg BID <b>≥ 30 Kg:</b> 30 mg BID <b>≥ 60 Kg:</b> 40 mg BID	Dalla nascita	

Serie Ordinaria n. 7 - Giovedì 14 febbraio 2013

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
<b>Zidovudina (AZT)</b>	Retrovir® sciroppo 10 mg/ml Retrovir® capsule 100 mg, 250 mg Retrovir® compresse 300 mg Retrovir® Sol. ev. 10 mg/mL	<b>Lattante-bambino:</b> - < 6 settimane: 2 mg/kg x os QID 1.5 mg/kg ev QID - 6 settimane a < 18 anni: Dose orale: 180-240 mg/m <sup>2</sup> BID o 160 mg/m <sup>2</sup> TID Infusione: 120 mg/m <sup>2</sup> QID  <b>Secondo LG DHHS***:</b> 4 kg-< 9 kg: 12 mg/kg BID 9-< 30 kg: 9 mg/kg BID ≥ 30 Kg: 300 mg BID  <b>Adolescente:</b> 250 mg BID	Dalla nascita	Bambini: 180 mg/m <sup>2</sup> BID Adolescente: 250 mg BID
<b>Tenofovir (TDF)</b>	Viread® compresse rivestite 245 mg	≥ 18 anni: 1 cpr QD Secondo LG DHHS*** ≥ 12 aa	Dal 18° anno	DHHS***: Adolescenti (≥12 anni e >35 Kg): 300 mg QD

\* Le capsule non devono essere aperte  
\*\* La combinazione non è raccomandata almeno come terapia iniziale (Guidelines CDC-DHHS 2007)  
\*\*\* DHHS: Linee-guida US Department of Health & Human Services

Tabella 5 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente - NNRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
<b>Nevirapina (NVP)</b>	Viramune® sciroppo 10mg/ml Viramune® compresse 200 mg Viramune® compresse 100, 400 mg RP	<b>Neonato/bambino:</b> 150 mg/m <sup>2</sup> QD per 14 gg (dose max 200 mg), poi 150 mg/m <sup>2</sup> BID (dose max 400 mg/die). Per bambini > 3 anni sono disponibili compresse a rilascio prolungato da 100 mg e 400 mg.  <b>Adolescente:</b> (≥43,8 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 400 mg QD	Dalla nascita	
<b>Efavirenz (EFV)</b>	Sustiva® sciroppo 30 mg/ml  Sustiva® capsule 50, 100, 200mg  Sustiva® compresse 600 mg	<b>Soluzione orale:</b> <i>3-5 anni:</i> 13-15 Kg: 360 mg QD (12ml) 15-20 Kg: 390 mg QD (13ml) 20-25 Kg: 450 mg QD (15 ml) 25-32.5 Kg: 510 mg QD (17ml) <i>&gt; 5 anni:</i> 13-15 Kg: 270 mg QD (9 ml) 15-20 Kg: 300 mg QD (10ml) 20-25 Kg: 360 mg QD (12ml) 25-32.5 Kg: 450 mg QD (15ml) 32.5-40 Kg: 510 mg QD (17 ml) ≥ 40 Kg: 720 mg QD (24 ml) <b>Capsule:</b> 10-<15 Kg: 200 mg QD 15-<20 Kg: 250 mg QD 20-<25 Kg: 300 mg QD 25-<32.5 Kg: 350 mg QD 32.5-<40 Kg: 400 mg QD ≥ 40 Kg: 600 mg QD	Dal 3° anno	
<b>Etravirina (ETR)</b>	Intelence® compresse 100 mg	<b>Dosaggio dell'adulto:</b> 200 mg BID	Non approvato per uso pediatrico	EMA, febbraio 2011: approvato l'inizio di studi pediatrici

Tabella 6 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente - IP

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
<b>Atazanavir (ATV)</b>	Reyataz® capsule, 150 mg, 200 mg, 300 mg	Età 6-18 anni: 15-<20 Kg: ATV/r 150mg/100mg QD 20 -<40 Kg: ATV/r 200mg/100 mg QD ≥ 40 Kg: ATV/r 300mg/100 mg QD	Dai ≥ 6 anni ≥ 15 Kg	
<b>Darunavir (DRV)</b>	Prezista® compresse 300 mg, 400 mg, 600 mg	<b>Età 6-18 anni, di peso ≥ 20 Kg: pretrattati:</b> ≥ 20 kg-< 30 kg: DRV/r 375/50 mg BID ≥ 30 kg-< 40 kg: DRV/r 450/60 mg BID  <b>Peso ≥ 40 kg pretrattati :</b> DRV/r 600 /100 mg BID <b>Naive:</b> DRV/r 800/100 mg QD	Dai 6 anni	EMA 08/2010: approvato l'inizio degli studi pediatrici
<b>Fosamprenavir (fAPV)</b>	Telzir® compresse 700 mg Telzir® sciroppo 50 mg/ml	<b>Dosaggi DHHS***:</b> <b>Paziente naïve</b> > 6 anni: 30 mg/kg BD (massima dose 1400 mg) senza RTV <b>Oppure</b> 18 mg/kg BD (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg).  <b>Paziente pretrattato:</b> >6 anni: 18 mg/kg (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg) BID.  <b>Dosaggi EMA:</b> <b>Bambini ≥ 6 anni:</b> ≥ 25-<39 kg: fAPV 18 mg/Kg + RTV 3 mg/kg BID <b>Bambini peso ≥ 39 kg:</b> ATV/r 700/100 mg BID	Dai 6 anni	Studio APV 20003: 6-12 anni naïve: 18mg/Kg fAPV+ 3mg/kg RTV BID  Studio APV 29005: 2-5 anni: 30 mg/Kg BID fAPV oppure 20 mg/kg + 3 mg/kg RTV BID
<b>Lopinavir/ritonavir (LPV/r)</b>	Kaletra® sciroppo 80/20 mg/ml Kaletra® compresse 100/25 mg Kaletra® compresse 200/50 mg	≥ <b>6 mesi-18 anni:</b> 230 LPV/ 57,5 RTV mg/m <sup>2</sup> BID  ≥ <b>6 mesi-18 anni associato a NVP, EFV, fAPV, NFV:</b> 300 LPV/ 75 RTV mg/m <sup>2</sup> BID  Peso ≥ 40 Kg: 400 LPV/ 100 RTV mg BID	Dal 2° anno	Studio nei bambini < 6 mesi (PACTG 10.30): 300 mg/m <sup>2</sup> LPV + 75 mg/m <sup>2</sup> RTV BID Studio in corso Penta 18 (Koncert) per la valutazione di efficacia e sicurezza di LPV/r QD
<b>Nelfinavir (NFV)</b>	Viracept® polvere 50 mg/g Viracept® compresse rivestite 250 mg	<b>3*-13 anni:</b> 45-55 mg/Kg BD o 25-35 o mg/kg TID (*DHHS 2-13 aa)  ≥ <b>13 anni:</b> 1.250 mg BD o 750 mg TID	Dal 3° anno	
<b>Ritonavir (RTV)</b>	Norvir® sciroppo 80 mg/ml Norvir® capsule 100 mg	Attualmente l'uso di RTV è solo come booster. Il dosaggio pieno può essere utilizzato in speciali circostanze: <b>2 mesi-13 anni:</b> 350mg/m <sup>2</sup> BID (dose massima 600 mg) [iniziare con 250 mg/m <sup>2</sup> BID, aumentando di 50 mg/m <sup>2</sup> ogni 2-3 giorni] <b>Adolescenti:</b> 600 mg BID	Dal 2° anno	
<b>Saquinavir (SQV)</b>	Invirase® compresse 500 mg Invirase® capsule rigide 200 mg	<b>Adolescenti:</b> 1000 mg + 100 RTV BID	Da 16 anni	
<b>Tipranavir (TPV)</b>	Aptivus® capsule 250 mg	<b>12 anni</b> TPV/r 500/200 mg BID	Dai 12 anni	Studio 1182.14: 2-18 anni: 375 TPV/150 RTV mg/m <sup>2</sup> BID

\*\*\* DHHS: Linee-guida US Department of Health &amp; Human Services



Serie Ordinaria n. 7 - Giovedì 14 febbraio 2013

**Tabella 7 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente: altre classi di recente introduzione**

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI																											
<b>Enfuvirtide (T20)</b>	Fuzeon® fiale 90 mg/ml	<p>≥ 6 anni: 2 mg/kg BID s.c. (dose max 90 mg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso</th> <th>Mg/dose</th> <th>MI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11-15.5</td> <td>27</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>15.6-20.0</td> <td>36</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>20.1-24.5</td> <td>45</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>24.6-29.0</td> <td>54</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>29.1-33.5</td> <td>63</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>33.6-38.0</td> <td>72</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>38.1-42.5</td> <td>81</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>≥ 42.6</td> <td>90</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Adolescente (&gt;16 anni): 90 mg (1 fl) BID s.c.</p>	Peso	Mg/dose	MI	11-15.5	27	0.3	15.6-20.0	36	0.4	20.1-24.5	45	0.5	24.6-29.0	54	0.6	29.1-33.5	63	0.7	33.6-38.0	72	0.8	38.1-42.5	81	0.9	≥ 42.6	90	1.0	≥ 6 anni	
Peso	Mg/dose	MI																													
11-15.5	27	0.3																													
15.6-20.0	36	0.4																													
20.1-24.5	45	0.5																													
24.6-29.0	54	0.6																													
29.1-33.5	63	0.7																													
33.6-38.0	72	0.8																													
38.1-42.5	81	0.9																													
≥ 42.6	90	1.0																													
<b>Maraviroc</b>	Celsentri® cp 150 e 300 mg	<p>≥ 16 anni: 150 mg BD se associato ad altri IP (con l'eccezione del TPR/RTV)</p> <p>300 mg BD se associato a tutti gli NRTI, il T20, TPR/RTV e NVP</p> <p>600 mg BD se associato ad EFV</p>	≥ 16 anni																												
<b>Raltegravir</b>	Isentress® cp da 400 mg	≥ 16 anni: 400 mg BID	≥ 16 anni																												

### Il fallimento della terapia antiretrovirale

#### Il fallimento virologico

Per fallimento virologico si intende l'inabilità a raggiungere e mantenere una soppressione della replicazione virale sotto il limite di rilevazione di laboratorio. L'insuccesso virologico può manifestarsi secondo due modalità:

- *Incompleta risposta virologica*: diminuzione della carica virale < 1 log dal baseline dopo 8-12 settimane di terapia. HIV-RNA > 400 cp/ml dopo 6 mesi di terapia oppure ripetute HIV RNA al di sopra della soglia di rilevazione nei primi 12 mesi di terapia.
- *Rebound virologico*, ovvero il riscontro ripetuto di una viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica.

#### Il fallimento immunologico

Si può definire *fallimento immunologico* la mancata risposta alla terapia o un declino immunologico in corso di HAART. Nel bambino di età < 5 anni con immunodepressione severa (CD4% < 15%), il mancato incremento ≥ al 5 % del valore di CD4+ rispetto al basale costituisce fallimento immunologico; nel bambino ≥ 5 anni gravemente immunocompromesso (CD4+ ≤ 200 cellule/μL), il fallimento è dato dal mancato incremento dei CD4+ ≥ 50 cellule/μL entro il primo anno dall'inizio della terapia. Nel bambino, il fallimento immunologico si definisce anche come un declino della percentuale di CD4 del 5% rispetto ai valori al basale ad ogni età, oppure, nel bambino > 5 anni, come una diminuzione del numero assoluto dei CD4 al di sotto dei livelli pre-terapia al basale.

#### Il fallimento clinico

Per *fallimento clinico* si intende: progressivo deterioramento dello sviluppo neuro-cognitivo; declino staturale-ponderale o insorgenza di infezioni severe e/o ricorrenti definenti AIDS in uno stesso paziente.

#### Cause di fallimento terapeutico

In ciascun paziente con incompleta risposta alla terapia, vanno valutate le cause di fallimento e di conseguenza impostate le successive scelte terapeutiche più opportune. Prima di modificare la terapia antiretrovirale è necessario effettuare il test di resistenza genotipica (vedi sezione dedicata) e considerare:

- Aderenza del paziente e della famiglia alla terapia;
- Eventuali intolleranze farmacologiche;
- Dati di farmacocinetica che possono indicare livelli plasmatici bassi o elevati.
- Storia terapeutica del paziente;
- Farmaci disponibili.

### Approccio al paziente con fallimento della terapia antiretrovirale

La mancata soppressione della carica virale determina un deterioramento dello stato immunologico e una progressione clinica di malattia.

Il cambio terapeutico deve contenere almeno due farmaci, preferibilmente tre, a cui il virus è sensibile. Nella scelta dei nuovi farmaci vanno poi considerate palatabilità, numero e dimensione delle compresse e la frequenza di assunzione delle pillole. Anche la necessità di ingerire cibo con i farmaci o eventuali interazioni farmacologiche possono compromettere l'aderenza alla HAART. In linea generale, se la HAART fallita era basata su un NNRTI, è raccomandabile sostituire a questo un IP o viceversa. La resistenza crociata tra NVP ed EFV limita l'uso di quest'ultimo nella nuova terapia. Il recente NNRTI *etravirina* (ETV) mantiene invece efficacia contro HIV resistente a NVP ed EFV in presenza dell'unica mutazione K103. L'uso di ETV è approvato solo nella popolazione adulta, ma sono in corso studi pediatrici. In caso di resistenze pre-esistenti o di pregresso utilizzo di farmaci di tutte le classi disponibili (NRTI, NNRTI e IP), l'approccio è sovrapponibile a quello impiegato per pazienti con pluri-fallimento terapeutico. *Maraviroc* e *raltegravir*, approvati sopra i 16 anni, sono valide opzioni negli adolescenti con fallimenti multipli; studi pediatrici sono in corso e si attende la registrazione del *Raltegravir* per bambini di età > 2 anni per la fine del 2012. *Enfuvirtide*, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluri-trattato. La somministrazione sottocute rimane un ostacolo all'aderenza e ne limita l'uso negli adolescenti più che nei bambini piccoli.

In caso di estesa resistenza a farmaci vanno considerate terapie *off-label* e l'arruolamento dei bambini in trial clinici con nuovi farmaci.

**Tabella 8 - Modifiche terapeutiche raccomandate**

<b>MODIFICHE TERAPEUTICHE RACCOMANDATE</b>	
<b>Regime precedente</b>	Possibili cambi raccomandati
<b>2 NRTI + NNRTI</b>	2 NRTI <sup>1</sup> + IP
<b>2 NRTI + IP</b>	2 NRTI <sup>1</sup> + NNRTI <sup>2</sup> 2 NRTI <sup>1</sup> + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose <sup>3</sup> NRTI <sup>1</sup> + NNRTI <sup>2</sup> + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose <sup>3</sup>
<b>3 NRTI</b>	2 NRTI <sup>1</sup> + [NNRTI <sup>2</sup> o IP] NRTI <sup>1</sup> + [NNRTI <sup>2</sup> + IP]
<b>Regimi falliti includenti: NRTI, NNRTI, IP</b>	>1 NRTI <sup>1</sup> + IP di nuova generazione con booster di ritonavir a bassa dose <sup>3</sup> >1 NRTI + doppio IP con booster di ritonavir (LPV/r + SQV, LPV/r + ATV) <sup>4</sup> NRTI(s) + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose <sup>3</sup> + Enfuvirtide <sup>5</sup> e/o antagonista del CCR5 <sup>6</sup> e/o inibitore dell'integrasi <sup>6</sup> L'uso di regimi contenenti fino a 3 IP e/o 2 NNRTI, pur aumentando probabilità di successo e raggiungimento del goal terapeutico, va valutato in base a complessità, tollerabilità e interazioni sfavorevoli tra farmaci.

1. La simultanea sostituzione dei due NRTI è indicata per prevenire mutazioni aggiuntive e i principi attivi andranno scelti sulla base del test di resistenza; inoltre, dati sulla popolazione adulta suggeriscono che proseguire 3TC in presenza di mutazioni che vi conferiscono resistenza non ne impedisce una parziale efficacia nel sopprimere la viremia e la presenza della mutazione 184 V può in parte arginare l'effetto di mutazioni conferenti resistenza a AZT, d4T e TDF.

2. La resistenza crociata tra NVP ed EFV limita l'uso di quest'ultimo nella nuova terapia. Il recente NNRTI etravirina (ETV) mantiene invece efficacia contro HIV resistente a NVP ed EFV in presenza dell'unica mutazione K103. L'uso di ETV è approvato solo nella popolazione adulta, ma sono in corso studi pediatrici.

3. Regimi contenenti LPV/r mostrano attività antiretrovirale durevole in bambini multi-trattati con diversi IP.

4. Nell'adulto e nel bambino, studi farmacocinetici hanno dimostrato concentrazioni efficaci o più elevate dei principi attivi per le associazioni di IP lopinavir/ritonavir con saquinavir e lopinavir/ritonavir con atazanavir.

5. Enfuvirtide, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluri-trattato. La somministrazione sottocute rimane un ostacolo all'aderenza e ne limita l'uso negli adolescenti più che nei bambini piccoli.

6. Maraviroc e raltegravir, approvati sopra i 16 anni, sono valide opzioni negli adolescenti con fallimenti multipli; studi pediatrici sono in corso. Nell'adulto, l'uso dei nuovi farmaci inibitori delle integrasi (raltegravir) o antagonisti del recettore CCR5 (maraviroc), associati a un inibitore boosterato delle proteasi (darunavir), garantisce una risposta virologica migliore

### Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM)

Livelli inadeguati dei farmaci possono derivare da malassorbimento, interazioni farmacologiche, scarsa aderenza, aumentato metabolismo o *clearance* dei farmaci. La TDM è utile per stabilire la dose ottimale di farmaco quando si passa a un nuovo regime in un paziente il cui virus mostri ridotta sensibilità a quel farmaco. L'uso routinario della TDM non è consigliato ma deve essere considerato nei pazienti che mostrino: risposta clinica e virologica diverse dall'atteso; pluri-trattati e con virus poco sensibile ai farmaci; difficoltà nell'assunzione dei farmaci.

### L'aderenza alla terapia antiretrovirale

L'aderenza è il fattore più determinante per la soppressione della viremia in risposta alla terapia antiretrovirale. Il processo di preparazione all'aderenza deve essere avviato prima dell'inizio o del cambio della HAART e una valutazione dell'aderenza inclusa durante ogni visita. La valutazione deve riguardare aspetti famigliari, sociali e comportamentali che possono influenzare l'aderenza del bambino e della famiglia e permettere di identificare necessità individuali di intervento. L'alleanza terapeutica con i genitori o i bambini è il primo target per la gestione della HAART.

### Monitoraggio

Il PDT proposto necessita di un percorso di monitoraggio della sua applicazione per valutare eventuali incongruenze e suggerire percorsi di adeguamento agli standard, laddove vi siano carenze o criticità.

A tal fine le varie U.o. sono chiamate a verificare l'adeguatezza dell'iter diagnostico/terapeutico dei pazienti e la appropriatezza dell'attività diagnostica e prescrittiva.

A tal fine sono previste in capo alla Direzioni Sanitarie in collaborazione con i Direttori di U.o. Malattie Infettive e/o i Direttori di U.o. Pediatria, con i Direttori di U.o. Farmacia le seguenti azioni

- diffusione delle informazioni e raccomandazioni contenute nelle linee guida nazionali e nel protocollo regionale a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico di pazienti con infezione da HIV/AIDS
- audit interni per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva, in particolare per i farmaci ad elevato impatto economico
- controllo della distribuzione dei farmaci ai pazienti con l'obiettivo di non superare il limite prescritto di fornitura per un fabbisogno di 60 giorni per singolo ritiro
- controllo sulla applicazione dell'obbligatorietà di una puntuale e corretta segnalazione dei nuovi casi di sieropositività

Le singole Amministrazioni devono quindi mettere a disposizione dei professionisti sanitari le informazioni inerenti il numero dei pazienti in trattamento e i trattamenti farmacologici dispensati. Nel rammentare che i dati sono estrapolabili dal database costituito dal tracciato record di rendicontazione file f, si elencano le informazioni che devono obbligatoriamente messe a disposizione dei professionisti sanitari:

1. numero totale di pazienti trattati nel periodo di riferimento, con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata.



## Serie Ordinaria n. 7 - Giovedì 14 febbraio 2013

2. numero totale di pazienti di nuova registrazione trattati nel periodo di riferimento, con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata.
3. numero totale di pazienti che nel periodo di riferimento hanno ricevuto un trattamento farmacologico antiretrovirale a base di
  - atazanavir 200 mg cps non boosterato
  - raltegravir 400 mg cpr,
  - darunavir 600 mg cpr,
  - maraviroc 150/300 mg cpr,con possibilità di identificazione del singolo paziente.

Il presente documento è stato redatto dal Prof. Gian Vincenzo Zuccotti e dalla Dr.ssa Vania Giacomè e approvato dal Gruppo di Approfondimento Tecnico HIV/AIDS, utilizzando dati presenti in letteratura e nelle linee guida nazionali e internazionali per il trattamento di AIDS/HIV nel bambino. Chiunque avesse osservazioni motivate e documentate circa il contenuto del presente Percorso Diagnostico Terapeutico può inviarle alla Direzione Generale Sanità di Regione Lombardia, all'attenzione del Gruppo di Approfondimento Tecnico AIDS/HIV. Il Gruppo valuterà la possibilità di convocare il proponente laddove si ravvisi la pertinenza delle osservazioni con le finalità del PDT.

**Composizione del Gruppo di Approfondimento Tecnico HIV/AIDS:**

- Rappresentanti della D.g. Sanità regionale: Ida Fortino, Maria Gramegna, Alberto Strada
- Esperto di economia sanitaria: Davide Croce
- Farmacista: Massimo Medaglia
- Infettivologi: Giuliano Rizzardini, Adriano Lazzarin, Tiziana Quirino, Paolo Viganò, Antonella D'Arminio Monforte, Gian Vincenzo Zuccotti, Francesco Castelli
- Rappresentante associazioni pazienti: Rosaria Iardino