



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
(PDTA) DEL PAZIENTE CON MALATTIA DA HIV/AIDS
(aggiornamento anno 2018)**

INDICE

Introduzione	Pag. 3
Tappe del percorso sanitario	Pag. 4
Linee guida per il trattamento dell'HIV	Pag. 10
Come iniziare nel paziente naive	Pag. 10
Ottimizzazione	Pag. 12
Gestione del fallimento terapeutico	Pag. 15
Aderenza	Pag. 17
Qualità della vita	Pag. 18
Costi della terapia antiretrovirale	Pag. 18
Farmaci equivalenti in HIV/AIDS	Pag. 21
Monitoraggio della prescrizione farmaceutica	Pag. 21
Monitoraggio regionale	Pag. 22
Linee guida di riferimento	Pag. 23

INTRODUZIONE

Lo sviluppo di farmaci in grado di contrastare l'evoluzione della patologia da HIV ha sicuramente migliorato sorprendentemente la prognosi, ma ha anche evidenziato la capacità del virus di adattarsi ed evadere dal controllo farmacologico mostrando la necessità di sviluppare terapie sempre più avanzate ed innovative. La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) sopprime la replicazione del virus HIV ed aumenta il livello dei linfociti CD4+, incrementando la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti affetti da tale patologia, senza tuttavia essere in grado di eradicare la malattia.

Il numero di soggetti infetti, e quindi abbisognevole di trattamento, è in costante aumento sia perché il tasso di letalità della malattia che prima dell'introduzione delle terapie antiretrovirali era superiore al 90% si è ridotto progressivamente fino all'attuale 10%, sia perché ogni anno vengono diagnosticati nuovi infetti.

Nel 2015 e 2016 sono state diagnosticate in Italia rispettivamente 3.549 e 3.451 nuove diagnosi di infezione da HIV; 26.643 dal 2010 al 2016.

Percorso diagnostico terapeutico assistenziale

Il PDTA è uno strumento di governo dei processi produttivi ospedalieri dal punto di vista clinico, organizzativo e di costo pensato per migliorare la gestione del paziente. In altri termini, esso è l'iter assistenziale che un paziente segue (o dovrebbe seguire) per risolvere un problema di salute.

La scelta di definire un PDTA del paziente HIV positivo scaturisce dall'importanza che tale patologia oggi riveste in termini epidemiologici, economici e di impatto sulla qualità della vita dei pazienti trattati.

Il variare delle caratteristiche epidemiologiche della malattia da HIV, la sua cronicizzazione e l'aumento costante del numero di pazienti in trattamento, ha comportato una costante crescita della spesa farmaceutica sostenuta per la sua cura. Scegliere come iniziare il trattamento ARV e come cambiarlo richiede al medico prescrittore competenze e conoscenze approfondite sul virus, sull'ospite, sulla farmacologia e le interazioni farmacologiche anche rispetto a comorbidità preesistenti. Al fine di garantire la sicurezza e l'efficacia del regime prescritto, è indispensabile che la prescrizione della ARV sia guidata dal monitoraggio clinico e laboratoristico della risposta terapeutica, della tossicità e dell'aderenza del paziente alla terapia.

Il PDTA dei pazienti con infezione da HIV/AIDS si propone di perseguire i seguenti obiettivi:

- individuare precocemente i soggetti infetti, per ridurre la progressione della malattia e il rischio di trasmissione;
- standardizzare ed ottimizzare la gestione del paziente, per migliorare l'efficacia dei trattamenti disponibili;
- migliorare l'accessibilità dei pazienti ai servizi sanitari;
- razionalizzare l'utilizzo delle risorse impiegate;
- garantire la sostenibilità economica della patologia.

Questo documento è stato elaborato dagli Specialisti Infettivologi individuati dalle Aziende Ospedaliere della Regione Campania che riuniti in tavolo tecnico, hanno rivalutato le linee guida Nazionali ed Internazionali per adeguarle alle esigenze della Regione. Esso è rivolto prioritariamente agli Specialisti Infettivologi delle Unità Operative (UO) di Malattie Infettive della Regione Campania.

Il presente documento prende in considerazione solo l'utilizzo di farmaci registrati e il loro impiego secondo le indicazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Dati epidemiologici regionali

Casi AIDS

Al 31.12.2016 sono stati segnalati all'Assessorato alla Sanità della Regione Campania 2.794 casi di AIDS. Di questi circa 1200 sono attualmente viventi ed in trattamento.

Infezioni da HIV e nuove diagnosi di Infezione da HIV in Campania

Non abbiamo dati certi sul numero di soggetti con diagnosi di infezione da HIV in Campania. Si può ritenere che vi siano oggi complessivamente circa 3.800 soggetti con infezione da HIV/AIDS nota (inclusi i 1.200 casi di AIDS viventi) che usufruiscono dei servizi della Regione.

Il sistema di sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di HIV, istituito con DM del 31/03/08, ha ricevuto segnalazione dal **2008 al 2016 di 1.626 nuove infezioni da HIV in Campania.**

Elenco delle strutture di diagnosi e cura della Regione Campania

1. AORN Ospedali dei Colli: Ospedale Cotugno
2. A.O.U. Federico II
3. A.O.U. "Luigi Vanvitelli"
4. A.O. "G.Rummo" Benevento
5. A.O. S.G. Moscati Avellino
6. A.O. Sant'Anna e San Sebastiano Caserta
7. A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona Salerno

Utenza

Dei 3800 assistiti affetti da infezione da HIV/AIDS afferenti alle UO di Malattie Infettive circa 3600 sono attualmente in trattamento antiretrovirale.

Una voce di spesa rilevante per le Aziende è rappresentata dai farmaci antiretrovirali in parte per la loro utilizzazione in corso di ricovero, ma specialmente per la erogazione, in regime di compensazione, alle persone afferenti dalle ASL di residenza. L'erogazione è seguita dall'invio di un flusso informativo alle Direzioni Generali, che provvede a richiedere alle ASL, in cui risiedono gli assistiti, il rimborso dei farmaci erogati. I farmaci antiretrovirali in quanto farmaci innovativi e ad alto costo sono erogati esclusivamente con questa modalità in tipologia 1 (farmaci in fascia H).

TAPPE DEL PERCORSO SANITARIO

Screening in anonimato

Il soggetto che desidera sottoporsi a screening nell'ambito del Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS per sospetta infezione da HIV (Legge 135/90 esenzione B 01) nella nostra Regione può rivolgersi alle strutture precedentemente indicate.

Le informazioni relative sono reperibili sui siti aziendali e del CERIFARC-Regione Campania.

Profilassi Post-esposizione al virus HIV (PEP)

Il servizio, in tutte le Aziende su menzionate, è attivo H24.

Assistenza ambulatoriale, DH e Ricovero Ordinario

I pazienti sieropositivi per HIV sono presi in carico per gli aspetti infettivologici dalle UO di Malattie Infettive delle Aziende Ospedaliere ed Universitarie sopra individuate che effettuano le prestazioni mediante accesso in ambulatorio, DH e/o ricovero ordinario. La maggior parte dei pazienti è osservata in DH con un numero medio di accessi anno intorno a 5. Vengono svolte in DH tutte le procedure utili alla definizione diagnostica della infezione da HIV e delle patologie opportunistiche correlate all'HIV, alle patologie associate all'infezione da HIV/AIDS infettive e non infettive, al monitoraggio della terapia antiretrovirale (Tabella 1) (indagini di laboratorio e strumentali incluse TAC, RMN, PET, endoscopie, biopsie, consulenze, etc). Il ricovero è riservato ai pazienti con patologie acute, opportunistiche e non, e/o tumori in atto.

Assistenza Domiciliare

Come indicato nell'art. 57 del DPCM 12 gennaio 2017, che definisce e aggiorna i Livelli Essenziali di Assistenza, il SSN garantisce alle persone con infezione da HIV/AIDS le prestazioni sanitarie e socio-sanitarie ospedaliere, ambulatoriali, domiciliari, semiresidenziali e residenziali previste dalla legge 5 giugno 1990, n. 135 e dal Progetto Obiettivo AIDS dell'8 marzo 2000. Tali disposizioni sono ribadite dal "Piano Nazionale di Intervento contro HIV ed AIDS" (PNAIDS) approvato in Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano in data 26 ottobre 2017, nel quale si sottolinea che l'assistenza a domicilio delle persone con HIV/AIDS è da considerare requisito fondamentale in termini di tutela dei diritti della salute e di efficacia di intervento sanitario.

L'assistenza domiciliare per i pazienti HIV/AIDS rappresenta un complesso integrato di prestazioni sanitarie di tipo medico specialistico, infermieristico e psico-socio-riabilitativo, che si svolge presso il domicilio dei pazienti o la casa alloggio.

In Regione Campania l'assistenza domiciliare a favore dei soggetti affetti da HIV/AIDS è regolata con DCA n° 15 del 20/03/2014, pubblicato sul BURC n° 20 del 31/03/2014, che prevede l'inserimento del paziente,

richiedente l'ammissione al trattamento domiciliare, nel livello assistenziale appropriato previa valutazione sulla base dell'intensità assistenziale presentata e di requisiti socio-sanitari, economici ed ambientali .

Tabella 1. Management del paziente HIV positivo in DH

	<i>Alla diagnosi di HIV</i>	<i>Inizio della terapia</i>	<i>Frequenza FU</i>	<i>Commento</i>
Storia clinica (diabete, ipertensione, CVD, CKD, terapie concomitanti, comorbidità, vaccinazioni, uso di alcool, fumo, tossicodipendenza, abitudini dietetiche, vissuto sessuale)	+	+	6-12 mesi	
Esame fisico, pressione arteriosa	+	+	6 mesi	
Peso, altezza, BMI, circonferenza addome	+	+	6-12 mesi	
Esami di laboratorio				
• Conferma positività per anti HIV (Western o immunoblotting e/o HIV RNA)	+			
• HIV RNA plasmatico °	+	+	3 mesi	
• CD4 e CD8 (% e valore assoluto) °°	+	+	3-6 mesi	
• Test di resistenza genotipico con determinazione del sottotipo di HIV °°°	+	+/-	Al fallimento virologico	
• Emocromo completo, AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma GT, LDH, colinesterasi, calcio, fosfato, glucosio, azotemia, creatinina, eGFR, esame urine	+	+	3-6 mesi	
• Sierologia per toxo, CMV	+			
• Sierologia per sifilide	+		Annuale	più frequentemente in soggetti a rischio
Ricerca di infezioni sessualmente trasmesse	+		6-12 mesi	
• Anti HAV	+		Annuale	Controllare i soggetti a rischio; vaccinare non immuni
• Marcatori per HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb; HBV DNA se HBcAb+)	+	+	Annuale	Se negativo; vaccinare non immuni
• Anti HCV e test di conferma (HCV RNA e genotipo se anti HCV+)	+		Annuale	Se negativo
• HCV RNA	+		Annuale	Se in SVR
• Colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi	+	+	Annuale	
• HLA B5701	+			
• R5 tropismo (facoltativo) °°°°	+/-			Eseguire se si usano antagonisti CCR5
• 25 OH Vitamina D, PTH,	+	+	Annuale	
Misurazione del rischio cardiovascolare (Framingham score o DAD), ECG	+	+	Annuale	
PAP test (donne) e visita ginecologica	+		1-3 anni	Donne attive sessualmente
Mammografia			1-3 anni	Donne 50-70 anni
Esame rettale e anoscopia; PAP test			1-3 anni	MSM <i>Facoltativo</i> <i>Beneficio non conosciuto</i>
Ecografia epatica e Alfa FP	+		6 mesi	Pazienti con cirrosi e pazienti HBsAg+
TAC torace			annuale	Fumatori 55-75 anni
Valutazione del rischio di frattura (FRAX nei pazienti >40 anni)	+	+	Annuale	<i>Facoltativo</i>
DEXA della colonna lombare e del collo del femore			Ogni 2 anni	pazienti a rischio (a)
Valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi	+	+	Ogni 2 anni (se > 50 anni, ogni anno)	
Test neurocognitivi	+	+	Ogni 2 anni	<i>Facoltativo</i>
Valutazione delle condizioni sociali e psicologiche: supporto psicologico se necessario	+	+	Annuale	
Vaccinazioni°°°°°	+			
Rx torace,	+		Annuale	TB, neoplasie
PPD se CD4 >400 o se CD4<400 IGRA in popolazioni ad alto rischio	+			

(a) presenza di almeno 2 fattori di rischio: età avanzata, sesso femminile, ipogonadismo, menopausa/amenorrea, familiarità per fratture del bacino, BMI \leq 19, deficit Vitamina D, fumo, inattività fisica, assunzione di > 3 bicchieri/die di alcool, terapia steroidea per più di 3 mesi.

° **Viremia**

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) si pone come marcatore surrogato e consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia). La viremia è l'indicatore più importante di risposta terapeutica [AI] e l'ottenimento di viremia stabilmente non rilevabile rappresenta l'obiettivo della cART.

Le metodiche basate su amplificazione in Real-Time rappresentano oggi una scelta di primaria importanza per la rilevazione e la misura della viremia [AI]. Le metodiche basate su amplificazione in Real-Time non risultano, in genere, significativamente differenti in termini di sensibilità e riproducibilità. Tale concordanza può però diminuire in presenza di ceppi virali appartenenti a diversi sottotipi, e per livelli di viremia al di sotto di 200 copie/mL. A tal riguardo, alcuni recenti lavori hanno messo in evidenza in ceppi non-B differenze di valori di viremia anche superiori a 1 log₁₀ tra le diverse metodiche di Real time PCR; tali differenze sono più comuni nel caso di forme ricombinanti, come ad esempio il CRF02_AG.

Diagnostica virologica di HIV-2: Sono disponibili commercialmente alcuni test specifici per la misura di HIV-2 RNA che non cross-reagiscono con HIV-1 RNA. Tali metodi possono essere utili per il monitoraggio della terapia anti-HIV-2, tenendo presente, peraltro, la loro scarsa sensibilità (solitamente non in grado di scendere sotto le 1000-3000 copie di HIV-2 RNA/mL).

Monitoraggio della viremia nella gestione del paziente con HIV:

- **Naïve alla cART: ogni 3-4 mesi fino al momento dell'inizio della terapia (AII).**
- **Inizio della terapia o cambio terapeutico per fallimento virologico: dopo 4 settimane (AII) e ogni 2-8 settimane** fino al raggiungimento di viremia non rilevabile (<50 copie/mL) (BII).
- **Pazienti in regime terapeutico stabilizzato con soppressione virologica: ogni 3-4 mesi (AII).** Se il paziente è in soppressione virologica stabile da almeno 2-3 anni, è possibile, estendere l'intervallo fra le determinazioni della viremia fino a 6 mesi [BIII].
- **Cambio di terapia per semplificazione o tossicità: al momento del cambio, dopo 2-4 settimane dal cambio, e poi ogni 3-4 mesi (AIII).**
- **In caso di mancato raggiungimento della soppressione virologica a 6 mesi dall'inizio della cART, oppure in caso di incremento della viremia dopo iniziale soppressione: un attento monitoraggio della viremia al fine di distinguere un fallimento precoce (rialzo viremico) da una lenta e graduale riduzione della viremia stessa, oppure da un blip [BII].**

°° **Diagnostica immunologica**

A tutt'oggi l'unico marcatore di diagnostica immunologica validato all'interno di studi controllati randomizzati è rappresentato dalla conta delle cellule CD4+.

La quantificazione della conta linfocitaria T CD4+ è ad oggi il marcatore immunologico prognostico maggiormente validato [AI], in quanto è il più forte predittore di progressione clinica (eventi AIDS e non-AIDS). Essa consente di determinare l'indicazione all'inizio o alla sospensione delle profilassi delle infezioni opportunistiche.

Si ritiene che il valore percentuale delle cellule T CD4+ ed il rapporto CD4/CD8 debbano essere valutati congiuntamente alla conta assoluta CD4+ al fine di ottenere una migliore stima della funzionalità del sistema immune, soprattutto in pazienti con rischio di scarso recupero della conta CD4+ (basso CD4+ nadir, coinfezioni) [AII].

Sebbene alcuni marcatori si siano dimostrati efficaci nella caratterizzazione di aspetti patogenetici dell'infezione da HIV, al momento un loro utilizzo clinico su larga scala non è supportato da risultati che possano in qualche modo influenzare eventuali scelte o strategie terapeutiche [BIII].

Si suggerisce la seguente tempistica nel monitoraggio dei CD4:

- **Prima di iniziare la cART - Alla presa in carico del paziente [AI] e se la terapia viene differita, ogni 3 mesi [AIII]**
- **Dopo l'inizio della cART o dopo modificazione della cART per fallimento virologico: ogni 1-3 mesi [AIII]. Successivamente ogni 3 mesi**
- **Dopo 2 anni di cART (HIV-RNA stabilmente soppresso, T CD4+ stabilmente tra 300-500 cellule/ μ L): Ogni 4-6 mesi [BII]**
- **Dopo 2 anni di cART (HIV-RNA stabilmente soppressa, T CD4+ stabilmente >500 cellule/ μ L): Ogni 6 mesi [BII]**

°°° **Test di resistenza**

- ✓ **Trascrittasi inversa e proteasi**

Impiego del test di resistenza in PR e RT nella gestione del paziente naïve alla ART.

La prevalenza di farmaco-resistenze per le tradizionali classi di antivirali (NRTI, NNRTI, PI) in pazienti naïve alla terapia antiretrovirale si attesta in Italia intorno al 6-10%; essa è maggiore nei pazienti infettati con virus di sottotipo B rispetto a quelli infettati con ceppi non-B.

Il test di resistenza deve essere effettuato in tutti i pazienti di nuova diagnosi (AII), nei pazienti HIV+ naïve alla cART e in infezione acuta o cronica prima dell'inizio della terapia (AII).

La cART può essere iniziata immediatamente, senza aspettare l'esito del test di resistenza, in tutte le condizioni in cui ciò fosse ritenuto necessario da un punto di vista clinico, utilizzando solo combinazioni di farmaci potenti e ad alta barriera genetica. La terapia può essere quindi modificata, se necessario, una volta ottenuti i risultati del test.

Impiego del test di resistenza in PR e RT nella gestione del paziente in fallimento virologico

Il test di resistenza deve essere effettuato in caso di fallimento virologico (2 valori consecutivi di viremia > 200 copie/mL), al fine di impostare al meglio la cART (AI).

Per pazienti in fallimento virologico a basso numero di copie (cioè 2 valori consecutivi di viremia nel range di 50-200 copie/mL) il test è ugualmente consigliato per una corretta impostazione della ART successiva (AII). E' essenziale che il test venga eseguito mentre la terapia è ancora in corso, al fine di evitare il rischio di falsi negativi. L'esecuzione del test di resistenza dopo più di 4 settimane dalla Interruzione Terapeutica può portare a falsi negativi.

Impiego del test di resistenza in PR e RT nella gestione di donne con HIV in gravidanza.

Prima dell'inizio della terapia [AIII] e in caso di livelli di viremia > 50 copie/mL sotto trattamento. [AI].

- ✓ **Integrasi**

Il test è consigliato

- **Nei pazienti naïve alla cART, indipendentemente dall'inizio o meno di INI, al fine di valutare un'eventuale resistenza trasmessa agli INI. [BIII]**
- **nei pazienti naïve agli inibitori dell'integrasi (INI) che iniziano tali farmaci in primo regime o in regimi successivi al primo (AIII).**
- **Nei pazienti in fallimento ai regimi contenenti INI per valutare se includere altri INI nei regimi successivi [AI]. L'efficienza di amplificazione e interpretazione è dell'82% con viremie comprese tra 51-500 copie/mL, mentre è del 94% con viremie comprese tra 500-1000 copie/mL.**

✓ **Valutazione della presenza della farmaco-resistenza nel DNA provirale**

Nei pazienti con viremia al di sotto delle 50 copie/mL (quindi in successo virologico) per i quali è ritenuta appropriata, da un punto di vista clinico, una semplificazione terapeutica il test genotipico da DNA provirale può fornire informazioni utili sulla resistenza presente nei reservoir. [BIII]

Una valutazione della presenza di farmaco-resistenza a livello del DNA provirale appare utile in presenza di paziente plurifallito per il quale non si disponga dei test genotipici precedenti.

✓ **Il test per la determinazione della farmaco resistenza per HIV 2**

Mancano test standardizzati per la resistenza (sia genotipica che fenotipica). I test home made disponibili, anche se non validati, rappresentano un valido ausilio diagnostico se eseguiti in laboratori specializzati. L'esecuzione del test di resistenza è indicata, sia all'inizio della terapia, sia, ancor di più, in caso di fallimento virologico [AIII]. **Il test non è disponibile, oggi, nei centri della Regione Campania.**

°°°° **Test per la determinazione del tropismo (utilizzo corecettoriale) di HIV-1.**

I dati finora disponibili indicano l'utilità di un test genotipico per la valutazione del tropismo

- ogni qualvolta venga preso in considerazione l'utilizzo di un antagonista del CCR5 (AI)
- per i pazienti in fallimento virologico all'antagonista del CCR5 (AI).
- In pazienti in trattamento con viremia soppressa (<50 copie/mL), il test genotipico per il tropismo può essere effettuato su DNA provirale (BII).

°°°°° **Vaccinazioni**

Con l'avvento della terapia HAART il paradigma vaccinazioni→immunoattivazione→aumento della replicazione di HIV è stato del tutto superato al punto che, oggigiorno, sia le linee guida nazionali ed internazionali che il PNPV 2017-2019, prevedono un elenco dettagliato di vaccinazioni raccomandate nel paziente HIV positivo. Infatti, il ripristino dell'immunità a seguito della terapia antiretrovirale (HAART) riduce il rischio di eventi avversi, inoltre sposta, nella maggioranza dei casi, il rapporto rischio/beneficio a favore delle vaccinazioni.

La risposta vaccinale correla con la conta dei linfociti CD4+, ovvero si riduce progressivamente nelle fasi avanzate dell'infezione da HIV. Il numero dei CD4+ condiziona, quindi, l'efficacia e la sicurezza dei vaccini vivi e l'efficacia dei vaccini inattivati. Sono, infatti, **controindicate tutte le vaccinazioni con microrganismi vivi in pazienti con conta di CD4 al di sotto di 200/μl oppure con infezione sintomatica**, mentre i vaccini inattivati possono essere utilizzati in sicurezza nelle persone con infezione da HIV. Possono però essere necessarie più dosi di vaccino o richiami più frequenti (ridotta efficacia).

Per pazienti con basso "nadir" e sospetto di incompleta immunoricostruzione o con condizioni riconosciute associabili ad una ulteriore immunosoppressione (pazienti in chemioterapia antineoplastica, radioterapia, trapiantati, trattati con steroidi) si deve posporre la vaccinazione o attendere il modificarsi della condizione clinica.

Il ricorso alla sierologia, quando possibile, è utile per verificare se è avvenuta la sieroconversione e determinare il livello di anticorpi prodotti dopo la vaccinazione, al fine di valutare la necessità di ripetere la vaccinazione e decidere su come proseguire i calendari vaccinali (frequenza dei richiami o delle rivaccinazioni).

Vaccini Inattivati

anti EPATITE A raccomandato per le persone HIV+ con condizioni di rischio aumentato, non immuni verso HAV: viaggiatori in aree endemiche, contatti familiari o sessuali di malati, MSM, utilizzatori di sostanze per via iniettiva, esposti per motivi professionali, emofilici, trapiantati di fegato, epatopatici cronici.

anti EPATITE B: Raccomandato per tutte le persone con infezione da HIV, non immuni verso HBV.

antinfluenzale: La vaccinazione, con vaccino inattivato, contro l'influenza è raccomandata per tutte le persone con infezione da HIV, a maggior ragione se sono presenti fattori di rischio aggiuntivo.

antipneumococco: raccomandato in tutti i pazienti HIV positivi : almeno 1 dose di PCV 13 + 1 dose di PPV 23 dopo almeno 8 settimane; se già vaccinato in precedenza con PPV 23, somm. PCV 13 a distanza di 1 anno B: considerare dose di PPV 23 dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23.

anti-Haemophilus Influenzae. di tipo B: raccomandato solo in presenza di condizioni aggiuntive di rischio.
antimeningococco ACWY e B: raccomandato in tutti i pazienti HIV positivi.
anti HPV: raccomandato in tutti i pazienti dai 9 ai 26 anni d'età. In fase di studio la sua efficacia nel prevenire il carcinoma dell'ano.
antipoliomielite: raccomandata con virus inattivato (tipo Salk) in caso di viaggio in zone endemiche.
anti Tetano Difterite e Pertosse (T, Td, Tdap): raccomandato con le stesse indicazioni della popolazione generale.

Vaccini vivi attenuati

Vaccinazione contro morbillo-parotite-rosolia (MPR) e contro la varicella (HVZ): raccomandate a tutte le persone HIV+ suscettibili, con $CD4 \geq 200$ cell/ μ L.

Vaccinazione per Gastroenterite da Rotavirus: indicato nei bambini HIV positivi come nella popolazione generale con $CD4 \geq 200$ cell/ μ L.

In caso di contatti a rischio con vaccinati con vaccini vivi se il contatto sviluppasse una varicella post-vaccinale, è raccomandato trattare con acyclovir il soggetto HIV+ esposto. In caso di vaccinazione per Rotavirus è necessario evitare il contatto con le feci di bambini vaccinati per almeno 14 giorni, in particolare dopo la prima dose di vaccino.

Antitubercolare: controindicata la vaccinazione con BCG in tutti i pazienti HIV positivi indipendentemente dalla conta dei CD4 per il dimostrato rischio di sviluppare una malattia tubercolare.

Vaccinazioni per soggiorni in aree a particolare endemia

Febbre gialla: (virus attenuato). Premesso che i dati di efficacia sono limitati nelle persone HIV+ in particolare per quanto riguarda la durata della protezione. La vaccinazione è controindicata nelle persone HIV+ sintomatiche o se il numero di CD4 è < 200 cell/ μ L. Per valori compresi tra 200 e 499 cell/ μ L è possibile vaccinare previa approfondita valutazione rischio/beneficio. Oltre tale soglia raccomandato per soggiorni in aree endemiche.

Colera : consigliato Il vaccino inattivato, somministrato per os. Un numero di $CD4+ > 100$ cell/ μ L appare sufficiente a determinare una risposta accettabile dopo due dosi di vaccino.

Encefalite Giapponese: (virus inattivato) raccomandata per soggiorni in aree endemiche.

Encefalite da zecche: (virus inattivato) raccomandato per soggiorni in aree endemiche.

LINEE GUIDA PER TRATTAMENTO DELL'HIV/AIDS (Riferimento Linee Guida Italiane - 2017).

Quando iniziare il trattamento

Tabella 2- Paziente con infezione acuta o recente (L.G. Italiane 2017)

CONDIZIONE CLINICA	INDICAZIONE AL TRATTAMENTO	RACCOMANDAZIONE FORZA/EVIDENZA
Paziente asintomatico/ sintomatico con infezione acuta o recente.	Sempre	[AI]

Nell'infezione acuta da HIV, è raccomandato l'inizio immediato della terapia antiretrovirale senza attendere i risultati dei test genotipici e del test HLA-B*5701 [AII].

Tabella 3- Paziente con infezione cronica (L.G. Italiane 2017)

CONDIZIONE CLINICA	CONTA DEI LINFOCITI CD4+	INDICAZIONE AL TRATTAMENTO	RACCOMANDAZIONE FORZA/EVIDENZA
Paziente asintomatico/ sintomatico	Qualsiasi valore	Sempre	[AI]

Per quanto riguarda l'inizio della terapia antiretrovirale in presenza di specifiche infezioni opportunistiche, il trattamento è sempre fortemente raccomandato [AI]. Tuttavia, si ritiene di dover differenziare la tempistica di inizio della terapia, in rapporto alle caratteristiche dell'infezione opportunistica in atto (Tabella 4).

Tabella 4 - Indicazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale in soggetti con Infezioni opportunistiche AIDS definenti o con neoplasie AIDS e non-AIDS definenti.

CONDIZIONE CLINICA	TEMPISTICA DI INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
LMP; Encefalopatia da HIV; WS; <i>Cryptosporidiosi</i> o <i>Microsporidiosi</i>	Immediato.	[AII]
Polmonite da <i>P. jiroveci</i>	Entro 2 settimane dall'inizio della terapia anti PCP.	[AI]
Tubercolosi attiva	• Se CD4+ < 50 cellule/ μ L: dopo due settimane dall'inizio della terapia anti-TB. • Se T CD4+ > 50 cellule/ μ L: dopo 2-8 settimane dall'inizio della terapia anti-TB.	[AI] [AI]
Meningite tubercolare	Al termine della terapia di induzione per TB	[AI]
Meningite criptococcica	Al termine della terapia di induzione per Criptococco	[AI]
Malattia da micobatteri atipici	Dopo 2 settimane, ma non oltre 4 settimane dall'inizio della terapia antimicobatterica.	[CIII]
Malattia da CMV	Dopo 2 settimane e non oltre dall'inizio della terapia anti-CMV.	[AIII]
Pazienti affetti da neoplasie	Immediato e concomitante a chemioterapia.	[AII]

COME INIZIARE NEL PAZIENTE NAIVE

Il principale obiettivo della terapia cART nel paziente naïve è quello di ridurre la morbosità, la mortalità, migliorare la qualità di vita e ridurre la trasmissibilità dell'infezione.

La terapia prescritta è tanto più efficace quanto più è in grado di interpretare le *necessità cliniche e non cliniche* del paziente; si dovranno, quindi, considerare nella scelta del regime d'esordio i fattori in Tabella 5.

Tabella 5 – Fattori da considerare nella scelta del regime iniziale.

TIPOLOGIA	FATTORI
Correlati a farmaci e combinazioni	" Efficacia virologica, efficacia immunologica, barriera genetica della combinazione " Compattezza/convenienza. " Tossicità, tollerabilità, potenziali interazioni tra farmaci.
Clinici/diagnostici	" Condizione clinica AIDS definente e/o altre condizioni " Valore della carica virale plasmatica. " Eventuale presenza di resistenza virale trasmessa. " Presenza/assenza di HLA-B*5701.
Non clinici	" Valutazione della preparazione del paziente all'inizio del trattamento " Particolari contesti di popolazione. " Particolari contesti di condizione.

Visto il prolungato tempo di cura che le persone sieropositive in terapia devono affrontare, nella scelta del regime iniziale è possibile considerare un criterio di *induzione terapeutica* assolto dal primo regime e a seguire un regime di *mantenimento*.

Tabella 6 – Regimi raccomandati per l'inizio della cART e rispettiva forza di raccomandazione.

REGIME	RACCOMANDAZIONE FORZA/EVIDENZA
Regimi raccomandati	
TDF/FTC+RAL	[AI]
TAF/FTC+RAL	[AII]
TAF/FTC/EVG/COBI	[AI]
TDF/FTC+DTG	[AI]
TAF/FTC+DTG	[AII]
ABC/3TC+DTG oppure ABC/3TG/DTG	[AI]
TDF/FTC/RPV (Solo con valori di HIV RNA <100.000 cp/mL e conta di CD4+ > 200 cellule/μL)	[AI]
TAF/FTC/RPV (Solo con valori di HIV RNA <100.000 cp/mL e conta di CD4+ > 200 cellule/μL)	[AII]
Regimi raccomandati in particolari condizioni (in caso di condizioni non favorevoli l'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	
TAF/FTC+ATZ/r o TAF/FTC+DRV/r	[AII]
TAF/FTC+ATZ/COBI o TAF/FTC+DRV/COBI o TAF/FTC/DRV/COBI	[AII]

- I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza agli NRTI ed agli NNRTI.
- ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
- COBI da non utilizzare con e-GFR < 70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale.
- TAF/FTC, TAF/FTC/EVG/COBI, TAF/FTC/RPV utilizzabili con e-GFR ≥ 30ml/min
- TDF/FTC può sostituire TAF/FTC in associazione a PI boosterato [AII] solo in caso di interazioni che limitino l'utilizzo di TAF (terapia TB) o in gravidanza. In tutte le altre condizioni l'associazione è considerata [BI]
- I regimi contenenti TAF e/o COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza.
- DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD.
- RAL va utilizzato preferibilmente al dosaggio di 1200 mg QD (due compresse da 600 mg in unica somministrazione) o in alternativa a quello di 400 mg BID.
- Nell'utilizzo di ATV/r e ATV/COBI va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia e le potenziali conseguenze di tale effetto collaterale sul paziente.

Tabella 7 - Regimi alternativi. I regimi alternativi sono da considerarsi nel caso in cui i regimi raccomandati non siano utilizzabili per qualunque causa (in particolare resistenza trasmessa, presenza di tossicità, intolleranza).

	REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Alternativi	TDF/FTC+EFV oppure TDF/FTC/EFV	BI
	TAF/FTC+EFV	BII
	DRV+r + RAL (utilizzabile solo se T CD4+ > 200 cellule/ μ L; da utilizzare con cautela se HIV-RNA >100.000 c/mL)	BI
	ABC/3TC+DRV/r	BII
	ABC/3TC+DRV/COBI	BIII
	ABC/3TC+RAL	BII

- I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa agli NRTI ed agli NNRTI.
- Il dosaggio standard di EFV è di 600 mg QD. In associazione con TDF/FTC il dosaggio off label di 400 mg QD ha mostrato la non inferiorità rispetto al dosaggio standard.
- ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.
- DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD.
- RAL va utilizzato preferibilmente al dosaggio di 1200 mg QD (due compresse da 600 mg in unica somministrazione) o in alternativa a quello di 400 mg BID.
- COBI da non utilizzare con e-GFR<70 ml/min/1.73m². Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale.
- I regimi contenenti COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza.

Non sono utilizzabili nella terapia per HIV-2 gli NNRTI, l'enfuvirtide. Vi sono dati insufficienti su Atazanavir e Tipranavir. Sono potenzialmente efficaci gli NRTI, Lopinavir, Saquinavir e Darunavir, Raltegravir, Dolutegravir, Maraviroc.

OTTIMIZZAZIONE

Il limite delle cART attualmente disponibili consiste nell'impossibilità di ottenere l'eradicazione dell'infezione: il trattamento deve quindi essere continuato a tempo indefinito ed è probabile che, per motivi differenti nel corso degli anni si rendano opportune modifiche al regime in atto, anche in assenza di fallimento virologico. Il termine ottimizzazione della ART è utilizzato in queste linee guida per indicare strategie finalizzate alla miglior salute psico-fisica del paziente, attraverso modifiche al regime terapeutico in atto, con finalità differenti, ma sempre in condizioni di soppressione virologica (HIV-RNA <50 copie/mL).

Le principali finalità di un'ottimizzazione terapeutica sono:

- Ovviare a una tossicità in atto (switch reattivo);
- Prevenire una tossicità prevedibile (switch preventivo o proattivo);
- Favorire l'aderenza attraverso una riduzione in sicurezza del numero di compresse o di dosi;
- Ovviare a interazioni farmacologiche sfavorevoli.

Per quanto di seguito riguardo ai regimi con IP potenziati con booster, avendo ATV/c e DRV/c convincenti dimostrazioni di bioequivalenza rispetto alle associazioni ATV+r e DRV+r e potenziali vantaggi di co-formulazione e convenienza, si ritiene che siano clinicamente comparabili e quindi utilizzabili in modo indifferente.

Ogni modifica del regime deve sempre avere le seguenti priorità:

- Mantenere la soppressione virologica;
- Garantire con ragionevole certezza che i potenziali benefici per il paziente siano superiori ai potenziali rischi (lo switch deve essere infine un vantaggio per il singolo paziente).

E' necessario tenere presente che dalla maggior parte degli studi clinici di switch sono stati esclusi pazienti con precedenti fallimenti virologici o documentata presenza di farmacoresistenze: prima di modificare il regime in atto è quindi necessaria un'attenta revisione della storia terapeutica e della cartella clinica, con particolare attenzione ai precedenti fallimenti e ai risultati dei precedenti test di

farmacoresistenza; soprattutto, dovrà essere posta estrema attenzione al contesto clinico in cui si propone al/la paziente lo switch da un regime ad alta barriera genetica a un regime a bassa barriera genetica.

Tabella 8 - Switch a un regime a tre farmaci (STR o non STR)

Popolazione interessata	Intervento	Livello di raccomandazione
Pazienti in soppressione virologica con terapie con 3 farmaci e pillole multiple, che includono 2 NRTI più NVP o EFV o 2NRTI più PI/r.	Semplificazione da PI/r + 2 NRTI o da EFV+2NRTI a RPV/FTC/TDF STR	[A1]
	Semplificazione da regimi contenenti NNRTI o regimi contenenti PI/r a EVG/COBI/FTC/TDF STR	[A1]
	Semplificazione da regimi a tre farmaci a DTG/3TC/ABC STR	[A1]
	Semplificazione da triplice terapia a DRV/COBI/FTC/TAF STR	[A1]
	Semplificazione da regimi che includono TDF sia in STR (EFV/FTC/TDF e EVG/COBI/FTC/TDF) che non-STR (ATV/RTV/FTC/TDF) a EVG/COBI/FTC/TAF STR	[A1]
	Semplificazione a regimi STR a 3 farmaci	[B1]

Tabella 9 - Switch a un regime a 2 farmaci

Popolazione interessata	Intervento	Livello di raccomandazione
Pazienti in terapia con 3 farmaci, con tossicità da ART in atto o potenziale e viremia <50 copie/mL	Riduzione del carico farmacologico da 3 farmaci ad ATV/r o (ATV/c) + 3TC o FTC	[A1] per switch da PI con booster, [B1] per switch da altri regimi
	Riduzione del carico farmacologico da 3 farmaci a DRV/r (o DRV/c) + 3TC o FTC	[A1] per switch da PI con booster, [B1] per switch da altri regimi
	Riduzione da 3 farmaci a DRV/r (o DRV/c) + RAL	[C1]
	Riduzione da 3 farmaci a DRV/r (o DRV/c) + RPV	[C1]
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a DTG + 3TC o FTC	[B1]
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a DTG + RPV	[A1]
Pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente IP associato a booster o NNRTI	Sostituzione del PI con DTG mantenendo invariato il backbone nucleosidico	A1
	Switch da PI/r a RAL mantenendo invariato il backbone nucleosidico	B1
	Switch da PI/r a MVC, mantenendo invariato il backbone nucleosidico, in pazienti con tropismo R5 (determinato su HIV-DNA)	C1
	Semplificazione da regimi che includono TDF sia in STR (EFV/FTC/TDF e EVG/COBI/FTC/TDF) che non-STR (ATV/RTV/FTC/TDF) a EVG/COBI/FTC/TAF	A1
	Semplificazione da EFV/FTC/TDF a RPV/FTC/TAF	A1

Tabella 10 - Switch a un regime di monoterapia

Popolazione interessata	Intervento	Livello di raccomandazione
Pazienti in ART stabile, con viremia <50 copie/mL e tossicità in atto (o a rischio di tossicità) da analoghi nucleosidici	Riduzione della terapia da 3 farmaci a DRV/r in monoterapia	CI
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a ATV/r (o ATV/c) in monoterapia	Non raccomandato
	Riduzione della terapia da 3 farmaci a dolutegravir in monoterapia	Non raccomandato

Gli studi di switch a monoterapia, sia con inibitore delle proteasi che con DTG, hanno costantemente evidenziato un insufficiente controllo della replicazione virale rispetto al braccio di terapia triplice standard. La monoterapia con DRV/r è da considerare solo come opzionale [CI] e riservata a casi eccezionali (non candidabili a regime duplice) nello switch per semplificazione in pazienti selezionati come virologicamente soppressi da almeno un anno, con un basso valore di HIV DNA, nadir dei CD4+ superiore a 200 cellule/ml, con alta aderenza, senza storia di fallimento a PI, senza coinfezione da HBV e HCV e senza storia di encefalopatia da HIV.

Tabella 11 - Switch da un regime efficace a 3 farmaci contenente PI associato a booster o NNRTI, a un regime contenente INI o RPV

Popolazione interessata	Intervento	Livello di raccomandazione
Pazienti in trattamento efficace con ART a tre farmaci contenente IP associato a booster	Sostituzione del PI con DTG	AI
	Semplificazione da regimi che includono TDF sia in STR (EFV/FTC/TDF e EVG/COBI/FTC/TDF) che non-STR (ATV/RTV/FTC/TDF) a EVG/COBI/FTC/TAF	AI
	Switch da PI/r a RAL mantenendo invariato il backbone nucleosidico	BI
	Switch da PI/r a MVC, mantenendo invariato il backbone nucleosidico, in pazienti con tropismo R5 (determinato su HIV-DNA)	CI

Switch da un regime contenente TDF/FTC a ABC/3TC o TAF/FTC

- a) Lo switch da TDF/FTC ad ABC/3TC è raccomandato [AI].
- b) Lo switch da TDF a TAF è raccomandato [AI].
- c) In corso di terapia con ABC/3TC è comunque raccomandato monitoraggio del rischio cardiovascolare che in studi osservazionali è stato osservato essere più alto in associazione a terapia con ABC [AII].
- d) Sia il passaggio da TDF a TAF che quello da TDF ad ABC peggiorano il profilo lipidico e vanno pertanto considerati con cautela in pazienti dislipidemici o a rischio cardiovascolare [AI].

GESTIONE DEL FALLIMENTO TERAPEUTICO

Ancora oggi abbiamo una quota di pazienti non trascurabile in fallimento terapeutico (Tabella 12) per la presenza di una risposta virologica sub ottimale (fallimento virologico), una risposta immunologica insoddisfacente (fallimento immunologico) e, in minor misura, di progressione clinica (fallimento clinico).

Tabella 12 - Definizione di fallimento terapeutico e relative azioni

	DEFINIZIONE	AZIONI	MODIFICA cART	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Fallimento virologico	Mancata soppressione dell'HIV-RNA plasmatico < 50 copie/mL dopo 24 settimane di terapia* o incremento dell'HIV RNA , confermato in due determinazioni consecutive in pazienti in soppressione virale completa.	<ul style="list-style-type: none"> • Rivalutare l'aderenza; • Rivalutare le interazioni farmacologiche; • Effettuare il test di resistenza per NRTI, NNRTI, IP (per INI se applicabile); • Effettuare la determinazione del tropismo virale 	Si	[AI]
Fallimento Immunologico	Incapacità a recuperare o mantenere un recupero di linfociti T CD4+ > 350 cellule/ μ L, pur in presenza di una soppressione virologica.	Indagare la presenza di infezioni concomitanti opportunistiche e non, l'utilizzo di immunomodulanti (es. interferoni), chemioterapici, citostatici, steroidi.	Opzionale	[CI]
Fallimento clinico	Insorgenza di eventi clinici HIV/AIDS correlati pur in presenza di una risposta virologica.	Considerare in diagnosi differenziale l'insorgenza di IRIS e le implicazioni prognostiche e terapeutiche che ne derivano.	Opzionale	[CI]

(*) = Pazienti con viremie al basale > 100.000 copie/mL, che non abbiano raggiunto una soppressione completa della replicazione virale a 24 settimane, non sono da considerarsi in fallimento virologico se è possibile documentare una riduzione progressiva e costante della viremia in controlli ravvicinati.

Fallimento virologico

La gestione del paziente in fallimento virologico prevede una valutazione attenta di tutti i fattori, legati all'ospite, al virus o alla terapia assunta che possano contribuire, indipendentemente, a favorire la ripresa della replicazione virale.

Fattori favorenti il fallimento virologico: elevato set-point viremico, basso nadir T CD4+, precedente diagnosi di AIDS, comorbidità, presenza di virus resistente, trasmesso o acquisito, precedente fallimento, mancata aderenza, discontinuità del percorso di cura, effetti collaterali e/o tossicità, complessità del regime, assunzione errata del regime (tempistica, indicazioni alimentari, ecc.).

La correzione e la risoluzione, ove possibile, delle problematiche presenti deve precedere o accompagnare la modifica del regime antiretrovirale [AI] (Tabella 13).

Il sequenziamento di HIV è raccomandato, oltre che in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia antiretrovirale, in tutti i pazienti in fallimento virologico [AI].

Il sequenziamento genotipico a basse copie virali si è mostrato affidabile, nel monitoraggio del paziente in fallimento virologico, anche per quanto riguarda l'enzima integrasi [AII].

Tabella 13 - Modifica del regime antiretrovirale in relazione ai valori di viremia plasmatica e al risultato del genotipo

CONDIZIONE	MODIFICA DEL REGIME ARV	NOTE
Paziente con viremia residua (1-49 copie/mL).	Non indicato	
Paziente con blip viremici (50-200 copie/mL), intervallati da viremie non rilevabili	Non indicato	Controlli ravvicinati della viremia e verifica dell'aderenza.
Paziente con viremia bassa persistente (50-200 copie/mL) con genotipo non determinabile o assenza di mutazioni associate a resistenza.	Opzionale [CII]	<ul style="list-style-type: none"> • Considerare tipo di terapia in corso (barriera genetica), durata della viremia rilevabile, aderenza. • In caso di mancato cambio di terapia, raccomandati controlli ravvicinati della viremia.
Paziente con viremia > 200 copie/mL intervallate da viremie non rilevabili, genotipo non determinabile o assenza di mutazioni associate a resistenza.	Moderatamente Raccomandato [BII]	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare terapia in corso (barriera genetica), aderenza. • In caso di mancato cambio di terapia, controlli ravvicinati della viremia.
Paziente con viremia stabilmente > 200 copie/mL o presenza di mutazioni associate a resistenza con viremia tra le 50 e le 200 copie/mL.	Fortemente raccomandato [AII]	

La scelta del nuovo regime antiretrovirale è condizionato dal risultato del test di resistenza, dai test di resistenza effettuati in precedenza dal paziente, dalla presenza di allergia, intolleranza o tossicità ad alcuni antiretrovirali, dalle possibili interazioni con altre terapie assunte dal paziente e devono essere valutate in relazione al rischio di progressione clinica e al numero di opzioni terapeutiche effettivamente disponibili.

Vi è grossa discussione sulla opportunità di modificare tutto il regime o intensificare il regime aggiungendo un quarto farmaco nei pazienti con riscontro frequente di blip viremici o low-level viremia.

L'intensificazione con un quarto farmaco nei pazienti con frequenti blip virali non ha dimostrato vantaggi e pertanto non è raccomandato [AII].

Tabella 14 - Principi guida per l'impostazione di un nuovo regime antiretrovirale nel paziente in fallimento virologico.

PRINCIPIO GUIDA	Raccomandazione
Valutare tutti i test di resistenza effettuati in precedenza dal paziente, in quanto alcune mutazioni archiviate possono non essere evidenziate all'ultimo genotipo effettuato con i <i>test standard</i> .	[AII]
In presenza di farmaci attivi, introdurre nel nuovo regime almeno 2 farmaci appartenenti a classi diverse.	[AI]
In presenza di < 2 farmaci attivi considerare l'utilizzo di farmaci usati in precedenza*.	[AI]
In presenza di 1 solo farmaco attivo, la scelta tra modificare la ART o mantenere un regime di attesa deve tener conto del rischio immediato di progressione clinica, dei rischi relativi al mantenimento del regime in atto e delle probabilità di successo virologico a medio termine del regime successivo.	[AI]
Considerare tutte le potenziali interazioni farmacologiche negative del nuovo regime selezionato, anche in relazione alla terapia complessiva del paziente.	[BII]
* Valutare il beneficio clinico legato al mantenimento di 3TC o FTC in presenza della mutazione M184V e valutare il riutilizzo di enfuvirtide .	

Fallimento di una terapia di prima linea basate su NNRTI o INI

L'utilizzo di un IP/r+ 2NRTI costituisce ad oggi l'opzione più consolidata nella gestione del fallimento di una terapia di prima linea basata su NNRTI di prima generazione o INI [AI].

Come alternativa a un regime contenente un IP/r+2NRTI, vanno considerate la associazione di IP/r+RAL [BI], quella di IP/r+DTG [CI] o IP/r+ETR [CI]. Sono attualmente in corso studi volti a valutare efficacia e sicurezza di Doravirina in pazienti in fallimento virologico in presenza di mutazioni per NNRTI e di E/C/F/TAF in presenza di mutazioni per NRTI in pazienti in fallimento virologico o in pazienti in soppressione virologica con mutazioni archiviate (M184V/M184I).

Il fallimento virologico di una terapia di prima linea con E/C/F/T, così come il fallimento virologico a una terapia di prima linea con RAL+2NRTI è frequentemente associato alla selezione di mutazioni associate a resistenza e può essere efficacemente gestito con l'introduzione nel regime successivo di DTG 50 mg BID (la presenza della Q148 in associazione ad almeno 2 mutazioni quali G140A/C/S, E138A/K/T o L74I, riduce significativamente l'attività antivirale di DTG).

Fallimento di una terapia di prima linea basate su PI/r

Il fallimento virologico ad un regime contenente Darunavir/r o Atazanavir/r + 2 NRTI è molto raramente associato ad oggi alla selezione di mutazioni associate a resistenza ai farmaci del regime; non abbiamo al momento dati certi sulla composizione ottimale del regime di seconda linea in questa popolazione.

Fallimento virologico nelle linee terapeutiche più avanzate

L'insieme dei dati recentemente pubblicati sottolinea, a maggior ragione oggi con la disponibilità in pratica clinica degli INI e degli NNRTI di seconda generazione, l'importanza di effettuare "precocemente" in ogni caso di fallimento virologico la determinazione del genotipo virale per trascrittasi inversa, proteasi, integrasi e la determinazione del tropismo virale per una scelta il più possibile ragionata del regime successivo [AI].

E' importante favorire l'accesso dei pazienti con opzioni terapeutiche limitate ai farmaci sperimentali; per i pazienti con resistenza documentata alle tre classi farmacologiche (IP, NNRTI, INI) e/o con opzioni terapeutiche molto limitate, incluso il fallimento virologico a DTG 50 mg BID, sono oggi in corso studi sia con fostemsavir (600 mg BID os) che con ibalizumab (800 mg 2/mese ev).

ADERENZA

Un'aderenza ottimale è essenziale per ottenere e mantenere il successo virologico, immunologico e clinico. Un'aderenza ottimale può comportare beneficio anche sulle patologie concomitanti e sui parametri virologici più innovativi, riduce inoltre la trasmissione sessuale dell'infezione. Al contrario una aderenza sub-ottimale può comportare la riduzione delle future opzioni terapeutiche e di conseguenza l'aumento dei costi assistenziali.

Durante la gravidanza l'aderenza è elemento imprescindibile per ridurre il rischio di trasmissione materno-fetale di HIV (trasmissione verticale).

Tabella 15. Fattori associati alla non-aderenza, situazioni di maggiore vulnerabilità e azione d'intervento al fine di favorire la corretta assunzione della cART.

FATTORE/SITUAZIONE	AZIONE D'INTERVENTO	RACCOMANDAZIONE
La presenza di barriere per una corretta assunzione della cART riguardanti il regime terapeutico, le caratteristiche del paziente e le variabili legate all'ambiente di cura.	Indagare: complessità del regime, presenza di sintomi o effetti collaterali, attrito tra schema posologico e stile di vita, presenza di psico-patologia, difficoltà nell'accesso alla struttura di cura, stigma, timore di perdere la privacy.	[All]
Una maggiore complessità posologica del regime antiretrovirale	Prediligere l'uso di: <ul style="list-style-type: none">• Single Tablet Regimen (STR)• Co-formulazioni farmacologiche (FDC);• Regimi QD;• Minor numero di pillole possibile.	[AI]
Lo switch verso una cART composta dai medesimi principi attivi, ma con un aumento del numero di farmaci/pillole (scomposizione FDC)	<ul style="list-style-type: none">• Intensificare il monitoraggio dell'aderenza;• Ribadire l'importanza dell'aderenza per il mantenimento del successo terapeutico.	[BIII]
Condizioni virologiche e specifiche fasi della cART con rischio aumentato di fallimento virologico.	Intensificare il monitoraggio dell'aderenza: <ul style="list-style-type: none">• Nei pazienti con <i>blip</i> virali;• Nella fase d'induzione della risposta virologica;• Nei primi 12-24 mesi di soppressione virologica;• Nelle <i>dual</i> e <i>monoterapie</i>	[BII]

Al fine di aumentare la capacità di rilevazione si consiglia di integrare la stima effettuata dal medico, con quella dell'infermiere, del farmacista e, laddove possibile, dello psicologo, o dell'assistente sociale. Per affrontare le diverse cause della non-aderenza è utile il contributo di persone "pari".

QUALITÀ DELLA VITA

La qualità della vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL) è una misura multidimensionale che fa riferimento alla percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nei confronti di tutti gli aspetti della salute fisica, dello stato psicologico, del benessere di ruolo e sociale oltre che della sua capacità di adempiere ai compiti della vita quotidiana in maniera soddisfacente.

Un obiettivo che bisogna porsi è che il 90% delle persone con HIV a viremia non rilevabile abbia una buona HRQoL. La regolare valutazione di CD4+ e HIV-RNA non sono sufficienti per valutare l'HRQoL. Misurare regolarmente la HRQoL utilizzando metodi riproducibili potrebbe aiutare a capire meglio gli effetti del virus e della cART sulle persone che vivono con infezione da HIV e favorire un approccio olistico e sociale per questa patologia cronica. E' auspicabile l'introduzione

di strumenti di misura che tengano conto adeguatamente della realtà delle persone con HIV oggi.

La HRQoL è un aspetto imprescindibile nella cura della persona con infezione da HIV e pertanto deve essere continuamente indagata.

Il miglioramento o il mantenimento di elevati livelli di benessere psico-fisico, rientra tra gli obiettivi primari della cART: la scelta e l'inizio della cART devono tenere conto della tollerabilità dei singoli farmaci, delle risorse psicologiche del paziente, dello stile di vita, della tutela della privacy.

E' possibile considerare un cambio di terapia precoce anche in caso di successo virologico e in assenza di problemi clinici al fine di evitare effetti collaterali futuri, in condizioni di "fatica" da trattamento, su richiesta esplicita del paziente (quando le condizioni cliniche lo consentono).

La ottimizzazione dei regimi antiretrovirali migliora la HRQoL e pertanto ottimizzare, laddove possibile, la ART riducendo il numero di compresse e la frequenza delle somministrazioni è doveroso.

La gravidanza, la coinfezione con HCV, le comorbidità, l'invecchiamento, la frailty, l'alcolismo e l'uso di sostanze stupefacenti possono ridurre la HRQoL: potrà essere, quindi, necessario offrire il supporto psicologico/sociale, valutare la necessità di medici specialisti non infettivologi e altre figure professionali (es. assistente sociale, counsellors), trattare l'epatite C, inviare presso centri specialistici per il trattamento delle dipendenze.

COSTI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Per quanto riguarda i costi va innanzitutto rilevato che la HAART è estremamente vantaggiosa e a paragone con il trattamento di molte altre malattie croniche, appare favorevole. Il costo dei farmaci di nuova generazione per l'HIV è elevato e i farmaci generici disponibili sono gravati da elevato rischio di riduzione dell'aderenza (se c'è un aumento del numero di compresse/die). I modelli di costo-efficacia rappresentano un argomento complesso, tuttavia nel contesto della infezione da HIV i due aspetti più importanti sono rappresentati dalla possibilità di evitare i ricoveri ospedalieri e dal costo dei farmaci. Con le combinazioni di farmaci più usate si osservano solo piccole differenze in termini di efficacia e quindi il risultato in termini di ricoveri ospedalieri sarebbe molto simile per regimi terapeutici differenti e quindi l'oggetto più importante diventa il costo dei singoli farmaci (Tabella 16).

Il presente PDT raccomanda l'utilizzo nei pazienti naive di uno dei regimi indicati nella Tabella 6 con forza della raccomandazione AI oppure AII.

Come principio generale nella scelta della terapia nel paziente naive, *a parità di criterio di validità clinica (espresso dal grado di evidenza secondo quanto riportato nelle Linee-Guida Italiane), in assenza di controindicazioni, è fortemente raccomandato privilegiare i regimi a minor costo* (Tabella 16).

Si raccomanda inoltre che la terapia di prima linea sia preceduta e guidata dal test di resistenza e, in assenza di test di resistenza (per indisponibilità o necessità di iniziare tempestivamente la terapia), siano preferiti i farmaci con elevata barriera genetica (al momento si lasciano preferire gli inibitori delle proteasi).

Nelle Tabelle 16 e 17 è indicato il costo dei farmaci per i regimi raccomandati nei pazienti naive e per i regimi raccomandati negli **Switch** in pazienti virosoppressi.

Tabella 16 - Regimi raccomandati per l'inizio della cART: confronto tra i costi (SORESA 15.06.2018)

REGIME	COSTO MESE IVA ESCLUSA	COSTO ANNO IVA ESCLUSA	RACCOMANDAZIONE FORZA/EVIDENZA
Regimi raccomandati			
TDF/FTC*+RAL	369,60	4.496,80	[AI]
TAF/FTC+RAL	667,51	8.121,37	[AII]
TAF/FTC/EVG/COBI	724,00	8.808,00	[AI]
TDF/FTC+DTG	480,77	5.849,44	[AI]
TAF/FTC+DTG	778,69	9.474,01	[AII]
ABC/3TC*+DTG	516,18	6.280,14	[AI]
ABC/3TG/DTG	610,30	7.425,31	[AI]
TDF/FTC/RPV (Solo con valori di HIV RNA <100.000 cp/mL e conta di CD4+ > 200 cellule/ μ L)	544,35	6.622,92	[AI]
TAF/FTC/RPV (Solo con valori di HIV RNA <100.000 cp/mL e conta di CD4+ > 200 cellule/ μ L)	544,35	6.622,92	[AII]
Regimi raccomandati in particolari condizioni			
TAF/FTC+ATZ 300/r	652,78	7.942,16	[AII]
TAF/FTC+DRV 800/r	666,24	8.105,92	[AII]
TAF/FTC+ATZ/COBI	670,59	8.158,85	[AII]
TAF/FTC+DRV/COBI	662,63	8.062,00	[AII]
TAF/FTC/DRV/COBI	Non disp.	Non disp.	[AII]

* Prodotto generico

Tabella 17 – Costo (SOREA 15.06.2018) dei regimi con livello di raccomandazione [AI] per lo switch in pazienti virosoppressi

REGIME INIZIALE	REGIME DI SWITCH	COSTO MESE IVA ESCLUSA	COSTO ANNO IVA ESCLUSA	LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE
PI/r più 2 NRTI	RPV/FTC/TDF STR	544,35	6.622,92	[AI]
2NRTI +NNRTI o PI/r	EVG/COBI/FTC/TDF STR	724,00	8.808,00	[AI]
2NRTI +NNRTI o PI/r	DTG/3TC/ABC STR	610,30	7.425,31	[AI]
2NRTI +NNRTI o PI/r	DRV/COBI/FTC/TAF STR	Non disp.	Non disp.	[AI]
Triplice con TDF	EVG/COBI/FTC/TAF STR	724,00	8.808,00	[AI]
2NRTI +PI/r o PI/cobi	ATV 300/c+3TC	349,46	4.251,76	[AI]
	ATV 300/c+FTC	372,68	4.534,27	
	ATV 300/r+ 3TC	331,65	4.035,08	
	ATV 300/r+ FTC	354,87	4.317,59	
2NRTI +PI/r o PI/cobi	DRV/c +3TC	341,50	4.154,92	[AI]
	DRV/c +FTC	473,59	5.762,01	
	DRV 800/r +3TC	345,11	4.198,84	
	DRV 800/r +FTC	477,20	5.805,93	
2NRTI +NNRTI o PI/r	DTG + RPV	659,95	8.029,46	[AI]
PI/r più 2 NRTI	RPV/FTC/TDF	544,35	6.622,92	[AI]
	EVG/COBI/FTC/TDF	724,00	8.808,00	

E' necessario tenere presente che dalla maggior parte degli studi clinici di switch sono stati esclusi pazienti con precedenti fallimenti virologici o documentata presenza di farmacoresistenze: prima di modificare il regime in atto è quindi necessaria un'attenta revisione della storia terapeutica e della cartella clinica, con particolare attenzione ai precedenti fallimenti e ai risultati dei precedenti test di farmacoresistenza; soprattutto, dovrà essere posta estrema attenzione al contesto clinico in cui si propone al/la paziente lo switch da un regime ad alta barriera genetica a un regime a bassa barriera genetica.

FARMACI EQUIVALENTI IN HIV/AIDS

Premessa

La *terapia anti-HIV* per essere efficace ed evitare e/o ridurre il rischio d'insorgenza di resistenze, oltre che prevedere la combinazione di più molecole appartenenti a più classi possibilmente con differenti meccanismi d'azione, deve essere personalizzata a seconda delle caratteristiche cliniche, sociali, comportamentali del paziente. Al fallimento virologico, la cART deve essere cambiata con molecole cui il virus è ancora sensibile e, in generale, il fallimento porta progressivamente a regimi di combinazione più onerosi per il paziente e più costosi per SSN. Essa richiede un'assunzione quotidiana e necessita di una adesione assidua che è stata la chiave di successo terapeutico in questi anni. La disponibilità di co-formulazioni (Fixed Dose Combinations, FDC) finalizzata a favorire l'aderenza del paziente ai regimi prescritti ha contribuito a ridurre l'insorgenza del fallimento terapeutico e a facilitare la gestione quotidiana del trattamento nella maggior parte dei pazienti trattati. Alcune co-formulazioni consentono, oggi, al paziente di assumere una compressa/die di terapia.

Entrata in commercio dei farmaci equivalenti

Alcune co-formulazioni includono molecole già fuori brevetto. In conseguenza, si profila un possibile scenario in cui la differenza di prezzo tra il farmaco equivalente e l'originale potrebbe comportare una riduzione dei costi della terapia antiretrovirale con il passaggio da originario a generico per le singole molecole, ma, al contempo, introdurrà la variabile del rischio di scomposizione delle FDC a prescindere dall'esigenza del singolo paziente, mettendo a rischio l'ottimale aderenza ottenuta sino ad oggi e il successo terapeutico.

Raccomandazioni d'impiego

Si ritiene pertanto, seppur in mancanza di consistenti dati di letteratura finalizzati a questo obiettivo, al fine anche di garantire un responsabile impiego delle risorse, di raccomandare di:

- 1.Sostituire con specialità medicinali equivalenti le singole molecole quando queste devono essere somministrate separatamente (esempio Lamivudina generico in sostituzione di Epivir);**
- 2.Evitare la scomposizione delle FDC in quanto questo porterebbe al passaggio da 1 compressa a 2 o più compresse, il che pregiudicherebbe, come evidenziato in letteratura, l'aderenza alla terapia.**

MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA

La terapia per l'infezione da HIV, oltre che farmacologica, deve contemplare percorsi integrati sanitari multidisciplinari che medici infettivologi, farmacisti ospedalieri, psicologi e pazienti sono chiamati a svolgere in stretta collaborazione, nell'ottica di garantire il successo terapeutico a lungo termine.

La scelta della terapia antiretrovirale deve assicurare, in primo luogo, un bilancio favorevole tra efficacia e tossicità, nel breve, medio e, soprattutto, nel lungo termine.

L'obiettivo imprescindibile del successo viro-immunologico deve essere perseguito mediante la personalizzazione e la contestualizzazione del percorso del singolo paziente.

A tal fine si è concordato di focalizzare il monitoraggio della prescrizione farmaceutica non sulla base di un percorso univoco e standardizzabile ma sulla analisi degli elementi che portano alla variazione dello schema terapeutico del singolo paziente (resistenze, tossicità, patologie concomitanti, interazioni con farmaci, aderenza, ecc.).

Laddove le esigenze di potenza farmacologica, tossicità sostenibile e tollerabilità comunque elevata, possano essere adeguatamente soddisfatte, si dovrebbe privilegiare l'uso di farmaci di consolidata esperienza d'impiego e maggiormente costo-efficaci.

Le co-formulazioni di farmaci antiretrovirali e la somministrazione once-daily meritano una speciale attenzione in quanto, oltre al minor costo, possono garantire l'efficacia a lungo termine della terapia, in virtù di una migliore, provata, aderenza.

Il presente PDTA necessita, tuttavia, 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, coniugando efficacia terapeutica e compatibilità economiche.

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

Alle direzioni sanitarie in collaborazione con i direttori di U.O.C. di Malattie Infettive e con i direttori di U.O.C. di Farmacia competono le seguenti azioni:

- Diffusione delle informazioni e raccomandazioni contenute nelle linee guida nazionali e nel PDTA regionale a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico dei pazienti con infezione da HIV/AIDS;
- Verifica del tasso di appropriatezza nell'impiego dei regimi raccomandati per l'inizio della ART;
- Audit interni per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva, in particolare per i farmaci ad elevato costo (Reyataz 200 mg, Prezista 600 mg, Tivicay 50 mg, Celsentri 150 e 300 mg)
- 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 secondo i flussi indicati nelle apposite circolari.

Le singole amministrazioni metteranno a disposizione delle singole unità operative, le seguenti informazioni:

1. Numero totale di pazienti trattati nel periodo di riferimento con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata.
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. Consumo trimestrale di farmaci antiretrovirali distinto per singola specialità farmaceutica.
4. Numero totale di pazienti che nel periodo di riferimento hanno ricevuto un trattamento farmacologico antiretrovirale a base di:
 - a. Atazanavir 200 mg non associato a Ritonavir
 - b. Darunavir 600 mg
 - c. Maraviroc 150/300 mg
 - d. Dolutegravir 50 mg

MONITORAGGIO REGIONALE

Con Decreto Dirigenziale n° 2 dell'11.01.2017 è stata istituita il Gruppo di monitoraggio regionale del "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS" così come previsto dal DCA n° 69 del 15.07.2016 con il compito di cui al decreto stesso.

E' compito, inoltre, del Gruppo di Monitoraggio la verifica trimestrale presso le Farmacie Centralizzate delle AA.OO. e delle AA.OO. Universitarie dell'approvvigionamento e disponibilità delle nuove molecole e nuove co-formulazioni di antiretrovirali entrate in commercio, in ottemperanza a quanto disposto dalla Regione Campania in data 13/02/2013 con nota Prot. n° 2013/0109739 con la quale, tra l'altro, si raccomanda di assicurare accesso facilitato ai farmaci per il trattamento dell'HIV, per equità e continuità di cura.

Al fine del monitoraggio regionale del presente PDTA è stato individuato il seguente set minimo di indicatori:

1. congruenza delle prescrizioni con il PDTA nel paziente naive

<u>Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive AI/All</u>	> <u>95</u>
N° totale terapie nel naive	100

2. utilizzo di STR (single tablet regimen) in prima linea

<u>Trattamento con STR in prima linea</u>	> <u>70</u>
Trattamenti totali di 1° linea	100

3. utilizzo di Atazanavir 200 senza booster

<u>N. pazienti in Atazanavir 200 senza Ritonavir</u>	< <u>05</u>
N. trattamenti con IP/r	100

4. utilizzo di Maraviroc

Solo in pazienti con presenza di mutazioni ad almeno 2 classi o documentata tossicità a più classi

5. utilizzo di Prezista 600 mg

Solo in pazienti con presenza di mutazioni a IP o precedentemente trattati e falliti a inibitori delle proteasi

6. Mantenimento in cura di almeno l'80% dei pazienti in follow-up presso il centro

7. Soppressione virale in almeno l'80% dei pazienti in terapia da almeno 6 mesi

La misurazione dell'efficacia dell'applicazione del PDTA sarà almeno annuale.

E' demandato al gruppo di lavoro regionale, coordinato dal Responsabile Scientifico del Ce.Rif.A.R.C. e composto da referenti delle AA.OO. ed AA.OO. Universitarie, la revisione periodica del PDTA in relazione alla disponibilità di nuove molecole o a variazione del costo di alcuni farmaci o di aggiornamento delle LG nazionali e internazionali.

LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

- US Department of Health and Human Services (DHHS). **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV** Downloaded from https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/on_5/19/2018
- European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Version Version 9.0 October 2017. Available at: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf
- **Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1** Edizione 2017. Available at: <http://www.salute.gov.it/hiv>

Il presente documento è stato proposto dal Gruppo di Lavoro così composto:

Prof. Guglielmo Borgia - Responsabile Scientifico Ce.Rif.A.R.C.
Dott. Giovanni Bonadies† per l'A.O.U. "Federico II" di Napoli
Dott. Giovanni Di Filippo per l'A.O.U. "Federico II" di Napoli
Dott. Antonio Chirianni per "A.O. dei Colli" di Napoli
Dott. Sergio Giglio per l'A.O. "S. G. Moscati" di Avellino
Dott. Angelo Salomone Megna per l'A.O. "Rummo" di Benevento
D.ssa Filomena Simeone per l'A.O. "Sant'Anna e S. Sebastiano" di Caserta
Prof. Nicola Coppola per l'A.O.U. Università della Campania "Luigi Vanvitelli" di Caserta
Dott. Nicola Boffa per l'A.O.U. "S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona" di Salerno

Per la Regione Campania:

Dott. Aurelio Bouchè - Dirigente U.O.D. Monitoraggio e regolamentazione dei L.E.A.
Dott. Ugo Trama - Dirigente U.O.D. Politica del farmaco
D.ssa Elvira Lorenzo - Funzionario U.O.D. Prevenzione a Igiene Sanitaria