

REGIONE LOMBARDIA

DIREZIONE GENERALE WELFARE

**Percorso Preventivo Diagnostico
Terapeutico Assistenziale (P-PDTA)
del paziente affetto da
infezione/malattia HIV/AIDS**

2025

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Sommario

ACRONIMI	4
NORMATIVA E DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	5
INTRODUZIONE	6
IL P-PDTA NELL'ADULTO CON INFEZIONE DA HIV	14
L'HIV/AIDS IN REGIONE LOMBARDIA	15
APPROPRIATEZZA NELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV	17
Infezione acuta/primaria	17
Diagnosi	17
Infezione cronica	17
Diagnosi in persone che assumono profilassi pre-esposizione (PrEP)	18
PRESA IN CARICO DELLA PERSONA CHE VIVE CON HIV ALLA LUCE DELLE RECENTI NORMATIVE DI REGIONE LOMBARDIA	19
Appropriatezza clinica nel follow-up del paziente HIV-positivo	19
Monitoraggio del paziente in terapia long-acting	23
Valutazione e preparazione del paziente	23
LA PRESA IN CARICO DELLA PERSONA ANZIANA CON INFEZIONE DA HIV	24
Valutazione della fragilità	24
Scelta del regime antiretrovirale	24
ALTRI DETERMINANTI DI VULNERABILITÀ	25
LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE	26
Scelta del regime terapeutico per l'inizio della terapia	30
Aderenza alla terapia	31
Ottimizzazione della terapia antiretrovirale	31
Fallimento terapeutico	33
NUOVI ANTIRETROVIRALI PER IL TRATTAMENTO DEGLI ADULTI CON INFEZIONE DA HIV-1 MULTIFARMACO-RESISTENTE (MDR)	34
ANALISI DELLA SPESA SANITARIA PER LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN REGIONE LOMBARDIA	36
QUALITÀ DELLA VITA	40
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL MINORE CON INFEZIONE DA HIV O CON AIDS	41
MONITORAGGIO ED INDICATORI DI RISULTATO	50
APPENDICI	51

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

Appendice 1: L'offerta vaccinale	51
Appendice 2: La profilassi pre esposizione per HIV (PrEP)	53
Appendice 3: Le persone tossicodipendenti che vivono con HIV	58
Appendice 4: Le persone migranti che vivono con HIV	61
Appendice 5: Le persone transgender che vivono con HIV	62
Appendice 6: Le persone che vivono con HIV all'interno degli istituti penitenziari	63
Appendice 7: Le persone con HIV senza fissa dimora.....	64
Appendice 8: La COVID-19 in persone che vivono con HIV	65
Appendice 9: Gravidanza	67
Appendice 10: La prevenzione delle malattie cardiovascolari.....	71
Appendice 11: Gli screening oncologici nelle persone che vivono con HIV	72
Appendice 12: L'approccio alla patologia oncologica nelle persone che vivono con HIV.....	75
CONCLUSIONI.....	77

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

ACRONIMI

HIV: Human Immunodeficiency Virus
AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome
ARV: Antiretroviral
GATH: Gender affirming hormone therapy
P-PDTA: Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale
SSN: Servizio sanitario nazionale
DDD: Defined daily dose
NRTI: Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa
INSTI: Inibitore delle integrasi
MSM: Maschi che fanno sesso con maschi
RCP: Riassunto delle caratteristiche del prodotto
SSR: Sistema sanitario regionale
ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control
ISS: Istituto Superiore di Sanità
AIFA: Agenzia Italiana del farmaco
OsMed: Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali
UO: Unità operativa

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

NORMATIVA E DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

- Legge regionale n° 33 del 30 dicembre 2009 e s.m.i.
- Decreto del Ministero della Salute n° 77 del 23 maggio 2022
- D.g.r. X/6164 del 30/01/2017
- D.g.r. X/6551 del 4/05/2017
- D.g.r. X/6968 del 31/07/2017
- D.g.r. XI/7812 del 31/07/2017
- D.g.r. XII/1872 del 31/01/2024
- D.g.r. XII/2755 del 15/07/2024
- D.g.r. XII/3720 del 30/12/2024
- Delibera consiglio regionale XII/395 del 25/06/2024 "Piano sociosanitario integrato lombardo 2024 – 2028"
- European AIDS Clinical Society guidelines v12.1
- Report Coorte ICONA 2024 – Dati Regione Lombardia
- DHHS Clinical Guidelines HIV 2024

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

INTRODUZIONE

L'infezione da HIV (Human Immunodeficiency Virus) continua a rappresentare una rilevante sfida di sanità pubblica, sia a livello globale che nazionale. Nonostante i significativi progressi nella diagnosi precoce, nelle strategie terapeutiche e nella gestione a lungo termine delle persone con HIV, persistono criticità legate alla prevenzione, al ritardo diagnostico, all'accesso equo alle cure e alla riduzione dello stigma sociale. Il presente **percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA)**, rivisto alla luce dell'aggiornamento della normativa di riferimento, delle linee guida e della letteratura scientifica, si propone di delineare un modello integrato e multidisciplinare per la presa in carico della persona con HIV, ponendo al centro la **continuità assistenziale**, la **personalizzazione** dei percorsi e il coordinamento tra i diversi livelli del sistema sanitario, nel rispetto dell'**equità di accesso** e dell'**appropriatezza clinica**. Il piano si inserisce nella strategia regionale di contrasto alle malattie infettive, in coerenza con le direttive nazionali e internazionali, e promuove l'integrazione tra ospedale e territorio, la multidisciplinarietà e la centralità della persona. Obiettivi fondamentali del piano sono: la riduzione della trasmissione del virus, il miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita delle persone sieropositive, l'ottimizzazione delle risorse disponibili e la promozione di un approccio basato sull'evidenza scientifica e sull'inclusione sociale, con l'obiettivo di contribuire concretamente al raggiungimento degli obiettivi internazionali per la lotta all'HIV/AIDS, come il traguardo 95-95-95 promosso dall'UNAIDS.

Grazie alla terapia antiretrovirale, oggi, si può ottenere un controllo stabile e a lungo termine dell'infezione da HIV. Le figure sottostanti riassumono in modo evidente gli straordinari risultati ottenuti grazie al suo utilizzo.

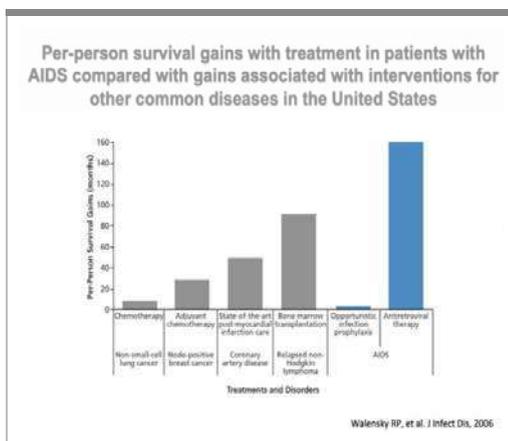


Figura 1: Confronto della sopravvivenza a seguito del trattamento farmacologico con antiretrovirali nei pazienti con HIV/AIDS rispetto ad altre patologie in USA.

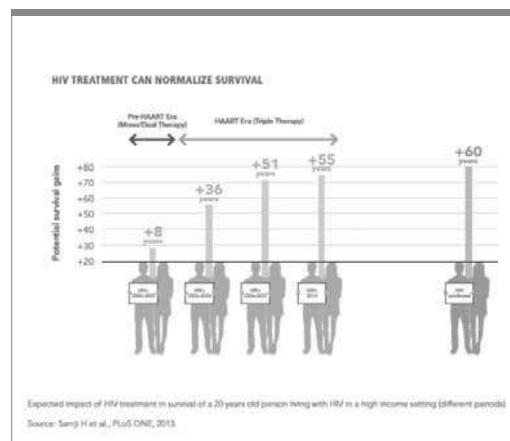


Figura 2: Anni di vita guadagnati con la terapia antiretrovirale.

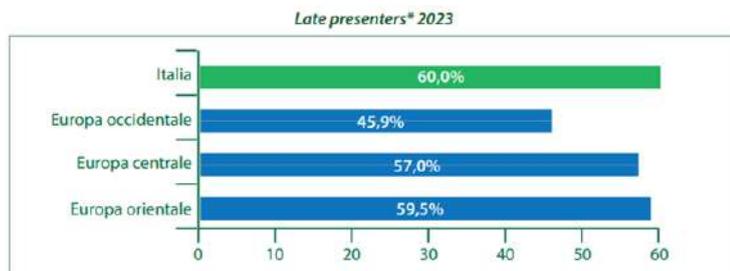
Per continuare a ottenere e mantenere simili risultati è necessario che le persone conoscano il proprio stato di sieropositività il prima possibile e inizino il trattamento indipendentemente dal livello dei CD4. Si ricorda che, ancora oggi, in Italia una quota rilevante di persone che vivono con HIV non è a conoscenza del proprio stato sierologico. Uno studio del 2016 ha stimato che nel 2012 in Italia circa l'11-13% di casi di HIV erano non diagnosticati¹. L'ultimo report dell'ECDC² segnala che il numero di persone non diagnosticate sia in diminuzione ma che ancora almeno 1 persona su 9 non sia a conoscenza del proprio stato di sieropositività all'HIV. Dall'ultimo bollettino epidemiologico dell'ISS³ si evince che la percentuale di late presenters sia ancora molto elevata in Italia e più alta rispetto alla media europea.

¹ Mammine A, Pezzotti P, Regine V, Camoni L, Puro V, Ippolito G, Suligoi B, Girardi E. How many people are living with undiagnosed HIV infection? An estimate for Italy, based on surveillance data. AIDS. 2016 Apr 24;30(7):1131-6. doi: 10.1097/QAD.0000000000001034. PMID: 26807973; PMCID: PMC4819953.

² <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2024-2023-data>

³ <https://www.epicentro.iss.it/aids/pdf/coa-2024.pdf>

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS



(* Late presenters: nuove diagnosi di infezione da HIV con numero di linfociti CD4 <350 cell/μL.

Fonti: Sistema di Sorveglianza HIV nazionale, ECDC/WHO. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2024-2023 data (1)

Figura 3: Late presenters: nuove diagnosi di infezione da HIV con numero di linfociti CD4<350 cell/μL.

Fonte: Sistema di Sorveglianza HIV Nazionale, ECDC/WHO. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2024 – 2023 data.

Questo documento, rivisto alla luce dell'aggiornamento della normativa di riferimento, delle linee guida e della letteratura scientifica, si configura come un insieme di indicazioni operative, organizzative e di trattamento, finalizzate a razionalizzare e rendere più omogenei gli interventi per i pazienti HIV positivi e a coordinarli con le Unità Operative interessate.

La scelta di definire un Percorso Preventivo Diagnostico Terapeutico Assistenziale (P-PDTA) del paziente HIV positivo, scaturisce sia dall'importanza che tale patologia riveste ancora oggi in termini epidemiologici, di salute e di qualità della vita dei pazienti trattati e non, sia dall'impatto economico che la sua diagnosi e cura comportano per il servizio sanitario regionale.

Il rapporto OsMed-AIFA sui consumi farmaceutici del 2023, pubblicato nel settembre 2024, evidenzia come nel 2023 la spesa farmaceutica totale sia stata pari a 36,2 miliardi di euro, (in aumento del 6,1% rispetto al 2022), rappresentando un'importante componente della spesa sanitaria nazionale che incide per l'1,9% sul Prodotto Interno Lordo. Il 68,7% della stessa è rimborsato dal SSN. Complessivamente, nel 2023, la spesa farmaceutica pubblica è risultata di 24,9 miliardi di euro, pari al 19,0% della spesa sanitaria pubblica totale, in aumento del 5,7% rispetto al 2022. La voce che incide maggiormente sull'incremento è la spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, dove insistono maggiormente i nuovi medicinali mai precedentemente commercializzati (peraltro l'Italia è uno dei Paesi europei che rende disponibili ai pazienti il maggior numero di farmaci dopo l'autorizzazione centralizzata europea, con un tasso di disponibilità nel 2023 del 63%). La spesa per i farmaci acquistati dalle strutture pubbliche è stata pari a 16,2 miliardi di euro (275,14 euro pro capite) e ha registrato un incremento dell'8,4% rispetto al 2022, a fronte di un aumento dei consumi (+4,8%; 194,4 DDD/1000 abitanti die) e un aumento del costo medio per DDD del 3,1%. In termini di appropriatezza prescrittiva e d'uso, informazioni utili vengono dai dati di consumo disaggregati per regione, che mostrano differenze che non trovano giustificazione nei dati epidemiologici, che, in più di un caso, evidenziano un uso maggiore in aree dove non risulta una più alta incidenza delle patologie per le quali il farmaco è indicato.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Regione	Spesa convenzionata lorda ¹		Classe A privato		Classe C con ricetta		Auto-medicazione (farmacie pubbliche e private)		Esercizi commerciali		Strutture pubbliche		Totale
	€*	%*	€*	%*	€*	%*	€*	%*	€*	%*	€*	%*	
Piemonte	624	24,3	175	6,8	303	11,8	227	8,8	25	1,0	1.210	47,2	2.564
Valle d'Aosta	17	23,8	9	13,5	8	10,9	8	10,9	1	0,8	28	40,0	70
Lombardia	1.859	32,0	272	4,7	661	11,7	517	8,9	81	1,4	2.403	41,3	5.813
PA Bolzano	57	21,9	12	4,4	26	10,0	30	11,4	0	0,2	136	52,0	262
PA Trento	77	28,2	9	3,4	28	10,4	31	11,4	2	0,7	125	45,8	273
Veneto	652	24,7	126	4,8	289	11,0	253	9,6	23	0,9	1.294	49,1	2.636
Friuli VG	184	25,7	21	3,0	69	9,7	61	8,5	6	0,8	376	52,4	717
Liguria	240	23,4	58	5,7	130	12,8	100	9,7	9	0,9	486	47,5	1.023
Emilia R.	595	23,1	87	3,4	281	10,9	227	8,8	34	1,3	1.358	52,6	2.582
Toscana	520	23,7	100	4,6	278	12,6	205	9,3	30	1,4	1.064	48,4	2.198
Umbria	134	25,0	28	5,2	63	11,8	40	7,4	5	0,9	266	49,6	535
Marche	251	26,9	42	4,5	99	10,6	71	7,6	7	0,7	464	49,7	933
Lazio	1.032	28,6	323	8,9	404	11,2	313	8,7	20	0,6	1.521	42,1	3.613
Abruzzo	239	29,1	28	3,5	76	9,3	59	7,2	7	0,9	410	50,0	820
Molise	52	31,0	5	3,1	16	9,4	10	6,3	1	0,8	83	49,5	167
Campania	1.035	28,9	153	4,3	377	10,5	289	8,1	48	1,3	1.674	46,8	3.576
Puglia	724	30,7	91	3,9	222	9,4	167	7,1	21	0,9	1.131	48,0	2.355
Basilicata	107	31,6	20	5,8	27	7,9	21	6,3	4	1,3	160	47,1	339
Calabria	354	30,2	79	6,7	109	9,3	73	6,3	11	1,0	545	46,5	1.172
Sicilia	831	31,0	192	7,2	247	9,2	169	6,3	15	0,6	1.228	45,8	2.683
Sardegna	289	24,9	192	16,6	105	9,1	69	6,0	16	1,4	486	42,0	1.158
Italia	9.872	27,8	2.021	5,7	3.839	10,8	2.941	8,3	368	1,0	15.447	46,3	35.488
Nord	4.305	27,0	768	4,8	1.816	11,4	1.453	9,1	182	1,1	7.416	46,5	15.940
Centro	1.937	26,6	493	6,8	844	11,6	629	8,6	61	0,8	3.314	45,5	7.278
Sud e Isole	3.630	29,6	760	6,2	1.179	9,6	858	7,0	124	1,0	5.717	46,6	12.270

¹ la spesa si riferisce ai farmaci di classe A-SSN e ai farmaci di classe C rimborsati dal SSN. La spesa dei farmaci di classe C rimborsati è pari a 17 milioni di euro

* milioni di euro

* calcolata sul totale della spesa regionale

Figura 4: Composizione della spesa farmaceutica totale per Regione (anno 2023)

Fonte: Rapporto OsMed 2023 "L'uso dei Farmaci in Italia" (tabella 1.1.2)

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Regione	Spesa SSN (milioni) ^A	Spesa SSN pro capite		DDD/1000 abitanti die		Costo medio DDD	
		€	Δ % 23-22	N.	Δ % 23-22	€	Δ % 23-22
Piemonte	1.187	268,51	9,7	233,4	7,0	3,1	2,2
Valle d'Aosta	27	217,69	15,0	206,5	3,8	2,9	10,5
Lombardia	2.368	240,60	9,7	123,2	3,6	5,3	5,6
PA Bolzano	135	274,16	12,6	221,3	2,2	3,4	9,8
PA Trento	125	234,28	7,9	208,8	2,8	3,1	4,7
Veneto	1.284	263,76	4,9	242,4	6,3	3,0	-1,6
Friuli VG	372	296,21	16,6	216,1	5,2	3,7	10,5
Liguria	482	294,55	9,9	231,0	2,8	3,5	6,6
Emilia R.	1.338	299,18	6,7	320,8	1,3	2,5	5,0
Toscana	1.052	276,88	10,4	222,6	6,2	3,4	3,7
Umbria	262	293,11	5,9	247,5	4,9	3,2	0,6
Marche	459	300,30	4,1	227,1	-2,7	3,6	6,6
Lazio	1.496	264,74	7,7	152,7	5,2	4,7	2,1
Abruzzo	403	310,64	9,9	165,0	2,7	5,1	6,7
Molise	81	267,56	6,3	161,7	4,4	4,5	1,6
Campania	1.652	317,44	9,3	193,3	7,8	4,5	1,1
Puglia	1.109	286,83	4,2	167,4	6,5	4,7	-2,4
Basilicata	156	287,18	6,5	168,9	1,5	4,6	4,6
Calabria	531	293,52	6,5	152,9	-6,7	5,2	13,8
Sicilia	1.196	256,63	11,7	171,7	15,0	4,1	-3,1
Sardegna	478	289,20	9,0	195,1	1,4	4,1	7,2
Italia	16.192	275,14	8,4	194,4	4,8	3,9	3,1
Nord	7.320	264,71	8,7	208,2	4,1	3,5	4,1
Centro	3.268	275,33	7,9	191,8	4,2	3,9	3,3
Sud e isole	5.605	289,93	8,4	176,2	6,6	4,5	1,4

Fonte: elaborazione OsMed su dati NSIS relativi alla Tracciabilità del Farmaco - D.M. 15 luglio 2004
^A spesa per farmaci di ogni fascia di rimborsabilità e comprensiva dei vaccini e al netto dell'ossigeno

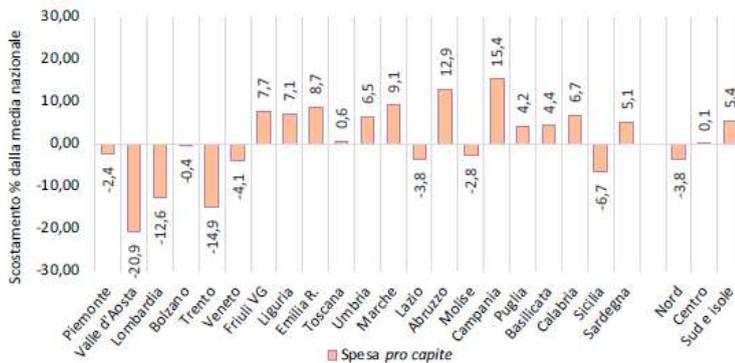


Figura 5: Spesa e consumi per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2023-2022 (popolazione pesata)
 Fonte: Rapporto OsMed 2023 "L'uso dei Farmaci in Italia" (tabella 1.3.1)

Relativamente agli antiretrovirali, lo stesso rapporto mostra come la spesa per questa tipologia di farmaci si sia stabilizzata negli ultimi anni. Nel 2023 la categoria degli antivirali anti-HIV ha registrato una spesa pubblica complessiva pari a 619,2 milioni di euro, stabile (+0,9%) rispetto all'anno precedente. I consumi hanno mostrato un lieve aumento del 2,9%, arrivando a 2,2 DDD/1000 ab die. La spesa pro capite dei farmaci antivirali anti-HIV, pari nel 2023 a 10,52 euro, stabile rispetto all'anno precedente (+0,9%) e rispetto al 2014, ha registrato una riduzione del 3,5% e un tasso di decrescita medio annuo (CAGR) dello 0,4%. Il costo medio per DDD ha mostrato un trend decrescente nel periodo 2018-2020, per poi aumentare nuovamente nel 2021 e nel 2022; nel 2023 il costo medio ha osservato una riduzione del 2,0% per raggiungere i 12,82 euro rispetto a 13,1 euro del 2022.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

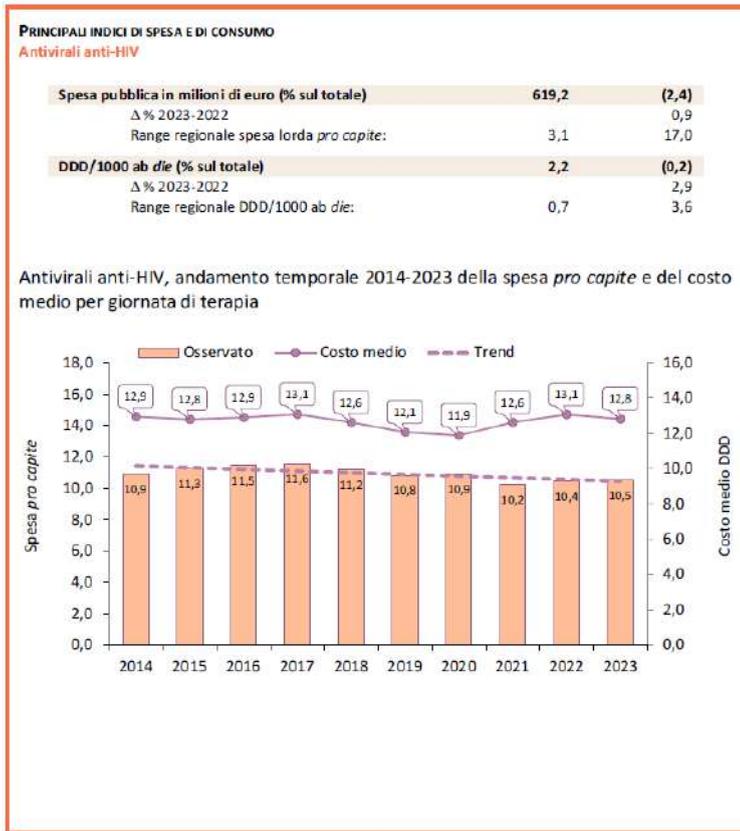


Figura 6: Principali indici di spesa e consumo – Antivirali anti-HIV
 Fonte: Rapporto OsMed 2023 “L’uso dei Farmaci in Italia”

Gli antivirali in regimi coformulati con due inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTI) e un inibitore delle integrasi (INSTI) rappresentano il 31,3% della spesa, in aumento del 2,9% rispetto al 2022 e con un tasso di crescita medio annuo (CAGR) del 53,0% rispetto al 2014 (vedi figure sottostanti).

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 23-22	CAGR % 14-23	DDD/1000 ab die	Δ % 23-22	CAGR % 14-23	Costo medio DDD	Δ % 23-22
Regimi coformulati (2 NRTI + 1 INSTI)	3,32	2,9	53,0	0,4	4,4	57,3	20,21	-1,4
Regimi coformulati (1 NRTI + 1 INSTI)	1,98	20,6	-	0,3	20,6	-	16,60	0,0
Regimi coformulati (2 NRTI + 1NNRTI)	1,37	-15,4	-3,8	0,2	-9,6	-1,2	16,36	-6,4
Inibitori delle integrasi (INSTI)	1,27	3,3	3,2	0,3	2,9	4,8	13,30	0,4
Regimi coformulati (2 NRTI + 1 IP)	0,72	-10,3	-	0,1	-10,3	-	21,85	0,0
Regimi coformulati (1 NNRTI + 1 INSTI)	0,60	4,9	-	0,1	4,9	-	18,30	0,0
Inibitori della trascrittasi inversa (NRTI)	0,53	-12,6	-18,6	0,5	0,4	-6,0	2,65	-12,9
Inibitori delle proteasi (IP)	0,36	-19,7	-18,8	0,1	-18,8	-15,5	8,80	-1,1
Inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI)	0,27	42,6	-7,3	0,1	35,2	-5,7	5,58	5,4
Altri antivirali anti-HIV	0,10	9,0	-9,3	0,0	-0,9	-9,1	41,86	10,0
Antivirali anti-HIV	10,52	0,9	-0,4	2,2	2,9	-0,3	12,82	-1,9
emtricitabina/tenofovir alafenamide/bictegravir	2,68	17,5	-	0,4	17,5	-	19,96	0,0
dolutegravir/lamivudina	1,98	20,6	-	0,3	20,6	-	16,60	0,0
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide	1,02	-22,8	-	0,2	-16,5	-	17,96	-7,5
dolutegravir	0,75	-7,3	55,8	0,1	-7,3	55,9	16,42	0,0
emtricitabina/tenofovir alafenamide/darunavir/cobicistat	0,72	-10,3	-	0,1	-10,3	-	21,85	0,0
dolutegravir/rilpivirina	0,60	4,9	-	0,1	4,9	-	18,30	0,0
dolutegravir/abacavir/lamivudina	0,57	-28,1	-	0,1	-28,1	-	21,48	0,0
emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,32	-22,3	-	0,1	-22,3	-	11,29	0,0
raltegravir	0,31	-23,2	-10,3	0,1	-23,9	-5,9	9,69	1,0
tenofovir disoproxil/lamivudina/doravirina	0,30	32,6	-	0,1	32,3	-	14,41	0,2

Figura 7: Antivirali anti-HIV, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per sottogruppo e per sostanza: confronto 2014-2023
Fonte: Rapporto OsMed 2023 "L'uso dei Farmaci in Italia" (Tabella 3.4.2a)

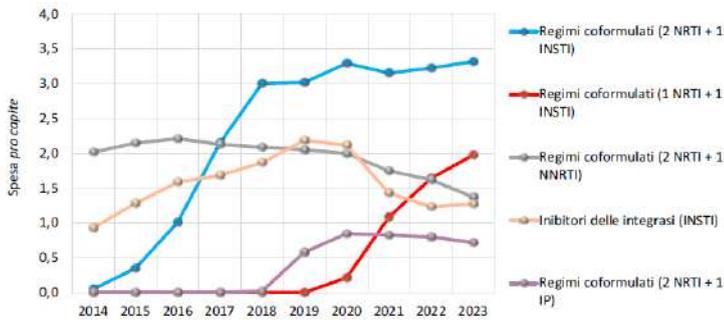


Figura 8: Antivirali anti-HIV, andamento temporale 2014-2023 della spesa pro capite dei sottogruppi a maggior spesa
Fonte: Rapporto OsMed 2023 "L'uso dei Farmaci in Italia" (Figura 3.4.2a)

Ancora oggi circa un terzo dei pazienti con HIV/AIDS in trattamento presente sul territorio italiano viene seguito in Lombardia, con una spesa media pro capite superiore alla media nazionale. La spesa pro capite regionale (figura sottostante), in realtà, presenta un'ampia variabilità nel 2023, con i valori più elevati nelle Regioni del Nord (12,89 euro pro capite) e del Centro (12,05 euro), quasi doppi rispetto a quello delle Regioni del Sud (6,20 euro). Rispetto al 2022 si osserva come nelle Regioni del Nord la spesa risulti stabile (-0,1%), mentre nelle Regioni del Centro e del Sud si registra un incremento sebbene di lieve entità (+1,9% e +2,7% rispettivamente).

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Regione	2022			2023			Δ % 23-22			CAGR % 14-23		
	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD
Piemonte	10,70	2,0	14,33	10,73	2,2	13,56	0,4	6,1	-5,4	0,6	0,6	0,0
Valle d'Aosta	7,72	1,6	13,54	7,98	1,7	12,57	3,3	11,3	-7,2	5,3	5,3	0,0
Lombardia	17,13	3,3	14,33	16,99	3,4	13,85	-0,8	2,6	-3,4	-0,9	-1,3	0,5
PA Bolzano	6,49	1,3	13,78	7,05	1,5	12,65	8,5	18,2	-8,2	-0,2	-0,7	0,4
PA Trento	7,96	1,5	14,13	7,76	1,6	13,43	-2,5	2,6	-5,0	0,3	0,3	0,0
Veneto	9,06	2,0	12,26	9,08	2,1	12,12	0,2	1,3	-1,1	-0,5	-1,2	0,7
Friuli VG	7,67	1,7	12,25	7,92	1,8	12,11	3,2	4,5	-1,2	1,7	1,7	0,0
Uiguria	11,01	1,9	15,70	11,07	2,0	15,09	0,5	4,6	-3,9	-0,1	-0,9	0,8
Emilia R.	13,58	3,6	10,24	13,58	3,6	10,29	0,0	-0,5	0,5	-1,2	0,0	-1,2
Toscana	11,45	2,2	14,58	12,20	2,4	13,91	6,6	11,7	-4,6	0,5	0,6	0,0
Umbria	9,59	1,8	14,40	10,17	2,0	13,94	6,1	9,6	-3,2	0,5	0,2	0,2
Marche	9,59	1,9	13,57	9,63	1,9	13,60	0,5	0,2	0,2	-0,4	-0,4	0,0
Lazio	13,04	2,7	13,07	12,89	2,7	12,96	-1,1	-0,3	-0,9	-1,1	-0,7	-0,4
Abruzzo	6,74	1,4	13,57	6,74	1,4	13,42	0,0	1,2	-1,2	0,9	1,2	-0,3
Molise	2,97	0,7	11,65	3,24	0,8	11,33	8,9	11,9	-2,7	4,0	5,4	-1,4
Campania	5,75	1,3	11,86	6,12	1,4	11,91	6,5	6,1	0,4	0,9	1,5	-0,5
Puglia	6,39	1,5	11,82	6,70	1,6	11,82	4,8	4,8	0,0	-0,1	0,7	-0,8
Basilicata	3,40	0,8	12,30	3,05	0,7	11,88	-10,3	-7,2	-3,4	-0,5	0,1	-0,6
Calabria	3,29	0,8	11,15	3,31	0,8	11,19	0,6	0,3	0,3	0,4	2,1	-1,6
Sicilia	6,35	1,3	12,96	6,42	1,4	12,66	1,0	3,4	-2,3	0,9	1,2	-0,3
Sardegna	9,14	2,1	12,14	9,03	1,9	12,79	-1,3	-6,3	5,3	-2,4	-1,9	-0,5
Italia	10,43	2,2	13,07	10,52	2,2	12,82	0,9	2,9	-1,9	-0,4	-0,3	-0,1
Nord	12,90	2,7	13,15	12,89	2,8	12,81	-0,1	2,5	-2,6	-0,5	-0,6	0,1
Centro	11,82	2,4	13,64	12,05	2,5	13,38	1,9	3,9	-1,9	-0,4	-0,2	-0,2
Sud e Isole	6,04	1,4	12,23	6,20	1,4	12,23	2,7	2,7	0,0	0,2	0,8	-0,6

Figura 9: Antivirali anti-HIV, andamento regionale della spesa pro capite, del consumo (DDD/1000 abitanti die) e del costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2023. Fonte: Rapporto OsMed 2023 "L'uso dei Farmaci in Italia" (Tabella 3.4.2b)

Di fatto, questo P-PDTA rappresenta la naturale continuazione ed evoluzione (soprattutto per quanto riguarda la parte Assistenziale) di un lavoro collettivo avviato nel 2011 (stesura primo PDT per la gestione dei pazienti HIV/AIDS), che ha contribuito all'ottenimento di ottimi risultati in termini di minore spesa e di miglioramento degli outcomes clinici per i pazienti HIV/AIDS seguiti presso le UU.OO. di Malattie Infettive della Regione, fin dall'inizio dell'implementazione del PDT stesso (dati dello studio osservazionale multicentrico di Budget Impact Analysis Impact Assessment del PDT della Regione Lombardia sul trattamento farmacologico dei pazienti HIV, come evidenziato nelle tabelle sottostanti).

Undetectable HIV RNA	Pre-CP (n = 1,284)		Post-CP (n = 1,135)		p-value
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	
Study population	1,043	81.2 (79.0-83.3)	944	83.2 (80.9-85.2)	0.12
First Line	257	79.3 (74.6-83.4)	233	86.9 (82.4-90.5)	0.002
Switch for toxicity/other	636	86.8 (84.1-89.0)	611	85.2 (88.4-87.6)	0.64
Switch for failure	150	66.2 (59.7-71.9)	100	66.7 (58.8-73.7)	0.91

ART cost	Pre-CP (€) Mean±SE Median (IQR)	Post-CP (€) Mean±SE Median (IQR)	p-value	Absolute Value (€) Pre-CP vs Post-CP scenario	% Pre-CP vs Post-CP scenario
Study Population	9,540.24 ± 96.20 9,601.26 (7,948.76-10,039.70)	8,708.26 ± 91.58 9,199.56 (7,629.39-9,877.83)	<0.0001	-631.96	-8.72%
First Line	9,230.49 ± 148.50 9,485.96 (7,948.76-9,885.69)	8,863.48 ± 97.76 9,275.84 (7,948.76-9,694.44)	0.26	-367.01	-3.98%
Switch for toxicity/other	9,223.73 ± 118.77 9,199.56 (7,799.31-10,656.67)	8,309.78 ± 114.08 8,180.69 (6,510.91-9,694.44)	<0.0001	-913.95	-9.91%
Switch for failure	11,004.38 ± 305.14 9,694.44 (8,099.74-12,465.65)	10,335.83 ± 360.93 9,694.44 (8,050.25-12,371.11)	0.36	-668.55	-6.08%

Figura 10: Outcomes clinici (viremia non identificabile) e variazione costo terapia antiretrovirale pro-capite prima e dopo implementazione PDT 2011 Regione Lombardia. Fonte: Croce D, Lazzarin A, Rizzardini G, Gianotti N, Scolari F, Foglia E, et al. (2016) HIV Clinical Pathway: A New Approach to Combine Guidelines and Sustainability of Anti-Retroviral Treatment in Italy. PLoS ONE 11(12): e0168399. doi:10.1371/ journal.pone.0168399

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Il presente P-PDTA, come sopra accennato, viene appunto sviluppato nell’ottica della gestione di una patologia che, oggi, grazie alla terapia antiretrovirale si è cronicizzata.

La presa in carico e il trattamento ottimale dei pazienti affetti da patologie croniche differiscono in modo sostanziale rispetto a quelle dei pazienti acuti, richiedendo, di fatto, un modello organizzativo dedicato. L’aderenza al trattamento e la regolarità di contatto sono solo due degli esempi che caratterizzano la presa in carico di questi pazienti. Per garantire la gestione ottimale del paziente cronico non si deve quindi considerare la sola terapia farmacologica *tout court*, ma anche la dimensione paziente complessiva. Ci si può riferire quindi alla figura seguente, ricavata da un’analisi di KPMG condotta su una decina di importanti centri accreditati alla presa in carico dei pazienti HIV/AIDS a livello mondiale, che identificava le pratiche *evidence based* per la cura del paziente HIV.

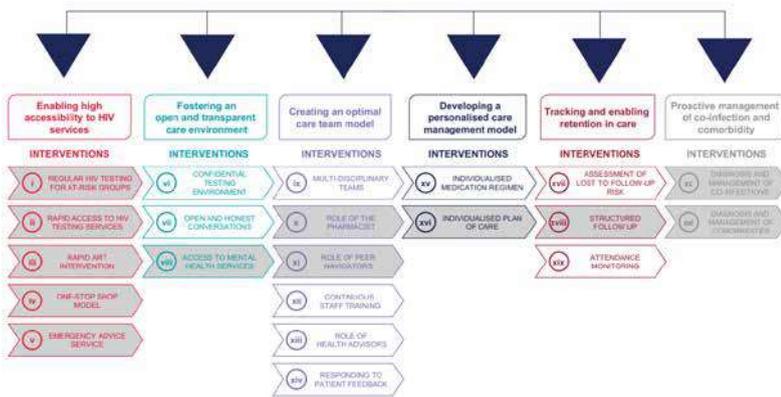


Figura 11: Interventi prioritari evidence based nella gestione del paziente con infezione da HIV.

Fonte: Cox J, Gutner C, Kronfli N, Lawson A, Robbins M, Nientker L, Ostawal A, Barber T, Croce D, Hardy D, Jessen H, Katlama C, Mallolas J, Rizzardini G, Alcorn K, Wohlfeller M, Le Favre E. A need for implementation science to optimise the use of evidence-based interventions in HIV care: A systematic literature review. PLoS One. 2019 Aug 19;14(8):e0220060. doi: 10.1371/journal.pone.0220060. PMID: 31425524; PMCID: PMC6699703.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

IL P-PDTA NELL'ADULTO CON INFEZIONE DA HIV

I percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali sono strumenti di pianificazione e programmazione delle prestazioni e delle attività assistenziali che costituiscono il percorso di cura del paziente. Sono il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse specialità cliniche e professionali, in accordo con quanto stabilito dal DPCM 29/11/2001 sui LEA e DPCM 12 gennaio 2017. I percorsi diagnostico-terapeutici si propongono come strumento operativo del governo clinico, nell'ottica della centralità del paziente e della sua malattia, e sono l'applicazione locale delle linee guida costruite sulla base delle risorse disponibili. Differiscono dai protocolli per la libertà di scelta da parte del medico curante e rappresentano un'indicazione di comportamento da rispettare in un'ottica di appropriatezza clinica (L. 189/12, art. 3 cosiddetto Decreto Balduzzi)⁴.

Il presente documento è stato prodotto e periodicamente aggiornato a partire dal 2011 sulla base delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali di diagnosi e cura della malattia da HIV. Le raccomandazioni riportate di seguito vanno considerate come indicazioni rivolte agli operatori sanitari addetti all'assistenza dei pazienti in Regione Lombardia e ai centri di cura cui essi afferiscono.

Va sottolineato come questo P-PDTA prenda in considerazione esclusivamente l'utilizzo di farmaci già registrati e rimborsabili attraverso il tracciato File F che dovranno essere utilizzati secondo le indicazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o, sotto la diretta responsabilità del medico prescrittore, ai sensi della normativa nazionale vigente (L.648/96, articolo 1, comma 796 lettera z, e s.m.i. In caso di modifiche/aggiornamenti dello stesso RCP e in caso di registrazione/rimborsabilità di nuovi antiretrovirali, l'attuale documento verrà aggiornato in tempi rapidi da parte della Direzione Generale Welfare.

L'uso dei farmaci antiretrovirali non in accordo con quanto previsto dalle indicazioni riportate nella scheda tecnica (utilizzo "off label"), o ai sensi della normativa nazionale vigente (L.648/96, articolo 1, comma 796 lettera z, e s.m.i) non è a carico dei SSR e, quindi, non rendicontabile nel tracciato file F.

Si consiglia che regimi contenenti farmaci con utilizzo non indicato dalla scheda tecnica vengano impiegati all'interno di studi clinici controllati, nel rispetto della vigente normativa che regola la sperimentazione clinica.

Una volta individuati i soggetti con infezione da HIV, gli obiettivi strategici del presente P-PDTA sono:

- Favorire l'ottenimento della migliore risposta immuno-virologica del singolo paziente;
- Ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione (trattamento come prevenzione);
- Standardizzare ed ottimizzare la gestione del paziente, per migliorare l'efficacia della terapia farmacologica attualmente disponibile;
- Validare nella pratica clinica l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti disponibili, sviluppando indicatori di efficacia ed appropriatezza;
- Ottimizzare e coordinare gli interventi di gestione per ottenere un maggior controllo sulle cause di formazione dei costi.

Il presente P-PDTA va quindi inteso come raccomandazione per la corretta applicazione professionale circa la diagnosi, la cura e la presa in carico del paziente HIV, nella costante ricerca dell'appropriatezza clinica e, ove possibile, di una minimizzazione dei costi complessivi della malattia, sempre finalizzata al conseguimento degli obiettivi di salute in questa popolazione.

⁴ Art. 3: Fermo restando il disposto dell'articolo 2236 del codice civile, nell'accertamento della colpa lieve nell'attività dell'esercente le professioni sanitarie il giudice, ai sensi dell'articolo 1176 del codice civile, tiene conto in particolare dell'osservanza, nel caso concreto, delle linee guida e delle buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica nazionale e internazionale

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

L'HIV/AIDS IN REGIONE LOMBARDIA

Nel contesto nazionale, secondo i dati riportati dal recente rapporto del Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (Not. Ist. Superiore di Sanità 2024; Volume 37, numero 11, Novembre 2024), relativi ai casi notificati al 31 dicembre 2023, l'incidenza di nuove diagnosi infezione da HIV in Regione Lombardia è pari a 3,7 casi per 100.000 abitanti (vedi figure sottostanti), con il 36,1% dei casi riportati in maschi che fanno sesso con maschi (MSM).

Da sottolineare come in Lombardia ancora il 44,1% dei nuovi casi di sieropositività siano stati diagnosticati con CD4 inferiori a 200/μL, (62% con CD4 inferiori a 350/μL), sopra la media nazionale (41,4 e 60% rispettivamente). Per i casi conclamati di AIDS la Lombardia risulta ancora tra le regioni a maggior incidenza con 0,99 casi ogni 100.000 residenti.

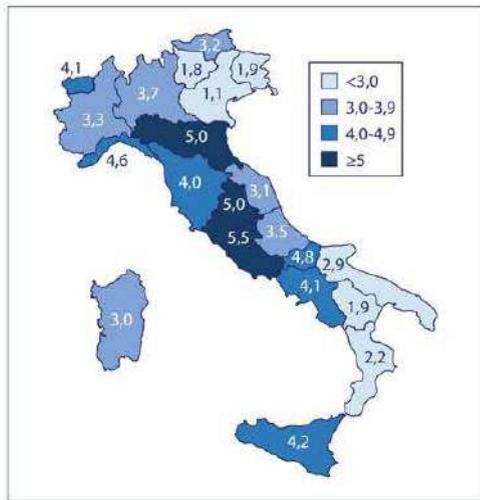


Figura 12: Incidenza diagnosi HIV per 100.000 residenti per regione (2023).
Fonte: Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Volume 37, numero 11, novembre 2024.

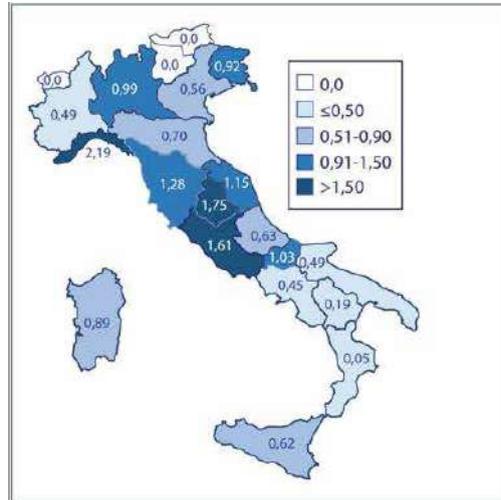


Figura 13: Incidenza di AIDS per 100.000 residenti per regione di residenza (2023).
Fonte: Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Volume 37, numero 11, novembre 2024.

Le figure sottostanti riportano il numero di nuove infezioni da HIV in Regione Lombardia e in Italia; i dati sono stati estratti dal sistema di sorveglianza delle malattie infettive di Regione Lombardia (data estrazione 4 aprile 2025). Si evidenzia che, successivamente alla riduzione dei casi segnalati in seguito alla pandemia da SARS-Cov-2, i dati sono in risalita, sebbene in leggera diminuzione rispetto al dato pre-pandemico (491 casi nel 2023, 460 nel 2024 Vs 565 nel 2019).

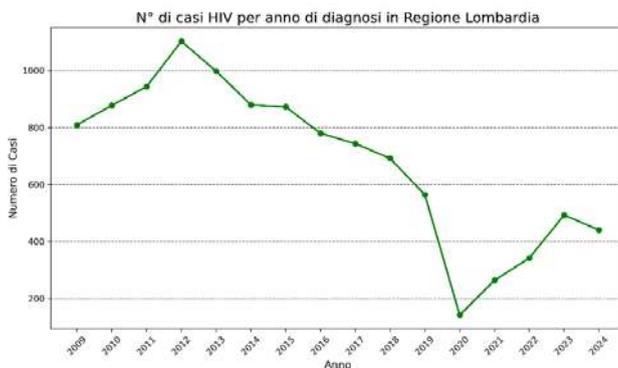


Figura 14: Nuove diagnosi di HIV in RL per anno di diagnosi
Fonte: Sistema di sorveglianza HIV di RL (dati aggiornati a gennaio 2025)

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

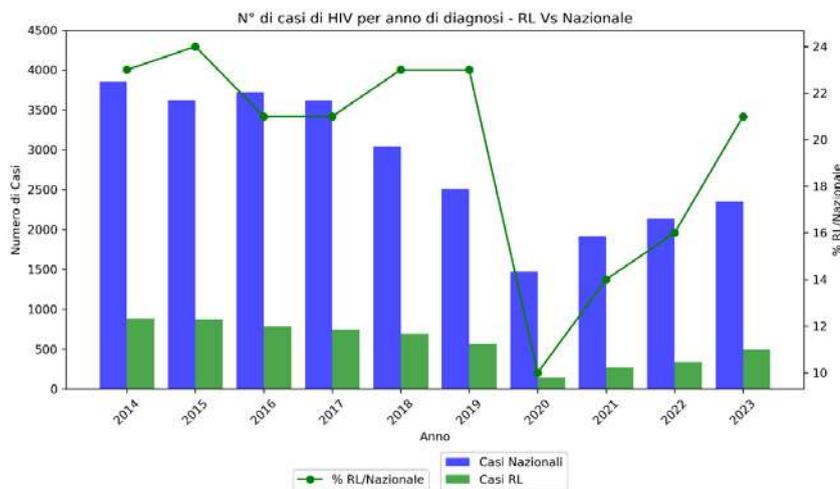


Figura 15: Nuove diagnosi di HIV RL Vs Nazionale

Fonte: Sistema di sorveglianza HIV di RL (dati aggiornati a gennaio 2025) e dati ISS

Anno	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Casi RL	810	878	944	1103	999	880	873	780	745	693	565	142	265	342	491	460
Casi Italia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3853	3623	3726	3619	3038	2510	1470	1914	2140	2349	N/A
% RL/Italia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	23%	24%	21%	21%	23%	23%	10%	14%	16%	21%	N/A

Tabella 1: Confronto casi di HIV in RL Vs Italia

Fonte: Sistema di sorveglianza HIV di RL e dati ISS

Come riportato nel bollettino dell'Istituto Superiore di Sanità, si è osservata una diminuzione del numero di nuove diagnosi di HIV, specialmente tra il 2015 e il 2020, successivamente segue un aumento dopo la pandemia COVID-19 sia nei maschi che nelle femmine, per tutte le modalità di trasmissione e per tutte le fasce d'età. Nel periodo 2020-2023 l'incremento maggiore si è avuto negli ultraquarantenni e nelle persone eterosessuali. L'andamento in declino dopo il 2015 potrebbe essere dovuto all'introduzione della strategia terapeutica "treatment as prevention" con, quindi, diminuzione della carica virale nella popolazione HIV e conseguente minore probabilità di trasmettere il virus. L'andamento in crescita dopo il 2020, invece, potrebbe essere dovuto al recupero di diagnosi nei servizi per l'HIV che, durante la pandemia, sono stati impegnati nell'assistenza alle persone con COVID-19. Questo è confermato anche dal trend in aumento delle diagnosi HIV tardive negli anni più recenti, specie negli eterosessuali in età avanzata.

Per favorire l'emersione di nuove infezioni da HIV, Regione Lombardia attraverso la delibera N° XI / 7812 del 23/01/2023, ha favorito il coinvolgimento degli enti del Terzo Settore considerando il ruolo fondamentale che possono rivestire nell'individuazione di nuove diagnosi di infezione da HIV. Anche il Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e l'AIDS (PNAIDS) prevede un loro coinvolgimento diretto nelle attività di screening.

Questi enti sono in grado di agevolare l'accesso al test HIV raggiungendo le fasce di popolazione più a rischio in ambienti non ospedalieri, mettendo in atto strategie parallele come i CBVCTS (community based voluntary counselling and testing services), intensificando così l'attività di testing per l'HIV. Il personale impiegato da questi enti, supportato da personale sanitario attraverso convenzioni stipulate con strutture del Servizio Sanitario Regionale, è adeguatamente formato per effettuare i test di screening.

Questa attività avviene in sinergia con i Centri IST (Centri per la prevenzione e trattamento delle Infezioni Sessualmente Trasmissibili) per l'esecuzione dei test e l'implementazione del "self-sampling". Un aspetto cruciale e innovativo di questa progettualità è la garanzia del "linkage to care", ovvero la presa in carico degli utenti che risultano positivi ai test. Tutto ciò supporta

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

il raggiungimento degli obiettivi fissati dall'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile, che includono il raggiungimento di zero nuove infezioni da HIV.

APPROPRIATEZZA NELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV

Infezione acuta/primaria

La definizione di infezione primaria da HIV-1 si riferisce al periodo compreso tra l'infezione e la positivizzazione del test anticorpale, cioè la piena sierconversione confermata mediante tecnica *Western Blot*. HIV-1 è evidenziabile nel plasma (antigene p24 e/o HIV-RNA).

La sintomatologia da infezione primaria da HIV (che in alcuni casi può essere asintomatica) è caratterizzata da una durata dei sintomi variabile, ma solitamente compresa tra 1 e 3 settimane. La sindrome clinica da infezione acuta da HIV (*acute retroviral syndrome, ARS*), presente dal 40 al 90% dei casi, è contemporanea all'insorgenza della risposta immunitaria da parte dell'ospite e concomitante alla comparsa di una elevata carica virale a livello plasmatico.

Le caratteristiche più comuni e più importanti includono febbre, rash, malessere, stanchezza, artralgie, faringite, cefalea e linfadenopatia. La sintomatologia descritta è cruciale per la diagnosi di HIV e deve essere nota non solo agli specialisti di Malattie Infettive, ma soprattutto ai medici che intercettano più frequentemente i pazienti affetti da infezione primaria. Da qui, l'importanza di una corretta e costante sensibilizzazione di altri professionisti (medici di base, medici di pronto soccorso, ecc.).

Diagnosi

La comparsa sequenziale di *markers* virali e anticorpali nel sangue, consente di suddividere questa fase della malattia da HIV in 6 stadi (Fiebig EW et al. AIDS 2003) definiti da caratteristici riscontri laboratoristici:

- Stadio I è presente unicamente l'RNA virale;
- Stadio II si positivizza l'antigene p24;
- Stadio III compaiono gli anticorpi IgM anti-HIV (picco di viremia);
- Stadio IV il *Western blot* risulta indeterminato, cioè non raggiunge i criteri necessari per la conferma della diagnosi;
- Stadio V si ha un *Western blot* reattivo, con assenza però della reattività per p31 (*pol*);
- Stadio VI positività p31 al *Western blot*.

La durata dei singoli stadi è variabile, e lo stadio di durata maggiore è lo stadio V (circa 70 giorni). Una diagnosi rapida ed un trattamento tempestivo in tutti i casi sono fondamentali per migliorare l'*outcome* dell'infezione primaria da HIV.

Infezione cronica

In pazienti non trattati, la diagnosi d'infezione cronica da HIV-1 è caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-HIV-1 e, nella maggior parte dei casi, dall'evidenza di replicazione attiva di HIV.

Nel contesto dell'infezione cronica, al fine di ottenere una più precisa datazione dell'infezione da HIV, è possibile eseguire il test di avidità di HIV, che misura l'indice di avidità delle IgG per HIV, e che in tale modo permette di distinguere tra infezione recente (i.e. indice di avidità basso = infezione acquisita nel 6 mesi precedenti all'esame) ed infezione meno recente (i.e. indice di avidità alto = infezione acquisita prima dei 6 mesi precedenti all'esame). Numerosi dati di letteratura hanno avallato utilità del test di avidità soprattutto a scopi epidemiologici, permettendo di meglio stimare gli andamenti temporali e geografici dei dati di incidenza e di prevalenza, fornendo ausilio nelle proiezioni sull'andamento dell'epidemia e sulla razionalizzazione delle risorse e degli interventi di prevenzione (Kothe D et al. AIDS 2003; 33; Suligoi B et al. J Clin Microbiol. 2002; 40; Parekh BS et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2002; 18; Barin F et al. J Clin Microbiol. 2005; 43).

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma è il marcatore surrogato standard e consente di prevedere il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia).

L'obiettivo principale della terapia antiretrovirale di combinazione, in tutti i pazienti, consiste nel ridurre la viremia al di sotto della soglia di rilevabilità (*undetectability*) e mantenerla tale per il maggior tempo possibile.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

Per convenzione, e nonostante la disponibilità di test ad elevata sensibilità, ancor oggi si ritiene che il valore di viremia inferiore a 50 copie/ml possa essere equiparato alla soglia di non rilevabilità, dato il suo peso clinico riconosciuto grazie ai numerosissimi studi che utilizzano tale valore come *outcome* virologico.

Al momento le linee guida suggeriscono di attenersi nei criteri di valutazione del fallimento virologico su una viremia superiore alla soglia di 50 copie/ml, confermata in almeno due determinazioni consecutive.

Per prassi consolidata degli studi più recenti, un valore unico di viremia >1.000 copie/ml è anch'esso considerato indicatore di fallimento virologico: entrambe le suddette definizioni di fallimento, tuttavia, ai fini delle decisioni terapeutiche, dovranno essere considerate nel contesto dei parametri clinici e immunologici (viremia pre-terapia, aderenza, ecc.).

Le linee guida recanti indicazioni *“sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1”* assumono la centralità della continuità di cura⁵ nel trattamento dell'infezione da HIV. In particolare, *“la maggiore sopravvivenza ed il conseguente invecchiamento della popolazione HIV a cui si associa un aumento delle comorbidità ... (omissis)... (implica che) la valutazione clinica debba andare oltre gli aspetti strettamente HIV correlati ed ampliarsi con la gestione di comorbidità (es. cardiovascolare, ossea, renale, metabolica), politerapie, patologie geriatriche, condizioni di disabilità e marginalità sociale).*

In questo contesto un approccio multidisciplinare consente di costruire un percorso di cura nel quale si integrano le competenze dello specialista HIV con quelle degli altri specialisti”, SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), Ministero della Salute (2017, *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1*, pp. 1-148) permettendo la costruzione di un percorso di assistenza condiviso e necessario per garantire una personalizzazione dell'intensità di cura.

Diagnosi in persone che assumono profilassi pre-esposizione (PrEP)

Esistono in letteratura rarissimi casi di persone che hanno contratto l'infezione da HIV in corso di PrEP.

In considerazione dell'azione antivirale dei farmaci usati per la PrEP, essa ha il potenziale di alterare la storia naturale della malattia, inficiando anche l'efficienza degli attuali algoritmi diagnostici. Infatti, diversi studi hanno dimostrato che i pazienti che contraggono l'HIV mentre sono aderenti alla PrEP possono presentare cariche virali di HIV basse o non rilevabili. A sua volta, la soppressione della carica virale potrebbe plausibilmente portare a risultati falsi negativi durante le fasi II e III di Fiebig.

Le linee guida attuali per le persone che assumono PrEP, CDC⁶ e EACS⁷, raccomandano di eseguire il test dell'HIV prima di iniziarla e successivamente ogni 3 mesi, insieme a una valutazione dei segni e sintomi di infezione acuta da HIV. Come già indicato, va ricordato che nel contesto della PrEP esiste la possibilità che il test fornisca dati ambigui e poco chiari. In tal caso, l'utilizzo di HIV RNA è di ausilio nella conferma della diagnosi.

In presenza di test diagnostici ambigui o dubbi, un possibile algoritmo da utilizzare nella gestione di pazienti in PrEP in attesa della conferma dello stato di HIV è presentato nell'appendice 2, dedicata alla PrEP.

La PrEP dovrebbe essere sostituita con una terapia antiretrovirale (ART) a tre farmaci senza interruzione in caso di segni clinici precoci di sierconversione dell'HIV o di un test diagnostico HIV positivo.

⁵ “La continuità di cura (continuum of care) descrive un percorso costituito dalla diagnosi, la presa in carico nel progetto di cura (linkage to care), l'inizio della terapia e l'aderenza ai farmaci (engagement in care), il mantenimento in cura (retention to care)”
⁶ https://www.cdc.gov/hiv/nexus/hcp/prep/index.html#cdc_clinical_guidance_managing_disease-managing-patients-on-prep
⁷ <https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part1/art/eacs-pre-exposure-prophylaxis>

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

PRESA IN CARICO DELLA PERSONA CHE VIVE CON HIV ALLA LUCE DELLE RECENTI NORMATIVE DI REGIONE LOMBARDIA

La Deliberazione n° XII / 3720 del 30/12/2024 di Regione Lombardia con oggetto “Determinazione in ordine agli indirizzi di programmazione del SSR per l’anno 2025” esplicita l’attivazione di un percorso sperimentale di presa in carico territoriale delle persone che vivono con HIV attraverso la messa a punto di progetti pilota nell’ambito delle ASST/IRCCS pubblici con U.O. di Malattie Infettive al fine di valutare l’efficacia della presa in carico dei pazienti con HIV a livello territoriale sia per attività di tipo diagnostico che di somministrazione/consegna della terapia. Ciò rappresenta un’azione strategica per migliorare l’accesso e la continuità delle cure in un contesto sempre più orientato alla medicina territoriale, avvicinando i pazienti al trattamento, riducendo il ricorso a strutture ospedaliere e favorendo un approccio personalizzato. Queste iniziative sono volte a ottimizzare la gestione diagnostica e terapeutica, e a rispondere anche alle esigenze di miglioramento delle politiche sanitarie regionali, allineandosi con i principi del DM 77/2022 Modelli e standard per lo sviluppo dell’Assistenza Territoriale nel Servizio Sanitario Nazionale e rafforzando la presa in carico multidisciplinare.

Appropriatezza clinica nel follow-up del paziente HIV-positivo

La DGR X/4662 sulla presa in carico della cronicità introduce la necessità di definire il percorso assistenziale più idoneo al soggetto affetto da patologia cronica.

Questo tipo di approccio è quanto mai essenziale nel follow-up clinico del paziente HIV-positivo dove, oltre alla valutazione dell’efficacia immunovirologica della terapia antiretrovirale, oggi è obbligatorio prendere in considerazione le diverse co-morbidità che accompagnano in modo specifico la malattia da HIV.

Il follow-up del paziente HIV-positivo deve basarsi su una valutazione clinico-anamnestica, di laboratorio e strumentale che adotti, secondo la logica sottesa dalla DGR citata, un atteggiamento culturale basato sull’appropriatezza degli interventi e sulla valutazione della loro efficacia, che tenga conto del rapporto costo-beneficio degli stessi. La corretta gestione del paziente HIV-positivo è molto complessa in quanto risente di numerose variabili – quali le caratteristiche individuali di ogni singolo paziente (età, sesso, ecc.), lo stadio della malattia, la durata della stessa e la presenza di co-morbidità infettive e non – che ne condizionano l’evoluzione clinica e la prognosi. In questo documento, a scopo esemplificativo, sono state individuate alcune macro-categorie di pazienti (paziente naive, paziente in trattamento con soppressione virologica, paziente con concomitante epatopatia cronica) per le quali sono state disegnate specifiche flow-chart per l’appropriato follow-up clinico.

Tali proposte hanno come riferimento le ultime “Linee Guida Italiane sull’utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1” redatte da SIMIT con il Ministero della Salute.⁸

⁸ https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

CATEGORIA 1: PAZIENTE HIV-POSITIVO NAIVE ASINTOMATICO (NON AIDS)

Esordio		Inizio terapia	4 sett post terapia	Ogni 6 mesi (quando raggiunta soppressione virologica)	Ogni anno	Al bisogno	
Tipologia	Prestazione						
AMBULATORIALE	Visita Infettivologica	x	x	x (poi ogni 2 mesi fino a soppressione viremia)			
	Piano terapeutico		x		x		
	Valutazione aderenza		x	x			
	Valutazione stili di vita	x			x		
	Valutazione tollerabilità terapia		x	x			
	Valutazione co-morbosità	x				x	
	Visite altri Specialisti					x	
LABORATORIO	HIV-RNA plasmatico	x ^A		x (poi ogni 2 mesi fino a soppressione)			
	Linfociti CD4	x ^A			x (l valutazione dopo 3 mesi inizio)		
	Rapporto CD4/CD8	x ^A			x		
	Test resistenza PR e RT	x					
	Test resistenza INI	x					
	Emocromo	x ^A	x	x			
	Creatinina	x ^A	x	x			
	ALT/AST, gGT, Bilirubina tot [*]	x	x	x			
	Esame urine	x	x	x (se tx con TDF)	x		
	HLAB57	x					
	Profilo lipidico (Col T, LDL, HDL, TGL)	x			x (poi una volta l'anno se valori nella norma)	x	
	Glicemia	x	x	x (poi una volta l'anno se valori nella norma)	x		
	CPK	x	x (se INI o statine)	x (se INI o statine)	x		
	Fosforemia	x		x (se tx con TDF)	x		
	Calcemia	x			x		
	25OH Vitamina D	x			x		
	Sierologia HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb) HCV, HAV	x					
	Sierologia Lue	x			x		
	Sierologia Toxo	x			x		
	Sierologia CMV	x			x		
TST o test IGRA (se CD4 > 200)	x						
Screening IST	X				X	Se comportamenti a rischio o in gravidanza	
ESAMI STRUMENTALI VALUTAZIONE CO-MORBOSITÀ	Valutazione Rischio Cardiovascolare usando carte del rischio(> 40 anni)	x			x		
	BMI	x		x			
	Pressione sanguigna	x		x			
	eGFR	x		x			
FRAX (>40 anni)	x				x		

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

	DXA (Uomini > 50 anni, Donne in menopausa, FRAX > 10%)	x					In relazione alla diagnosi
	Rx torace (se pz proveniente da paesi ad alta endemia per TB)	x					
	Spirometria (Se fattori di rischio BPCO)	x				x	
	TC torace a basse radiazioni (> 55 anni e pack/year ³ 30)	x				x	
	Eco addome (se HBV+ e/o HCV+ o transaminasi alterate)		x			x (ogni 6 mesi se cirrosi)	
	Vis ginecologica	x				x	
	PAP test	x				x ^c	
	Anoscopia (MSM)						x

Tabella 2: Percorso cronicità - Livello di complessità 3 (II-III livello secondo DM 77/2022).

* Anche bilirubina frazionata se terapia con Atazanavir;

^c Ogni 1-3 anni in relazione all'età e ai precedenti PAP test;

^a Esami da ripetere se il paziente non inizia la terapia entro 6 mesi la valutazione al baseline.

CATEGORIA 2: PAZIENTE HIV-POSITIVO STABILE IN SOPPRESSIONE VIROLOGICA > 2 ANNI, CD4+ > 500/MMC, NO CO-MORBOSITÀ

	Esordio	Ogni 6 mesi	Ogni anno	Ogni 2 anni	Al bisogno
Tipologia	Prestazione				
	Visita Infettivologica	x	x		
	Piano terapeutico	x		x	
	Valutazione aderenza	x	x		
	Valutazione tollerabilità terapia	x	x		
	Valutazione co-morbosità	x		x	
	Visite altri Specialisti				x
LABORATORIO	HIV-RNA plasmatico	x	x		
	Linfociti CD4	x	x		
	Rapporto CD4/CD8	x		x	
	Emocromo	x	x		
	Creatinina	x	x		
	ALT/AST, gGT, Bil T	x	x		
	Esame urine	x	x (se tx con TDF o ATV/rt)	x	
	Profilo lipidico (Col T, LDL, HDL, TGL)	x		x*	
	Glicemia	x		x	
	CPK (se tx con INI o statine)	x	x	x	
	Fosforemia	x	x (se tx con TDF)	x	
	Calcemia	x		x	
	25OH Vitamina D	x		x	
	Screening IST	x		x	
ESAMI STRUMENTALI	Valutazione del Rischio Cardiovascolare usando carte del rischio.	x		x	
	BMI	x		x	
	Pressione sanguigna	x		x	
	eGFR	x		x	
	FRAX (>40 anni)	x		x	
VALUTAZIONE CO-MORBOSITÀ	DXA (Uomini > 50 anni, Donne in menopausa, FRAX > 10%)	x			In relazione alla diagnosi

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

	Spirometria (Se fattori di rischio BPCO)	x		x		
	TC torace a basse radiazioni (> 55 anni e pack/year ³ 30)	x		x		
	Eco addome (se HBV+ e/o HCV+ o transaminasi alterate)	x		x (ogni 6 mesi se cirrosi)		
	PAP test	x			x°	
	Anoscopia (MSM)					x

Tabella 3: Percorso cronicità – Livello di complessità 3 (II-III livello secondo DM 77/2022)

* Se paziente dislipidemico o in trattamento con statine i controlli possono essere più frequenti;

° Ogni 1-3 anni in relazione all'età e ai precedenti PAP test.

CATEGORIA 3: PAZIENTE HIV-POSITIVO IN SOPPRESSIONE VIROLOGICA > 2 ANNI EPATOPATIA CRONICA COMPENSATA (STADIO F3 E F4, EPATITE C TRATTATA CON SVR)

		Esordio	Ogni 6 mesi	Ogni anno	Ogni 2 anni	Al bisogno
Tipologia	Prestazione					
	AMBULATORIALE					
	Visita Infettivologica	x	x			
	Piano terapeutico	x		x		
	Valutazione aderenza	x	x			
	Valutazione tollerabilità terapia	x	x			
	Valutazione co-morbidità	x		x		
	Visite altri Specialisti					x
	Emocromo	x	x			
	ALT/AST	x	x			
	gammaGT e FA	x	x			
	Creatinina	x	x			
	Bilirubina tot e dir	x	x			
	Sierologia virus epatitici	x				
LABORATORIO*	Profilo lipidico (Col T, LDL, HDL, TGL)	x		x		
	Glicemia	x		x		x
	Proteine totali e protidogramma	x	x			
	INR	x	x			
	Albumina	x	x			
	Sodio, Potassio	x				x (se terapia con diuretici)
	Crioglobuline	x				x
	FIB-4	x				
	Child Turcotte Pugh	x	x (se F4)			
	MELD	x°	x			
ESAMI STRUMENTALI	Ecografia addome	x	x			
	Fibroscan	x			x	
	EGDS [^]	x			Se varici non in profilassi	Se negativo basale ogni 3 anni
	BMI	x				x
VALUTAZIONE CO-MORBOSITÀ						

Tabella 4: Percorso cronicità – Livello di complessità 3 (II-III livello secondo DM 77/2022)

* Per gli esami di laboratorio attinenti al monitoraggio della infezione da HIV riferirsi allo schema descritto nella Categoria 2;

[^]Se Piastrine < 150.000 o Fibroscan superiore a 21 Kpa;

° Inviare paziente per valutazione a Centro Trapianti se MELD 1.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

Monitoraggio del paziente in terapia long-acting

In corso di terapia con i farmaci long-acting è raccomandabile eseguire la determinazione della viremia plasmatica con una maggiore frequenza durante il primo anno di trattamento; successivamente, in caso di HIV-RNA <50 cp/mL, la determinazione della viremia plasmatica potrà seguire la tempistica del follow-up nelle PWH in soppressione virologica.

Valutazione e preparazione del paziente

L'inizio della terapia antiretrovirale con una combinazione di farmaci altamente efficace (cART) è da considerarsi un momento chiave nella gestione dell'infezione da HIV che necessita:

- di alta specializzazione da parte del medico curante;
- di condivisione con il paziente del problema e delle strategie di cura da attuarsi.

In questo senso è necessario:

- condurre con il paziente un colloquio da effettuarsi nel rispetto della normativa sulla privacy;
- garantire il tempo necessario alla comprensione, all'ascolto e alla risposta alle domande dello stesso;
- spiegare in dettaglio i motivi per i quali è opportuno e/o necessario iniziare la cART;
- discutere la tipologia della cART scelta e le motivazioni che hanno portato a tale scelta;
- condividere il percorso diagnostico-terapeutico;
- informare sulle modalità di follow-up.

Nel caso in cui il paziente, per un qualsiasi motivo, non voglia o non si senta pronto ad iniziare il trattamento, è necessario programmare uno stretto counselling nel quale al paziente andrà ricordata l'importanza del trattamento non solo in un'ottica individuale ma anche in termini di sanità pubblica.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

LA PRESA IN CARICO DELLA PERSONA ANZIANA CON INFEZIONE DA HIV

L'efficacia delle terapie antiretrovirali associata al miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita ha fatto sì che la popolazione con HIV di età superiore ai 65 anni sia aumentata esponenzialmente. Nei prossimi anni ci si attende un ulteriore aumento del numero delle persone in età geriatrica HIV positive. Di conseguenza la gestione clinica della persona anziana sarebbe opportuno diventasse parte della pratica clinica. È importante poter offrire alle persone con più di 65 anni una valutazione multidimensionale completa (che includa ad esempio la valutazione delle performance fisiche, cognitive, del tono dell'umore, dello stato nutrizionale, ecc.), a cadenze predefinite (ad esempio annualmente), per poter indirizzare il paziente verso un percorso personalizzato che possa coinvolgere anche altri specialisti nell'ottica di una presa in carico completa. Una prima fase di screening con un approccio multidimensionale dovrebbe essere eseguita anche in ambiente infettivologico; innanzitutto, una valutazione della presenza di multimorbilità, definita come la presenza di 2 o più patologie croniche in aggiunta ad HIV, di sindromi geriatriche quali fragilità, demenza, delirium, cadute, politerapia (definita come l'utilizzo di 5 o più farmaci oltre la terapia antiretrovirale) e fragilità. La presenza stessa di sindromi geriatriche si associa in modo indipendente ad una maggior probabilità di outcomes avversi, tra cui ospedalizzazione, maggiore durata della degenza ospedaliera, ulteriore declino delle funzioni cognitive e morte.

La prevalenza di sindromi geriatriche e multimorbilità aumenta con l'aumentare dell'età del paziente, ma in coloro che vivono con l'HIV è importante anche il numero di anni vissuti con l'infezione; infatti, le persone con una storia di più di vent'anni di infezione hanno una prevalenza di sindromi geriatriche, multimorbilità e politerapia maggiore rispetto a coloro che vivono con l'HIV da meno tempo o alla popolazione generale.

Valutazione della fragilità

La fragilità (frailty) è definita come una sindrome geriatrica, con molteplici cause e determinanti, caratterizzata da una diminuzione della forza, della resistenza e della funzione, e che determina una maggior vulnerabilità dell'individuo a sviluppare eventi clinici avversi tra cui dipendenza e morte. La fragilità dovrebbe essere considerata come un'entità distinta rispetto alla presenza di malattie e disabilità. Questa sindrome geriatrica è più diffusa nelle persone con HIV rispetto ai controlli HIV-negativi e può manifestarsi anche più precocemente. Alle persone anziane con HIV di età pari o superiore a 65 anni dovrebbe essere offerto uno screening per la fragilità utilizzando uno strumento validato. Infatti, l'identificazione precoce e la gestione della fragilità è una priorità poiché è potenzialmente reversibile. Vi sono diversi strumenti validati per eseguire lo screening: si suggerisce di stabilire percorsi con i propri consulenti geriatri per definire lo strumento più idoneo. Una volta eseguito lo screening dei pazienti e stabilito lo stato di robustezza, pre-fragilità o fragilità dei pazienti, è fortemente raccomandato il coinvolgimento di specialisti geriatri che possano eseguire il "comprehensive geriatric assessment" (CGA) attraverso una valutazione multidimensionale e consigliare il miglior percorso clinico e terapeutico soprattutto nelle persone risultate fragili.

Il comprehensive geriatric assessment comprende la valutazione degli stati cognitivo, funzionale, affettivo, nutrizionale, sensoriale e socioeconomico. In assenza del geriatra, è importante impostare percorsi specifici diagnostico/terapeutici con i vari specialisti di competenza (cardiologi, neurologi ecc).

Scelta del regime antiretrovirale

Non esistono specifiche raccomandazioni sulla scelta del regime antiretrovirale più adatto nei soggetti con più di 65 anni. Le persone anziane, infatti, sono poco rappresentate nei trials clinici e pochi studi longitudinali di coorte hanno numerosità sufficienti per poter fornire delle evidenze robuste. In sostanza, nelle persone anziane che vivono con HIV, si applicano gli stessi principi e priorità presenti per la popolazione più giovane ma occorre considerare con maggior attenzione i danni d'organo specifici nel paziente anziano quali, insufficienza renale, osteoporosi, disturbi cognitivi e un elevato profilo di rischio cardiovascolare. Pertanto, potrebbe essere opportuna la scelta di regimi in single tablet regimen e che abbiano un basso profilo di tossicità, di interazioni farmacologiche e buona tollerabilità.

Alla stregua del mantenimento dell'efficacia virologica ed immunologica, acquisisce la medesima importanza la costante rivalutazione della presenza di co-morbilità, di politerapie e di interazioni farmacologiche, tenendo presente non solo il carico della terapia antiretrovirale, ma il carico farmacologico della terapia complessiva. Infine, la terapia antiretrovirale nel paziente anziano va valutata nel contesto della politerapia applicando ad essa i principi del "deprescribing geriatrico" che ha come obiettivo un miglioramento della qualità di vita in un approccio centrato sul paziente.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

ALTRI DETERMINANTI DI VULNERABILITÀ

Oltre l'età avanzata sono numerosi i fattori che possono avere un impatto importante sulla vulnerabilità della persona. Particolare attenzione dovrebbe essere rivolta alle persone che hanno fragilità mentali poiché esse possono presentare maggiore vulnerabilità alle infezioni e non aderenza alla terapia nonché difficoltà nell'accesso ai servizi sanitari cui si aggiungono stigma e discriminazione che possono portare a isolamento sociale e aggravamento delle difficoltà emotive che a loro volta possono compromettere il benessere psicologico e fisico. Inoltre, le persone con fragilità mentali possono trovarsi in situazioni di vulnerabilità sociale ed economica (ad esempio, mancanza di supporto familiare o difficoltà economiche), che le espongono maggiormente a comportamenti rischiosi per la salute sessuale, dunque la loro inclusione in un percorso di cura per l'HIV è fondamentale per garantire che ricevano trattamenti efficaci e un supporto adeguato in ottica non solo di benessere individuale, ma anche di salute pubblica. È una questione di equità, di prevenzione, di gestione integrata e di sostenibilità del sistema sanitario, che contribuisce a un miglioramento complessivo della salute della popolazione. Le appendici 3,4,6 e 7 affrontano nel dettaglio alcuni fattori di vulnerabilità importanti.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

In considerazione dell'indubbio beneficio sulla salute del singolo individuo (il trattamento precoce favorisce un miglior e più rapido recupero immunologico ed una protezione nei confronti del rischio di progressione clinica ad AIDS e dello sviluppo di eventi clinici severi non-AIDS definiti) e del fatto che l'allargamento della popolazione trattata abbia un evidente ruolo nella riduzione della trasmissibilità del virus stesso (*treatment as prevention*), in questo P-PDTA viene confermata l'opportunità di proporre tempestivamente la cART a tutte le persone con infezione da HIV, indipendentemente dal loro quadro immunovirologico.

Da ricordare come, in presenza di particolari infezioni opportunistiche (criptococchi e TB), l'inizio del trattamento debba comunque essere differenziato a seconda delle patologie opportunistiche in atto, al fine di curare nel migliore dei modi HIV e comorbilità e di prevenire l'insorgenza della sindrome da immunoricostruzione. A tal proposito si rimanda ai dati di letteratura e alla lettura delle principali linee guida.

Il test di resistenza genotipica è sempre raccomandato prima di iniziare il trattamento antiretrovirale ed idealmente dovrebbe essere eseguito al momento della diagnosi di infezione da HIV. Il test di resistenza genotipica non deve ritardare l'inizio del trattamento antiretrovirale, che può essere rimodulato all'ottenimento del risultato del test. Se il trattamento antiretrovirale deve essere iniziato prima del risultato del test di resistenza genotipica, si raccomanda un trattamento antiretrovirale ad alta barriera allo sviluppo di resistenze, contenente un inibitore della proteasi potenziato farmacologicamente (bPI) o un inibitore dell'integrasi di seconda generazione (INSTI).

Come sopra accennato, le indicazioni sull'utilizzo degli specifici antiretrovirali riportate nel presente P-PDTA fanno riferimento alle sole molecole che hanno ottenuto la registrazione e la rimborsabilità al momento della pubblicazione dello stesso.

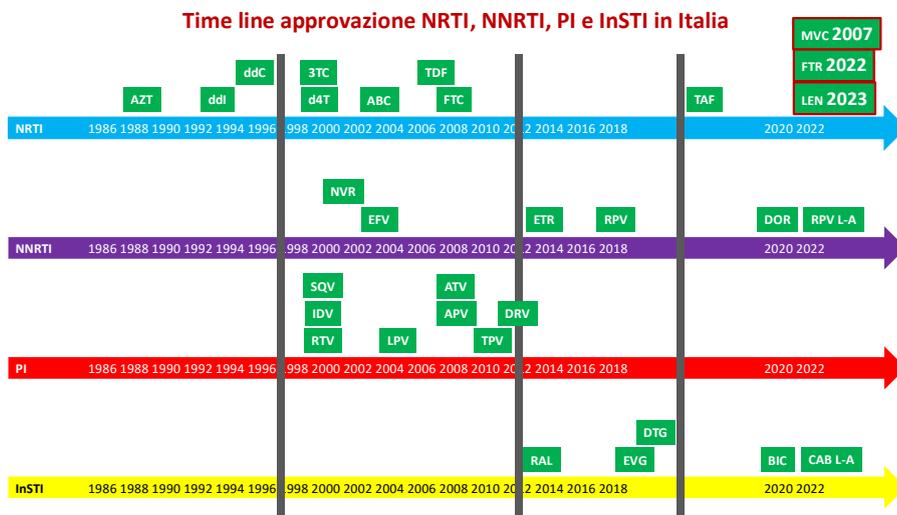


Figura 16: Time line approvazione dei farmaci antiretrovirali

In allegato si riporta l'elenco degli antiretrovirali singoli o in combinazione fissa (FDC) e dei regimi terapeutici attualmente più frequentemente utilizzati e i relativi costi per utilizzo esclusivo degli operatori sanitari e delle amministrazioni ATS e ASST.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

A completamento, si riportano nelle figure sottostanti i regimi maggiormente utilizzati, sia in generale, sia in modo più specifico nei pazienti naive a livello nazionale e i regimi maggiormente utilizzati in generale in Lombardia nel 2022-2024 (fonte ICONA).

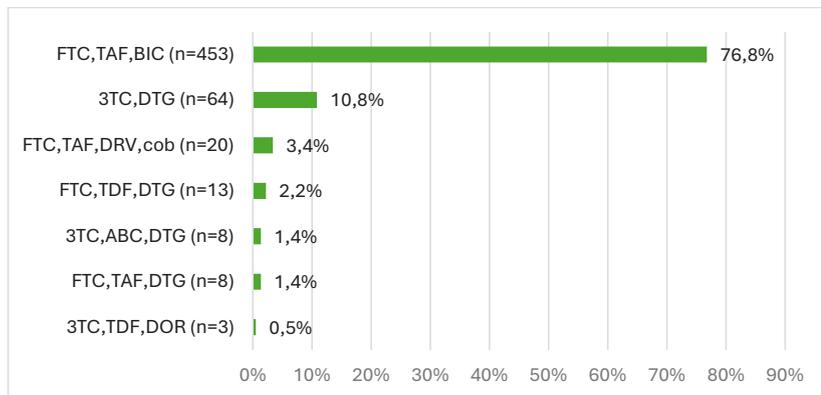


Figura 17: Regimi ART 1-linea iniziati centri Lombardia di Icona 2022-2024 (n=590) Mostrati solamente i regimi con prevalenza >0.5%

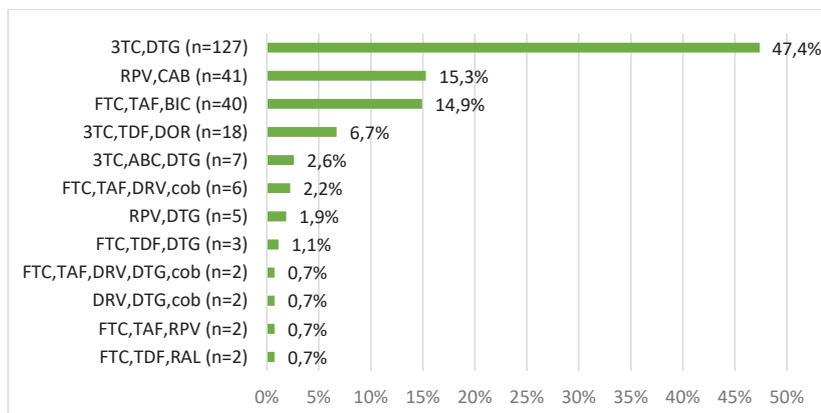


Figura 18: Regimi ART 2-linea iniziati centri Lombardia di Icona 2022-2024(n=268) Mostrati solamente i regimi con prevalenza >0.5%

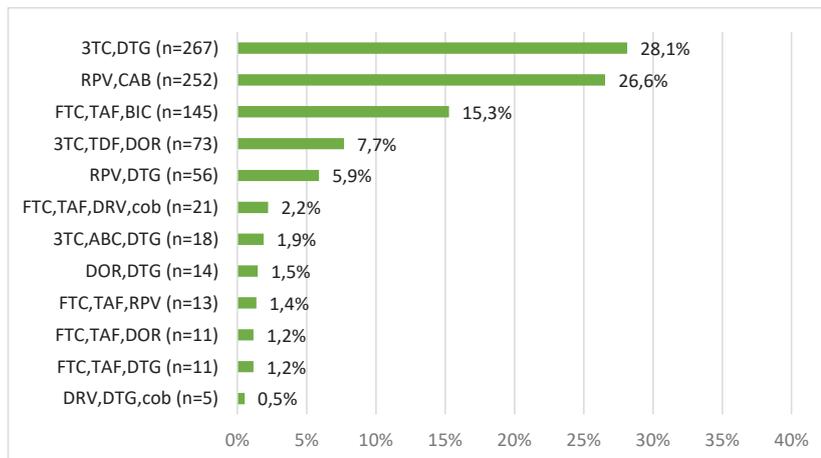


Figura 19: Regimi ART >=3 linea iniziati centri Lombardia di Icona 2022-2024 (n=949) Mostrati solamente i regimi con prevalenza >0.5%

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

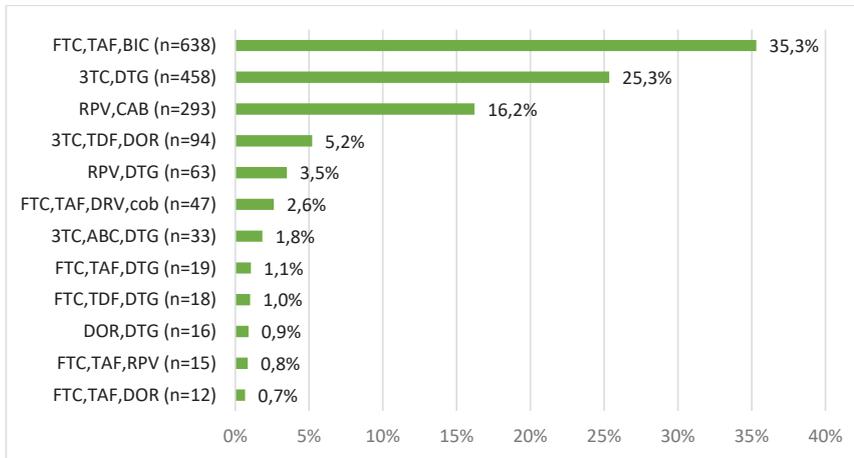


Figura 20: Regimi ART iniziati centri Lombardia di Icona 2022-2024, tutte le linee (n=1807) *Mostrati solamente i regimi con prevalenza >0.5%*

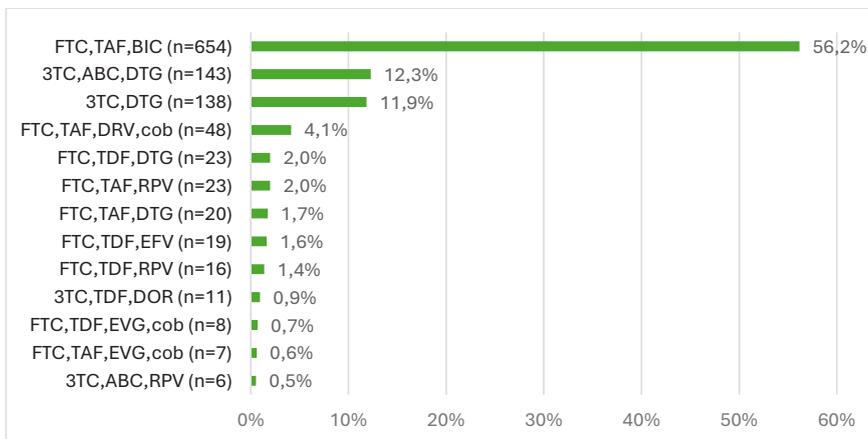


Figura 21: Regimi ART 1-linea centri Lombardia di Icona 2022-2024 (n=1164) *Mostrati solamente i regimi con prevalenza >0.5%*

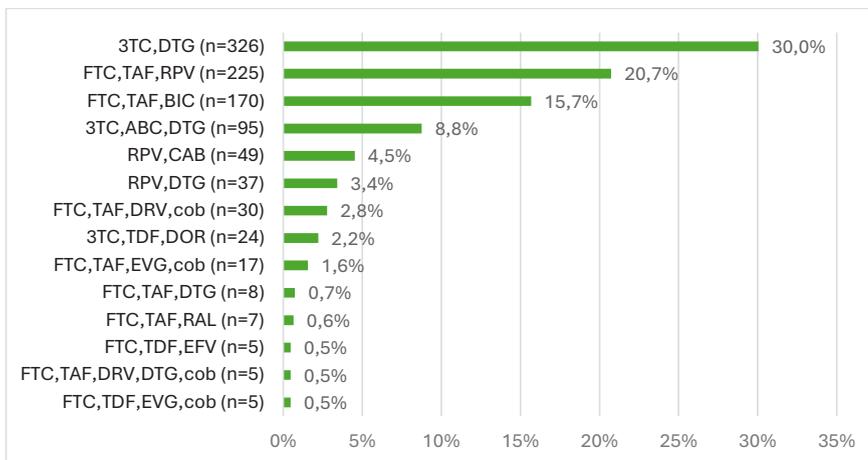


Figura 22: Regimi ART 2-linea Lombardia di Icona 2022-2024 (n=1085). *Mostrati solamente i regimi con prevalenza >0.5%*

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

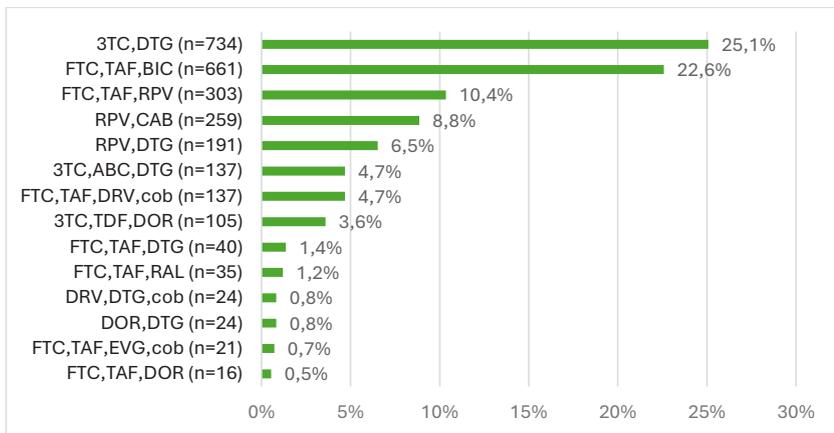


Figura 23: Regimi ART >=3 linea centri Lombardia di Icona 2022-2024(n=2927) Mostrati solamente i regimi con prevalenza >0.5%

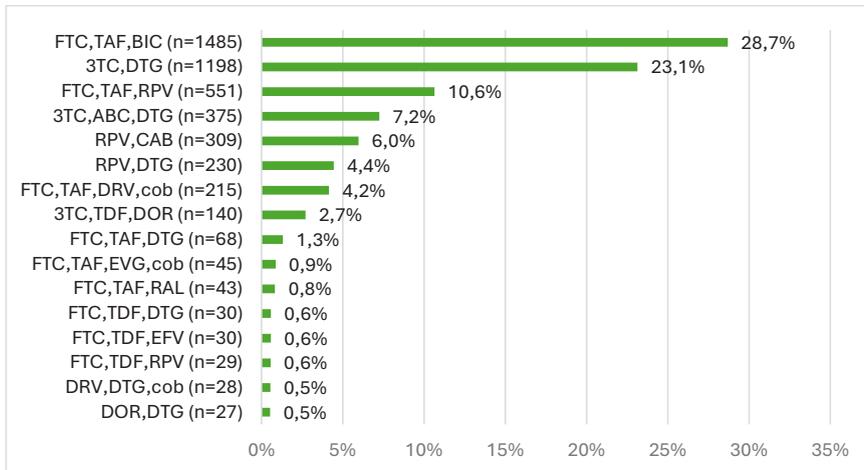


Figura 24: Regimi ART Icona 2022-2024, tutti in Lombardia (n=5176) Mostrati solamente i regimi con prevalenza >0.5%

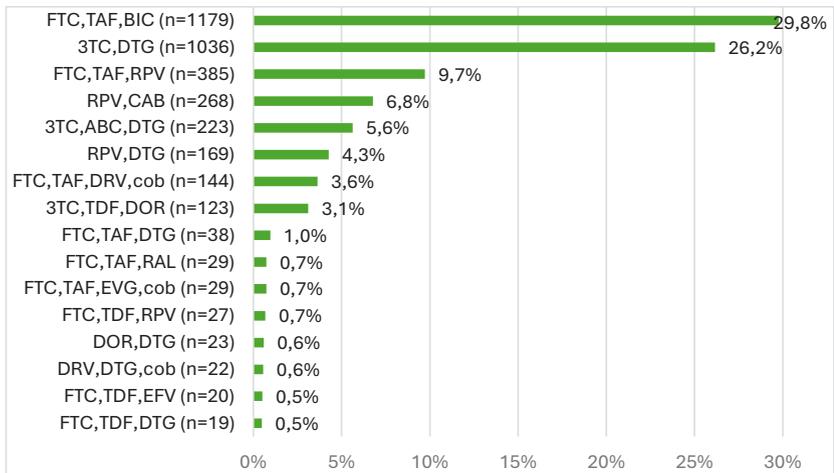


Figura 25: Regimi ART ongoing all'ultimo FU centri Lombardia di Icona 2022-2024, tutte le linee(n=3960) Mostrati solamente i regimi con prevalenza >0.5%

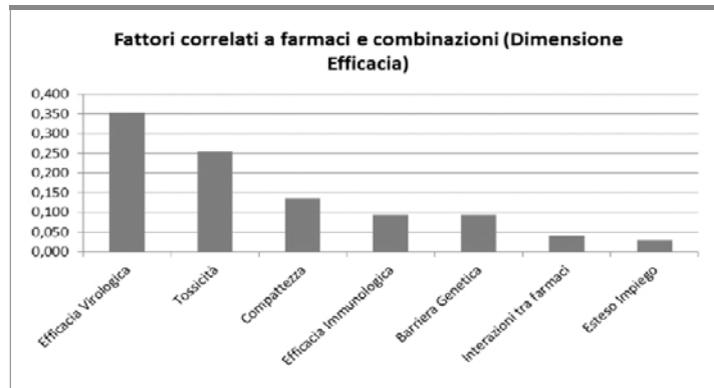
Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Scelta del regime terapeutico per l'inizio della terapia

La scelta dei farmaci con cui iniziare la terapia nel paziente naive deve essere guidata da una valutazione che tenga conto delle peculiarità del paziente (vedi sotto), delle caratteristiche dei farmaci, del costo del singolo farmaco e delle possibili combinazioni.

A tal fine si ricorda che a parità di fattori clinici (per es., valore della carica virale plasmatica, caratteristiche genetiche, ecc.) e non clinici (per es., particolari contesti di popolazione e di condizione) del paziente, le caratteristiche dei farmaci e le combinazioni che devono essere prese in considerazione nella scelta del regime d'esordio hanno un punteggio d'importanza riportato nella figura sottostante.

Figura 26: Rappresentazione grafica del peso attribuito dal panel di esperti alle singole dimensioni Scolari F. Croce D. Sanità Pubblica e Privata, dicembre 2014.



L'obiettivo principale quando si prescrive una terapia antiretrovirale iniziale è quello di garantire un regime efficace, sicuro, ben tollerato, al quale sia semplice aderire, allo scopo di raggiungere in breve tempo una viremia non rilevabile persistente e duratura.

Sulla scorta di quanto sopra riportato, prima dell'inizio vanno considerati con particolare attenzione: viremia basale, nadir dei CD4 e CD4 basali, test di resistenza basale (quando possibile), HLA-B*5701, le potenziali interazioni degli antiretrovirali con altri farmaci assunti dal paziente.

Inoltre, va valutata in modo puntuale la presenza di eventuali co-morbilità (in particolare la co-infezione HBV) e i farmaci eventualmente assunti per il trattamento delle stesse e l'eventuale stato di gravidanza o il desiderio di gravidanza (vedi più avanti). Dove possibile, infine, va rispettata la scelta individuale da parte del paziente.

In base agli studi scientifici pubblicati, alle indicazioni delle linee guida nazionali e internazionali, in considerazione dell'importanza di un'attenta gestione dei costi che possa favorire la continua possibilità di accesso al trattamento a tutti coloro che ne hanno diritto, l'inserimento nei prontuari di molecole innovative, e la possibilità di liberare risorse per il trattamento di altre patologie infettive di pari importanza, il presente P-PDTA suggerisce, in via preferenziale, l'utilizzo nei pazienti naive di uno dei regimi terapeutici indicati nelle tabelle seguenti.

Nell'ottica di un corretto utilizzo delle risorse disponibili, richiamando il concetto di appropriatezza "niente di meno ma neanche niente di più di quanto è necessario per rispondere al bisogno di salute del paziente" è comunque opportuno che la scelta del regime terapeutico da parte del clinico, a parità di condizioni, venga guidata anche da criteri di costo-efficacia, valutando criticamente gli studi presenti in letteratura che analizzano anche questo aspetto.

Sottolineiamo come, sempre nell'ottica del rispetto della libertà prescrittiva del curante, il gruppo di approfondimento tecnico (GAT) regionale, non ha ritenuto opportuno graduare i differenti regimi suggeriti riportati in tabella (Tabella 8), così come avviene nella maggior parte delle linee guida.

Ciononostante, l'indicazione complessiva è, laddove possibile, di iniziare il trattamento con un regime INI-based di seconda generazione, come riportato da gran parte delle Linee guida internazionali (EACS v12.1, IAS-USA 2024, DHHS 2024).

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Regime raccomandato	Limitazioni
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina (STR)	Solo nei casi HLA-B*5701 negativo
Dolutegravir + Tenofovir*/Emtricitabina (FDC)	
Dolutegravir/Lamivudina (STR)	Solo nei casi HbsAg negativo; HIV RNA basale <500.000 copie/mL; non raccomandato dopo fallimento PrEP
Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamide (STR)	
Doravirina/Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato (STR)	

*Tenofovir si intende sia disoproxil fumarato sia alafenamide (tenere conto dei possibili effetti indesiderati legati alla singola molecola in considerazione della tipologia del paziente da trattare)

STR: single table regimen

FDC: fixed dose combination

Tabella 8: Regimi terapeutici suggeriti sulla scorta dei principali studi clinici randomizzati o di bioequivalenza per il trattamento del paziente naïve.

In considerazione della situazione clinica riscontrata, in casi singoli o in situazioni particolari, indipendentemente dall'indicazione sopra riportata è possibile, a giudizio del clinico, l'utilizzo, anche per la prima linea terapeutica, degli altri antiretrovirali disponibili in combinazioni/regimi diversi, in ottemperanza alle linee guida italiane/internazionali e con quanto riportato in letteratura.

Aderenza alla terapia

Per quanto riguarda l'aderenza, la comunicazione medico-paziente è fondamentale nella gestione clinica della persona sieropositiva.

Anche in considerazione dell'impatto favorevole che una buona comunicazione può avere sui risultati clinici del paziente (in particolare l'aderenza alle terapie) e sul suo benessere psico-fisico, è necessario prestare ampia attenzione allo scambio di informazioni ad ogni visita medica e all'aggiornamento costante del personale sanitario in tale ambito.

La complessità dei regimi terapeutici e, in particolare, il numero elevato di compresse da assumere quotidianamente, sono stati in passato motivo di insuccesso terapeutico.

In accordo con quanto riportato in letteratura, ad oggi, è consigliabile privilegiare l'utilizzo di farmaci in combinazioni a dose fissa (FDC-STR nel caso in cui le combinazioni a 2 o 3 farmaci antiretrovirali e/o il farmaco booster siano formulati in un'unica compressa), al fine di favorire l'aderenza ottimale da parte dei pazienti. Analogamente anche i regimi long-acting potrebbero favorire l'aderenza alla terapia.

Ottimizzazione della terapia antiretrovirale

L'ottimizzazione del trattamento antiretrovirale nei pazienti con infezione da HIV/AIDS con viremia soppressa prevede spesso un cambio della terapia antiretrovirale (ART) in corso, definito "switch terapeutico" che avviene appunto nel setting della soppressione virologica. Per "switching terapeutico" si intende ogni modifica del regime atta a migliorare gli esiti clinici correlati al trattamento antiretrovirale, da una parte, e la qualità della vita del paziente, dall'altra, migliorando la tollerabilità e sicurezza a medio-lungo termine della ART, riducendo il numero di compresse/somministrazioni, e/o mitigando le interazioni farmacologiche. (DHHS Guidelines 2024, EACS Guidelines v.12.1 2024). Infatti, per semplificazione di un regime si intende solo la riduzione del carico di pillole e/o della frequenza di somministrazione. (DHHS Guidelines 2024)

Le linee guida della European AIDS Clinical Society (EACS) per la gestione e il trattamento dell'infezione da HIV inoltre hanno recentemente aggiornato l'intervallo raccomandato per il monitoraggio della conta dei linfociti T CD4+ e della carica virale dell'HIV (HIV-RNA). Le linee guida aggiornate ora consentono intervalli tra le visite da 3 a 12 mesi per gli individui sottoposti a terapia antiretrovirale (ART). (EACS Guidelines v.12.1 2024).

I soggetti virologicamente soppressi (HIV-RNA <50 copie/mL da almeno 6-12 mesi) sono candidabili a una ottimizzazione del regime terapeutico a patto che questa preservi la soppressione virologica, senza mettere a rischio le future opzioni terapeutiche. Prima della modifica della terapia, una completa revisione della storia terapeutica del soggetto, ivi comprese l'eventuale presenza di mutazioni di resistenza e le pregresse tossicità/intolleranze, dovrebbe essere condotta. Inoltre, quando si seleziona un nuovo regime, i clinici dovrebbero esaminare attentamente il rischio di nuove interazioni farmacologiche con i farmaci concomitanti. Per garantire il successo a lungo termine, il nuovo regime antiretrovirale dovrebbe garantire un'elevata barriera genetica alla

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

resistenza, un'elevata efficacia sostenuta nel tempo, un ottimale profilo di sicurezza e tollerabilità, la semplicità di assunzione, e assicurare una buona qualità di vita. Nei soggetti con viremia persistentemente non rilevabile (HIV-RNA <50 copie/mL da almeno 6-12 mesi), lo switch terapeutico ad un regime a 2 farmaci può essere perseguibile laddove possa essere garantita una buona aderenza e non siano presenti fallimenti virologici pregressi o resistenze documentate ai farmaci proposti nel regime semplificato.

Vengono sotto riportate le principali indicazioni alla ottimizzazione della terapia come da linee guida DHHS ed EACS (DHHS Guidelines 2024, EACS Guidelines v.12.1 2024):

- Presenza di effetti collaterali;
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*);
- Regime in atto non più raccomandato;
- Terapia in atto che possa aggravare comorbidità presenti;
- Interazioni con altri farmaci;
- Necessità di cura di altre infezioni (TB, HBV, HCV, ecc.);
- Facilitare il miglioramento dell'aderenza alla terapia da parte del paziente;
- Permettere l'uso ottimale della ART durante la gravidanza o in caso di desiderio di gravidanza;
- Rinforzare il regime, aumentando la barriera genetica alla resistenza per prevenire il fallimento virologico (ad esempio nei pazienti con ridotta aderenza);
- Richiesta motivata del paziente.

Il notevole numero di regimi antiretrovirali attualmente disponibili non consente di definire cambiamenti standardizzati finalizzati ad una ottimizzazione della terapia, soprattutto in considerazione delle peculiarità del paziente e della presumibile tossicità a lungo termine.

E' importante sottolineare che nello **studio REPRIEVE** i partecipanti con uso precedente o attuale di abacavir hanno mostrato, rispettivamente, un rischio aumentato del 50% e del 42% di eventi cardiovascolari maggiori, rispetto ai partecipanti senza esposizione a tale farmaco (CJ Fichtenbaum et al. International AIDS Conference, 2024). Inoltre, i partecipanti con infezione da HIV che hanno ricevuto statine hanno avuto un rischio inferiore di un evento cardiovascolare avverso maggiore rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo, nel corso di un follow-up mediano di 5,1 anni. Questo è anche un altro aspetto da considerare prima di procedere con uno switch terapeutico di un regime antiretrovirale. (REPRIEVE study. N Engl J Med. 2023 Aug 24;389(8):687-699)

Per favorire l'aderenza, sono raccomandati gli switch da farmaci non co-formulati a regimi co-formulati (disponibili come single-tablet regimen - STR), oppure il passaggio a regimi che richiedono una sola somministrazione al giorno.

Nella scelta del regime di switch, inoltre, può essere opportuna anche una valutazione dei costi e, in genere, si deve operare una ottimizzazione terapeutica solo in caso di parità o riduzione dei costi del nuovo regime rispetto a quello in corso; salvo situazioni di scelte che si rendono necessarie per grave tossicità in atto o prevedibili con valutazioni di lungo periodo, dato che i farmaci antiretrovirali non sono equivalenti sul piano dell'efficacia e del profilo di sicurezza/tollerabilità.

Possibili regimi di switch intra-classe che comportano anche una riduzione di spesa:

- Passaggio da 2NRTI+INI a:
 - abacavir/lamivudina/dolutegravir (STR) (attualmente considerato alternativo da linee guida DHHS/EACS), oppure
 - bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (STR), oppure
 - dolutegravir/lamivudina (STR).

I cambiamenti all'interno della stessa classe (ad esempio, passare da un INSTI a un altro INSTI) possono essere motivati da eventi avversi o dalla disponibilità di ARV nella stessa classe con un profilo di sicurezza migliore, una frequenza di dosaggio ridotta, una barriera più alta alla resistenza, un minor carico di pillole o che non richiedono il potenziamento farmacocinetico. I cambiamenti all'interno della stessa classe di solito mantengono la soppressione virale, a condizione che non vi sia resistenza verso i farmaci del nuovo regime.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Possibili regimi di switch inter-classe che comportano anche una riduzione di spesa:

- Passaggio da 2NRTI+PI/r a regimi STR contenenti:
 - bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide
 - dolutagravir/abacavir/lamivudina (attualmente considerato alternativo da linee guida DHHS/EACS)
 - dolutagravir/lamivudina
 - dolutagravir/rilpivirina
 - rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamide
 - doravirina/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

I trial clinici prospettici indicano che gli individui con soppressione virologica che stanno ricevendo regimi contenenti un inibitore della proteasi potenziato e 2 NRTI possono essere passati a dolutegravir più TXF/XTC o bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide indipendentemente dalla probabile resistenza precedente agli NRTI, a condizione che non vi sia una storia di resistenza agli INSTI.

Lo switch terapeutico può essere operato anche con regimi a due farmaci PI-based (principalmente con 3TC) – in questo caso le evidenze scientifiche sono deboli - o DTG-based (sia con 3TC che con RPV). Tale switch è stato studiato in ampi trials randomizzati solo con gli Inibitori dell'integrasi (DTG) più rilpivirina (RPV) o lamivudina (3TC) ed ha mostrato alti tassi di mantenimento del successo virologico.

La combinazione basata su DTG + RPV o 3TC è stata testata clinicamente in un numero molto considerevole di PLWH: non solo queste 2 combinazioni hanno dimostrato il mantenimento del successo virologico, ma hanno anche dimostrato un'efficacia paragonabile alla 3DR in termini di target not detected (TND), DNA integrato, parametri infiammatori e ratio CD4:CD8. In considerazione di queste evidenze la combinazione 2DR basata su DTG resta un'opzione praticabile di ottimizzazione terapeutica. In generale, prima di intraprendere lo switch a terapie 2DR è opportuno esaminare accuratamente i test di resistenza genotipica effettuati dalla persona con HIV ed eseguiti sia su RNA ed, eventualmente, su DNA. È necessario ricordare però che alcuni trials, come ART-PRO e LAMRES, hanno evidenziato un'efficacia virologica equivalente della combinazione DTG+3TC in presenza o in assenza della mutazione M184V nella trascrittasi inversa. In particolare, lo studio LAMRES, ha dimostrato l'assenza dell'impatto della mutazione M184V sul fallimento virologico e sui blip virali se la soppressione virologica è >3.5 anni.

Una importante precauzione che riguarda le combinazioni 2DR come, per esempio, DTG/3TC è ricordare che questi regimi non sono raccomandati per le persone con coinfezione da HBV.

Sempre nell'ottica dell'ottimizzazione terapeutica, è possibile considerare la combinazione di rilpivirina *long-acting* (RPV LA) e cabotegravir *long-acting* (CAB LA), entrambi sotto forma di iniezione intramuscolare ogni 2 mesi, che è indicata per il trattamento di mantenimento in adulti con livelli di HIV-RNA < 50 copie/mL con il loro attuale trattamento antiretrovirale ed in assenza di mutazioni di resistenza alle 2 classi di farmaci antiretrovirali che fanno parte di questa combinazione long-acting: gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e gli inibitori dell'integrasi (INSTI). Al momento attuale sono state pubblicate molteplici esperienze di real life, che ne hanno sottolineato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

Fallimento terapeutico

Con i nuovi regimi di terapia antiretrovirale, oggi, assistiamo sempre meno di frequente a insuccessi terapeutici; tuttavia, va ricordato come soprattutto il fallimento virologico possa determinare la progressione della malattia. Prima di modificare la terapia in soggetti che presentano fallimento virologico, in tutti i casi, è opportuno accertarsi se il paziente sia o meno aderente al trattamento in atto, quali possano essere le cause di un'eventuale non aderenza e le potenziali interazioni farmacologiche che possano aver alterato i livelli dell'antiretrovirale in circolo. La scelta del regime di terapia in soggetti che presentano fallimento virologico deve essere guidata dai test di resistenza, deve prendere in considerazione eventuali resistenze archiviate e deve tenere conto dell'eventuale non aderenza al regime precedente. In genere, è opportuno utilizzare almeno due farmaci attivi sulla base del test di resistenza, mantenendo elevata la barriera genetica (il rischio di fallimento in caso di uso di due farmaci a bassa barriera genetica è maggiore). In assenza di almeno due farmaci attivi sarebbe preferibile procrastinare il cambiamento del regime in atto

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

(per es., attendere disponibilità di molecola ad uso compassionevole), a meno che non sussistano condizioni di urgenza, cliniche o immunologiche, che richiedano un'immediata terapia di salvataggio. In tali casi è essenziale utilizzare almeno un farmaco attivo, nel contesto di un'associazione che consideri farmaci ad alta barriera genetica. Nei casi più complicati è possibile avvalersi del cosiddetto "parere esperto". In rari casi può accadere che l'esteso profilo di resistenza (spesso unito ad un'aderenza non adeguata) non permetta di ottenere una soppressione virologica ottimale: in questi casi la cART va proseguita con regimi che prendano in considerazione farmaci che minimizzino la tossicità e favoriscano l'aderenza, allo scopo di ritardare il più possibile la progressione clinica. Anche in questi casi l'uso di farmaci ad alta barriera genetica è alquanto importante, per ridurre l'ulteriore progressione virologica, caratterizzata dalla comparsa di ulteriori mutazioni di resistenza che limitino ancor di più eventuali trattamenti futuri. Regimi terapeutici complessi, che prevedono 3 o più classi di farmaci o regimi non convenzionali, devono essere motivati e necessitano di una stretta osservazione. Maraviroc va somministrato solo a pazienti con fenotipo o genotipo R5 determinato con test sul tropismo. La dose raccomandata di maraviroc è 150 mg (con potente inibitore del CYP3A con o senza un potente induttore del CYP3A), 300 mg (senza potenti inibitori o induttori del CYP3A) o 600 mg due volte al giorno (con potente induttore del CYP3A senza un potente inibitore del CYP3A) in base ad interazioni con terapia antiretrovirale concomitante ed altri medicinali. In questo senso ricordiamo che la dose di maraviroc deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno se somministrato con un regime contenente cobicistat o con un inibitore della proteasi. Al contrario la dose di maraviroc deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando co somministrato con efavirenz in assenza di un potente inibitore del CYP3A4 (l'utilizzo dello stesso in associazione ad efavirenz deve essere riservato a casi con provata necessità clinica, in considerazione del conseguente importante aggravio dei costi). La definizione di fallimento immunologico non è di univoca interpretazione e attiene sia al mancato raggiungimento di un valore soglia di linfociti CD4 (almeno 500 cellule/ μ l dopo 6-12 mesi di ART) o un mancato incremento di almeno 50-100 cellule/ μ l rispetto al valore iniziale in 6 mesi di ART o più genericamente la persistenza di CD4 al di sotto delle 200 cellule/ μ l. In presenza di una duratura risposta virologica (intesa come viremia <50 copie/ml dopo 6-12 mesi di ART) si configura la definizione di 'immunological non responders'. Le strategie terapeutiche nei confronti di tali soggetti sono poco definite in quanto diversi tentativi fatti sia con l'aumento del numero di farmaci antiretrovirali che con l'utilizzo di immunomodulanti o di maraviroc non hanno dato risultati soddisfacenti; l'utilizzo di tali regimi è pertanto sconsigliato al di fuori di protocolli terapeutici. La presenza di un fallimento clinico (inteso come insorgenza di eventi clinici HIV correlati dopo almeno 3 mesi di terapia antiretrovirale) non comporta la necessità di modificare la terapia se il paziente è in soppressione virologica completa e mostra una risposta immunologica adeguata.

Nuovi antiretrovirali per il trattamento degli adulti con infezione da hiv-1 multifarmaco-resistente (MDR)

Fostemsavir, un nuovo inibitore preattacco del virus alla cellula ospite, è stato inserito con Determina AIFA, pubblicata nella GU serie generale n°130 del 06/06/2022 nell'elenco dei farmaci antiretrovirali rimborsabili dal SSN in classe H. "Fostemsavir, in associazione con altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 multiresistente ai farmaci, per i quali non è altrimenti possibile stabilire un regime antivirale soppressivo." La dose raccomandata di fostemsavir è di una compressa da 600 mg, due volte al giorno. In aggiunta, "Fostemsavir" è erogabile a carico del SSN per la popolazione pediatrica di età compresa tra i 14 e 18 anni, come da GU Serie Generale n.109 del 13-05-2025 (ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648). In questa specifica popolazione, l'indicazione è per il trattamento, in associazione ad altri antiretrovirali, di pazienti con infezione HIV e virus multiresistente (MDR) in fallimento virologico (determina 614/2025).

L'agenzia italiana del farmaco, con Determina del 31 luglio 2023 (pubblicata in G.U. n. 193 del 19 agosto 2023) ha inserito lenacapavir tra i farmaci antiretrovirali rimborsabili dal SSN in classe H. Lenacapavir è un inibitore del capsido che, mediante legame diretto a proteine di superficie, agisce interferendo su molteplici fasi del ciclo vitale del virus. Lenacapavir è stato autorizzato come compresse ed in forma iniettabile. Lenacapavir compresse (compressa da 300 mg) è indicato, in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo alternativo, per il carico orale prima dell'iniezione di lenacapavir a rilascio prolungato. Lenacapavir iniettabile per uso sottocutaneo (flaconcino da 1.5 mL, alla concentrazione di 309 mg/mL) è indicato, in associazione con altri antiretrovirali, per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo alternativo. Il dosaggio di lenacapavir è il seguente: il giorno 1 e il giorno 2 di trattamento, la dose raccomandata di lenacapavir è 600 mg (2 cp) al giorno assunti per via orale. Il giorno 8 di trattamento, la dose raccomandata è 300 mg assunti oralmente. Le compresse orali possono essere assunte con o senza cibo. In fase di mantenimento, il giorno 15 di

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-
PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

trattamento, la dose raccomandata di lenacapavir è 927 mg (2 flaconcini) somministrati mediante iniezione sottocutanea. L'iniezione sottocutanea verrà somministrata una volta ogni 6 mesi (26 settimane) dalla data dell'ultima iniezione (+/-2 settimane). In caso di dose dimenticata durante il periodo di mantenimento, se sono trascorse più di 28 settimane dall'ultima iniezione e se è clinicamente appropriato continuare il trattamento con lenacapavir, sarà necessario riprendere il regime a partire dal giorno 1.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

ANALISI DELLA SPESA SANITARIA PER LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN REGIONE LOMBARDIA

In questa sezione viene presentata una sintesi strutturata dei dati relativi alla gestione clinico-economica dei pazienti con infezione da HIV trattati in Regione Lombardia nel periodo 2018–2024 e 2005-2018, condotta dal Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità (CREMS), in collaborazione con ARIA S.p.A., e aggiornata all'anno 2025.

I dati si riferiscono esclusivamente ai pazienti iscritti al servizio sanitario regionale in Lombardia, escludendo quelli afferenti all'ASST SPEDALI CIVILI DI BRESCIA. Inoltre, non sono stati considerati i flussi FF3, ANONIM e CARCER, né inclusi alcuni farmaci non pertinenti con il trattamento attivo dell'infezione da HIV, tra cui il J05AR03 (relativo alla profilassi pre-esposizione, PrEP) e i codici J05AF07 e J05AF05, indicati per il trattamento dell'epatite B.

Nel periodo considerato, si osserva un incremento costante del numero di pazienti in trattamento, passati da circa 24.500 nel 2018 a oltre 26.000 nel 2024 (con esclusione dei circa 4.200 pazienti della provincia di Brescia). Tale crescita riflette sia la stabilità del numero di nuove diagnosi (nel 2023 sono stati notificati 2.349 nuovi casi di HIV in Italia, con un contributo rilevante dalla Lombardia) (ISS, 2024), sia l'efficacia delle terapie antiretrovirali che assicurano una maggiore sopravvivenza e quindi una prolungata permanenza in cura.

Parallelamente, l'analisi della spesa sanitaria dedicata alle terapie verso l'HIV mostra un andamento sostenibile. A livello nazionale, la spesa per terapie antiretrovirali (ART) si è stabilizzata poco sotto i 700 milioni di euro annui a partire dal 2019 (Ministero della Salute, 2021), arrivando a 619,2 milioni di euro nel 2023, nonostante il costante incremento del numero di pazienti in trattamento. Questo andamento suggerisce una progressiva riduzione del costo medio per paziente, frutto di strategie di contenimento, tra cui l'introduzione di farmaci equivalenti, la negoziazione centralizzata dei prezzi e l'adozione di regimi terapeutici più sostenibili economicamente. In Lombardia, il costo medio annuo della sola terapia farmacologica per HIV+ era misurato attorno a 6.947 € nel 2018, mentre lo stesso dato nel 2024 era pari a 6.220 €.

In Italia la spesa dichiarata OSMED-AIFA per farmaci dedicati alla patologia è stata di 619,2 milioni di €, con una distribuzione di DDD pari a 2,2 / 1.000 abitanti/die nel 2023, con un incremento del 3% rispetto al 2022 (OSMED, 2024). Questo dato corrisponde ad una popolazione teorica di 129.778 pazienti in cura, comprensivi di una quota di pazienti che utilizzano i medicinali per la terapia dell'HBV (stima usando la prevalenza di Regione Lombardia = 21.000 circa in Italia), dei pazienti detenuti nelle carceri e degli STP. Inoltre, questo numero, tolti i pazienti HBV, rappresenta il limite inferiore in quanto stimato attraverso una aderenza terapeutica al 100%. I dati recenti di uno studio sull'aderenza (Perrone et al., 2023) mostrano un intervallo tra il 79,9% e l'85,6%, stimando così la popolazione totale italiana pari a 127.077-136.145.

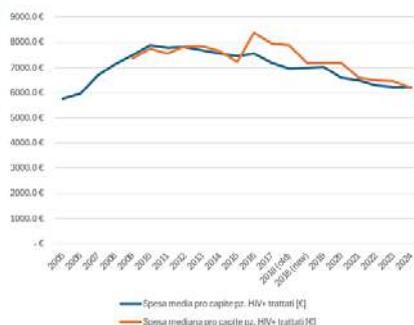
Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Andamento spesa media e mediana dal 2005 al 2024



	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Spesa media pro capite pz. HIV+ trattati [€]	5.747	5.960	6.682	7.113	7.484	7.886	7.782	7.803	7.671	7.565	7.469
Spesa mediana pro capite pz. HIV+ trattati [€]					7.351	7.749	7.556	7.839	7.839	7.638	7.211

	2016	2017	2018 (old)	2018* (new)	2019*	2020*	2021*	2022*	2023*	2024*
Spesa media pro capite pz. HIV+ trattati [€]	7.537	7.179	6.947	6.996	7.028	6.584	6.496	6.294	6.218	6.220
Spesa mediana pro capite pz. HIV+ trattati [€]	8.382	7.965	7.879	7.185	7.189	7.185	6.602	6.477	6.445	6.194



3

Figura 27: Andamento spesa media e mediana dal 2005 al 2024

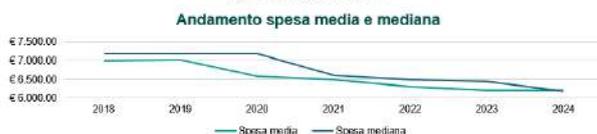
L'analisi dei dati regionali, presentata nelle diapositive tecniche allegate, conferma una dinamica analoga: dopo il picco registrato tra il 2011 e il 2013, con una spesa media pro capite prossima ai 7.900 euro, si osserva una riduzione costante che porta la stima per il 2024 a circa 6.220 euro per paziente. Anche la spesa mediana, inizialmente superiore alla media, si è gradualmente allineata, attestandosi a 6.194 euro. Questo avvicinamento tra media e mediana suggerisce una crescita di uniformità nei regimi terapeutici adottati, segno di un sistema clinico sempre più calibrato sul paziente ed efficiente. Nel periodo 2018–2024, la popolazione in trattamento è cresciuta significativamente, ma la spesa complessiva regionale si è mantenuta stabile, oscillando tra 161 e 171 milioni di euro all'anno.

Andamento spesa annua e totale pazienti trattati HIV+ (solo lombardi) dal 2018 al 2024



	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
N° pz. HIV+ trattati	24.536	25.046	25.574	25.092	25.375	25.926	26.073
Spesa pro capite pz. HIV+ trattati [€]	6.996 (1) 7.185 (2)	7.028 (1) 7.189 (2)	6.584 (1) 7.185 (2)	6.496 (1) 6.602 (2)	6.294 (1) 6.477 (2)	6.218 (1) 6.445 (2)	6.220 (1) 6.194 (2)
Spesa totale pz. HIV+ trattati [€]	171.653.806	176.029.084	168.381.390	163.007.670	159.704.846	161.202.325	162.186.562
Incremento della spesa totale	-	2,55%	-4,34%	-3,19%	-2,03%	0,94%	0,61%

(1) Dato medio, (2) Dato mediano



2

Figura 28: Andamento spesa annua e totale pazienti trattati HIV + (assistiti SSL) dal 2018 al 2024

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Questo valore pro capite, pur significativo, è rimasto tendenzialmente stabile negli ultimi anni grazie a interventi di razionalizzazione della terapia, compensando l'introduzione di nuovi farmaci innovativi. Nel 2024, il numero di pazienti HIV+ in trattamento ha registrato un incremento percentuale netto rispetto al 2018.

Considerando anche le altre componenti dirette dell'assistenza (gli esami strumentali di monitoraggio, le visite ambulatoriali, la gestione delle comorbidità e le ospedalizzazioni), il costo annuo complessivo per paziente HIV+ in trattamento è stato stimato in € 9.762,92 (Croce et al. 2025). Il dato conferma la sostenibilità attuale del sistema, pur evidenziando la necessità di un costante monitoraggio economico, poiché il peso dell'HIV rappresenta comunque una componente rilevante del *budget* sanitario regionale.

Trend demografico e sostenibilità del trattamento dell'HIV in Regione Lombardia

L'andamento demografico dei pazienti con infezione da HIV in trattamento mostra una crescita graduale ma costante nel tempo. Ogni anno, nuovi soggetti si aggiungono alla coorte assistita, sia in conseguenza delle diagnosi di nuove infezioni, sia per l'aumento della sopravvivenza: oggi, infatti, l'aspettativa di vita delle persone con HIV si avvicina sempre più a quella della popolazione generale. In Regione Lombardia, l'incidenza di nuove diagnosi si è attestata negli ultimi anni tra 3,8 e 4,9 casi per 100.000 abitanti (ISS, 2024), il che corrisponde a diverse centinaia di nuovi pazienti da prendere in carico ogni anno. Di conseguenza, tra il 2018 e il 2024 si è verificato un aumento cumulativo del numero di pazienti in trattamento, che ha determinato quella pressione crescente sul Servizio Sanitario regionale tipica delle terapie croniche. Se da un lato i costi del solo trattamento farmacologico sono in diminuzione, non lo sono le altre componenti delle risorse assorbite, ma anche e soprattutto dalla richiesta di maggiore impegno clinico (e.g. incremento delle visite di *follow up* causate dalla crescita della coorte in cura).

La sostenibilità del servizio sanitario è stata resa possibile anche grazie all'adozione di strategie di clinical governance e all'implementazione precoce di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) specifici per l'HIV. Già dal 2011, la Regione ha attivato un PDTA dedicato, con l'obiettivo di garantire omogeneità di trattamento su tutto il territorio, migliorare l'appropriatezza prescrittiva e ottimizzare i costi senza compromettere gli esiti clinici (Ministero della Salute, 2021).

I risultati ottenuti confermano l'efficacia di tale approccio integrato: a fronte di un incremento del 10–15% nel numero di pazienti presi in carico nell'ultimo decennio, la spesa media per paziente si è ridotta di circa l'8–9%, dimostrando che il sistema è riuscito ad assorbire nuova domanda assistenziale senza un aumento proporzionale della spesa totale (Croce et al. 2016).

Tuttavia, la sostenibilità futura del servizio potrebbe essere messa alla prova da molteplici fattori: l'invecchiamento della popolazione HIV+, che comporta un incremento delle comorbidità e della complessità clinica; l'introduzione di nuove terapie ad alto costo; l'eventuale aumento dei casi non diagnosticati, che accedono tardivamente alle cure con un fabbisogno assistenziale più elevato. In questo scenario, sarà cruciale mantenere un'attività di pianificazione attenta e dinamica, con il monitoraggio continuo degli indicatori di spesa e di *outcome*, la revisione periodica dei tetti di spesa farmaceutica e un investimento strutturale nella prevenzione primaria e secondaria. Solo attraverso questa visione integrata sarà possibile garantire nel lungo periodo la sostenibilità economica e clinica del percorso di cura per le persone con HIV.

Ruolo della comunità scientifica e delle scelte prescrittive nell'ottimizzazione dei costi

La comunità scientifica svolge un ruolo centrale nel garantire l'equilibrio tra efficacia terapeutica e sostenibilità economica nel trattamento dell'infezione da HIV. In Regione Lombardia, le decisioni prescrittive sono guidate da un doppio riferimento: da un lato le linee guida, dall'altro le indicazioni regionali contenute nei PDTA, orientate all'appropriatezza e alla razionalizzazione dell'uso delle risorse. L'obiettivo è chiaro: a parità di efficacia, devono essere privilegiati i regimi terapeutici più sicuri, ben tollerati e sostenibili, evitando sia farmaci obsoleti, sia trattamenti eccessivamente onerosi quando esistono valide alternative equivalenti.

In questo contesto, la Regione Lombardia ha introdotto strumenti avanzati di *clinical governance*, tra cui un sistema di *benchmarking* tra centri: ogni struttura ha accesso a dati comparativi relativi ai costi medi per paziente e all'impiego di farmaci ad alto costo, promuovendo una competizione virtuosa nel contenimento della spesa e nella razionalizzazione terapeutica (Croce et al. 2016). Sono stati inoltre forniti orientamenti espliciti per l'uso di alcune molecole nei casi in cui fossero disponibili opzioni meno costose, ma equivalenti per efficacia virologica. Questo approccio ha favorito un miglioramento dell'efficienza senza compromessi sugli *outcome* clinici.

L'efficacia di questo approccio integrato è confermata da una valutazione multicentrica condotta in Lombardia, che ha analizzato l'impatto dell'introduzione del PDTA HIV regionale. Lo studio ha mostrato che, a parità di efficacia clinica, il costo medio annuo per

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

paziente si è ridotto dell'8,6%, con un risparmio ancora più marcato nei pazienti sottoposti a *switch* per tossicità o semplificazione terapeutica (fino a -9,9%). Contestualmente, la quota di pazienti con viremia non rilevabile è passata da 81,2% a 83,2% nel *follow-up* a 12 mesi (Croce et al. 2016). Tali risultati dimostrano che è possibile migliorare la sostenibilità economica del sistema preservando o addirittura potenziando gli esiti clinici, attraverso l'adozione di percorsi strutturati, la scelta di trattamenti costo-efficaci e un monitoraggio attivo dei comportamenti prescrittivi.

Negli ultimi anni, la comunità scientifica ha promosso l'adozione di regimi terapeutici semplificati, come le *dual therapy* nei pazienti stabili e virologicamente soppressi, nonché l'utilizzo di molecole meglio tollerate, contribuendo a una maggiore aderenza e a una riduzione degli effetti collaterali.

Il ruolo dei medici prescrittori è quindi cruciale: selezionare la terapia più adatta al singolo paziente significa anche tenere conto dell'impatto sul servizio sanitario. La formazione continua, la condivisione dei dati di efficacia e costo attraverso organismi regionali (come il GAT HIV), e l'aggiornamento tempestivo delle scelte terapeutiche in caso di disponibilità di farmaci equivalenti a brevetto scaduto, sono tutte azioni fondamentali per garantire l'efficienza del servizio. L'adozione precoce dei generici, infatti, libera risorse economiche reinvestibili in prevenzione e innovazione. In sintesi, la comunità scientifica lombarda contribuisce in modo determinante alla sostenibilità del sistema HIV, mantenendo al contempo *standard* elevati di qualità delle cure.

Conclusioni

L'analisi dei dati relativi al periodo 2018–2024 conferma che la Regione Lombardia ha affrontato con efficacia e visione strategica la gestione dell'HIV come patologia cronica ad alto impatto sanitario ed economico. L'incremento progressivo del numero di pazienti in trattamento è stato assorbito senza compromessi sulla qualità dell'assistenza, grazie a un insieme coordinato di interventi clinici, organizzativi e regolatori. In particolare, l'attuazione del P-PDTA HIV regionale e l'adozione di strumenti di governance clinica e prescrittiva hanno consentito di contenere i costi medi per paziente, migliorando nel contempo gli esiti clinici: oltre l'80–90% dei pazienti mantiene una viremia stabilmente soppressa.

L'introduzione di farmaci equivalenti, l'abbandono progressivo, sebbene parziale, dei regimi terapeutici obsoleti e la diffusione di terapie semplificate ed efficaci hanno contribuito a ottimizzare l'uso delle risorse, senza determinare aumenti di spesa. Questo approccio, fondato su evidenze scientifiche e sostenuto da analisi di *Health Technology Assessment*, ha rafforzato la sostenibilità del sistema anche nel medio-lungo termine.

Questo paragrafo si propone come strumento di supporto alla programmazione regionale, offrendo evidenze e indicazioni operative per garantire, nel tempo, un equilibrio sostenibile tra innovazione terapeutica e razionalizzazione della spesa. I risultati finora ottenuti, la Regione Lombardia ha l'opportunità di consolidare il proprio ruolo guida, continuando a garantire alle persone con HIV cure di eccellenza, in un quadro di rigore gestionale, equità di accesso e responsabilità pubblica.

Fonti

- AIFA - Rapporto OsMed 2023 "L'uso dei Farmaci in Italia", 2024 <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2023>
- Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità (CREMS), ARIA S.p.A *Elaborazione dati su spesa e numerosità dei pazienti HIV+ in Lombardia, 2025.*
- Croce D., Lazzarin A., Rizzardini G., et al. *HIV Clinical Pathway: A New Approach to Combine Guidelines and Sustainability of Anti-Retroviral Treatment in Italy.* PLOS ONE. 2016;11(12):e0168399. doi:10.1371/journal.pone.0168399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193418>
- Epicentro – Istituto Superiore di Sanità. *Epidemiologia HIV/AIDS in Italia – Aggiornamento 2024.* <https://www.epicentro.iss.it/aids/epidemiologia-italia>
- Ministero della Salute. *Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le persone con infezione da HIV.* Versione definitiva 2021.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

- Perrone, V.; Dovizio, M.; Sangiorgi, D.; Andretta, M.; Bartolini, F.; Cavaliere, A.; Ciaccia, A.; Chinellato, A.; Costantini, A.; Dell'Orco, S.; et al. Healthcare Resource Consumption and Related Costs in Patients on Antiretroviral Therapies: Findings from Real-World Data in Italy. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 3789.

QUALITÀ DELLA VITA

La qualità della vita correlata alla salute (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) è un aspetto oggi imprescindibile nella pratica clinica. Il miglioramento o il mantenimento di un adeguato benessere psico-fisico, cioè della migliore HRQoL possibile, rientra tra gli obiettivi primari della cART. Nei centri clinici se ne raccomanda il monitoraggio costante, in genere, con la stessa attenzione dei controlli clinici standard di routine. In letteratura si possono individuare tre principali termini con cui si prende in considerazione la qualità con cui il paziente apprezza la cura (e lo stato di salute): *Quality of Life, Health Status* e *Health Related Quality of Life*.

Per tutti questi termini si trovano più definizioni, che mutuano, in particolare nelle malattie croniche, il concetto che lo stato di salute definito nel 1948 dall'OMS si è modificato nelle popolazioni con ampie fasce di anziani e dipende dagli impedimenti che la patologia e la sua cura provocano sullo stato di benessere fisico, sociale e psichico. Questo concetto si può trovare nella definizione "how well a person functions in their life and his or her perceived wellbeing in physical, mental, and social domains of health" (Hays RD, Reeve BB. *Measurement and modeling of health-related quality of life*. In: Killewo J, Heggenhougen HK, Quah SR, editors. *Epidemiology and demography in public health*. San Diego: Academic Press; 2010. p. 195-205).

Il monitoraggio della HRQoL può essere fatto attraverso le due scale di misura principali, SF-36 e EQ-5D e si suggerisce di adottarli per un panel stabile della coorte di pazienti in carico, al fine di monitorarlo nel tempo con particolare riferimento alle terapie farmacologiche in uso.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL MINORE CON INFEZIONE DA HIV O CON AIDS

Scopo di questa sezione è quello di evidenziare la peculiarità nel trattamento del minore (bambino/a e adolescente) con infezione da HIV, in considerazione dell'età degli individui ai quali vengono somministrati farmaci potenzialmente tossici per le persone in crescita, i cui effetti collaterali e posologia è spesso estrapolata dalle indicazioni per l'adulto e per i quali mancano le formulazioni adeguate.

Nel paziente in età pediatrica, la progressione più rapida dell'infezione e la scarsa predittività del rischio di quest'ultima fornita dai parametri di laboratorio, giustificano un inizio repentino della terapia.

Quando iniziare la terapia antiretrovirale

Le linee guida DHHS, WHO, EACS, consigliano di iniziare la ART a tutti i bambini e adolescenti infetti a prescindere dallo stadio clinico e dal numero di T CD4+.

Nei bambini di età <1 anno, il beneficio di un inizio precoce è stato chiaramente dimostrato in letteratura, in particolare un inizio della terapia antiretrovirale all'età <6 mesi comporta un controllo virale più sostenuto dopo aver raggiunto la soppressione rispetto ai bambini che hanno iniziato la terapia di età compresa tra 6 e 24 mesi.

Per un inizio precoce della ART si sottolinea la necessità di una diagnosi urgente per i bambini nati da donne che vivono con HIV; in caso di positività evidenziata in età adolescenziale, è particolarmente importante un rapido inizio della ART anche per evitare la trasmissione dell'infezione.

Come iniziare la terapia antiretrovirale nel bambino

Il problema della terapia antiretrovirale in età pediatrica è legato a vari fattori tra i quali la relativa carenza di formulazioni pediatriche e di studi di farmacocinetica; ciò comporta che spesso si faccia ricorso a terapie *off-label* in particolare nei pazienti in fallimento terapeutico. Nei casi in cui si 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 all'art. 3 del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23 convertito con modificazioni dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, a cui si rimanda, prevedendo l'assunzione di responsabilità all'impiego di un medicinale *off-label* da parte del medico prescrittore.

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

Compito del pediatra, prima di iniziare una terapia ART, è informare adeguatamente la famiglia e, quando possibile, il paziente, per aumentare al massimo l'aderenza e prevenire eventuali fallimenti terapeutici e compromissione di opzioni terapeutiche alternative.

Alcune indicazioni per l'inizio della ART nel paziente pediatrico:

- Si raccomanda di iniziare la terapia antiretrovirale utilizzando regimi farmacologici contenenti, per il momento, 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. Per tale motivo si consiglia, ove possibile, utilizzare in combinazione con il backbone, un terzo farmaco ad alta barriera genetica.
- La scelta della ART deve essere guidata dall'esecuzione del test di resistenza in tutti i soggetti naive: nel caso di infezione verticale, esiste infatti la possibilità di acquisire resistenze materne, e di svilupparne altre durante la profilassi.
- Tutti i regimi ART di prima linea e la maggior parte dei regimi di seconda linea attualmente includono 2 inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) insieme a un farmaco di una classe diversa (3° agente). Qualora venga iniziata la ART in neonati < 4 settimane di vita, valutare se la madre è stata trattata con NVP in gravidanza e considerare la possibile trasmissione di resistenza: in tal caso è preferibile scegliere un altro 3° farmaco (RAL o LPV/r).
- Un inizio della ART con 2 farmaci (dual therapy) non è attualmente indicata nelle linee guida internazionali per la popolazione pediatrica, ma una dual therapy costituita da DTG+3TC in adolescenti di età > 12 anni e di peso > 40 kg con HIV-RNA < 500.000 copie/ml, senza documentata resistenza ad INSTI e a 3TC, può essere presa in considerazione. RAL è un INSTI a bassa barriera genetica; per cui se il neonato è trattato con RAL e DTG non è disponibile, è preferibile fare lo switch a LPV/r dopo la seconda settimana di vita in modo da evitare l'insorgenza di resistenze agli INSTI.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

- Cabotegravir 600/ rilpivirina 900 mg long-acting ha ottenuto l'approvazione EMA il 15.01.25 per gli adolescenti di almeno 12 anni e 35 kg di peso, virologicamente soppressi, sebbene la ART long acting non ha ancora ricevuto l'approvazione AIFA può essere presa in considerazione come opzione negli adolescenti secondo necessità.

Scelta dei farmaci per l'inizio della terapia (da Linee guida EACS 2024).

Terapia antiretrovirale di 1° e 2° linea nel bambino/adolescente con infezione da HIV				
età	Backbone		3° farmaco	
	1 linea	2 linea	1 linea	2 linea
0-4 settimane	ZDV+3TC ABC+ 3TC		LPV/r NVP	RAL
4 settimane-3 anni	ABC+ 3TC TAF+ XTC	ZDV+3TC TDF+3TC	BIC DTG	LPV/r NVP RAL
3-6 anni	ABC+ 3TC TAF+ XTC	TDF+XTC ZDV+XTC	BIC DTG	DRV/r EFV LPV/r NVP RAL
6-12 anni	ABC+ 3TC TAF+ XTC	TDF+XTC	BIC DTG	DRV/r EFV EVG/c RAL
12 anni	ABC+ 3TC TAF+ XTC	TDF+XTC	BIC DTG	DRV/c DOR EFV RAL RVP

Tabella 9 Terapia antiretrovirale di 1° e 2° linea nel bambino/adolescente con infezione da HIV

- DTG/ABC/3TC ci sarà a breve la formulazione 5 mg/60 mg/30 mg compresse dispersibili per bambini di età > 3 mesi, tra i 14kg e i 25 kg.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Nelle tabelle 10 e 11 sono riportati i dosaggi per l'epoca neonatale, pediatrica e adolescenziale.

PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	POSODOLOGIA SUGGERITA DA DHHS	POSODOLOGIA SUGGERITA DA PENTA
Lamivudina (3TC)	NRTI	< 30 giorni: 2 mg/Kg BID >30 giorni : 4 mg/kg BID	2 mg/Kg BID
Zidovudina (AZT)	NRTI	Prematuri - Endovena: ≥ 30 SG: 1,5 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2,3 mg/Kg BID < 30 SG: 1,5 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2,3 mg/Kg BID - Orale: ≥ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 3 mg/Kg BID ≤ 30 SG: 2 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 3 mg/Kg BID Neonato a termine Endovena: 3 mg/Kg BID Orale: 2 mg/Kg QID o 4 mg/kg BID	Orale: - Neonato a termine: 4 mg/Kg/dose BID - 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 Endovena: - Neonato a termine: 1,5 mg/Kg/dose QID - Neonato pretermine: 1,5 mg/Kg/dose BID
Nevirapina (NVP)	NNRTI	Proflassi <small>NEOCHORTIN, NEOFACTO, DEXI</small> Neonato: 6 mg/kg/dose qod (PN < 2 kg) 12 mg/Kg/dose qod (PN > 2kg) Tenapa 34-37 SG: 4 mg/kg/dose BID; > 37 SG 6 mg/kg/dose BID Età 1-4 settimane 6 mg/kg/dose BID	< 14 gg: 6 mg/kg/dose BID ≥ 14 giorni 150-200 mg/m ² OD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m ² BID (dose massima/die=400 mg)
Raltegravir (RAL)	INSTI	->37 SG e > 2 kg alla nascita Età 0-7 gg 1,5 mg/kg/dose qg 7-28 gg 3 mg/kg/dose BID 4-6 sett 6 mg/kg/dose BID	
Logivavir (LPV/r)	IP	Età ≥ 14 giorni 42 settimane-6mesi	Soluzione orale : ≥14 giorni 16/4mg/kg o 30075 mg/m ² BID

Tabella 10: Farmaci antiretrovirali approvati per la terapia in epoca neonatale.

Agente	Dosaggio raccomandato	Formulazione
Abacavir (ABC) Approvazione EMA/FDA: ≥3 mesi	Eseguire test HLA-B*5701 prima di utilizzare il farmaco; non somministrare ABC se HLA-B*5701 positivo (grave reazione di ipersensibilità). ≥3 mesi: 8mg/kg BD o 16mg/kg QD ≥12 anni: 300mg BD o 600mg QD (dose massima: 600mg die).	Compresse: 300mg Soluzione orale: 20mg/ml
Emtricitabina (FTC) Approvazione EMA/FDA ≥4 mesi (EMA) ≥0 mesi (FDA)	Soluzione orale: (≥4mesi): 6mg/kg QD (dose massima 240mg QD) Capsule: (≥33 kg): 200mg QD	Capsule: 200mg Soluzione orale 10mg/ml
Lamivudina (3TC) Approvazione ≥3 mesi (EMA) ≥0 mesi (FDA)	Soluzione orale: ≥0 -3 mesi 3 mg/kg BID ≥3 mesi : 4 mg/kg BID or 8mg/kg QD ≥12 anni: 150mg BID or 300mg QD (dose massima 300mg die)	Compresse: 150mg, 300mg Soluzione orale: 10mg/ml

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Approvazione EMA/FDA ≥2 anni (FDA) ≥6 anni (EMA)	Le dosi sono calcolate su tenofovir disoproxil fumarate (TDF) Granulato (1 cucchiaino = 40mg): (≥2 anni) 8mg/kg QD Comprese (150, 200, 250, 300mg): (≥2 anni) (17-22kg): 150 mg QD; (22-28kg): 200 mg QD; (28-35kg): 250mg QD; (≥35kg): 300 mg QD	Comprese: TDF 150/200/250mg (tenofovir disoproxil (TD) 123/163/204mg); 300mg (245mg) Granulato: TDF 40mg/1g (33mg/g TD) (1g = 1 cucchiaino)
Tenofovir Alafenamide (TAF) Approvazione EMA/FDA > 12 anni e > 35 kg in combinazione	Solo in combinazione	F/TAF 200/25 mg E/C/F/TAF 150/150/200/10 mg F/RPV/TAF 200/25/25 mg
Zidovudina (AZT) Approvazione EMA/FDA: Dalla nascita	Sciroppo: dalla nascita: (4-<9kg): 12mg/kg BID; (9-<30kg): 9mg/kg BID; (≥30kg): 300mg BID Capsule: (8-13kg): 100mg BID; (14-21kg): 100mg + 200mg die; (22-30kg): 200mg BID; (≥30kg): 300mg BID Adolescente: 250 mg BID	Capsule: 100mg-250 mg Sciroppo: 10mg/ml Soluzione per infusione: 10mg/ml (fiala da 20ml)
ABC + 3TC Approvazione EMA/FDA; ≥12 anni (EMA) ≥18 anni (FDA)	Eseguire Test HLA-B*5701 prima di iniziare il farmaco; non somministrare se HLA-B*5701 positivo ≥25kg: 1 compressa BID	Comprese: 600/300 mg
AZT + 3TC Approvazione EMA/FDA ≥ 14kg (EMA) ≥ 30kg (FDA)	Eseguire Test HLA-B*5701 prima di iniziare il farmaco, non somministrare abacavir se HLA-B*5701 positivo. ≥12 anni, ≥40kg: 1 compressa BID	Comprese: 300/150/300mg
FTC + TDF Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni	1 compressa QD	Comprese: 200/300mg
FTC+ TAF Approvazione EMA/FDA >12 anni > 35 kg	≥12 anni, > 35 kg: 1 compressa QD 200/25 mg: con DTG, EFV, MCV, NVP, RVP, RAL 200/10 mg con DRV/r, DRV/c, ATV/r, ATV/C, LPV/r	Comprese 200/25mg e 200/10 mg,
Efavirenz (EFV)	Soluzione orale:	Capsule rigide: 50mg; 100 mg, 200mg

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Approvazione EMA/FDA: ≥ 3 anni (EMA) ≥ 3 mesi (FDA)	≥3-5 anni: (13-15kg): 360mg QD (12 ml), (15-20kg): 390mg QD (13 ml), (20-25kg): 450mg QD (15 ml), (25-32.5kg): 510mg QD (17 ml); ≥ 5 anni: (13-15kg): 270mg QD (9 ml), (15-20kg): 300mg QD (10 ml), (20-25kg): 360mg QD (12 ml), (25-32.5kg): 450mg QD (15 ml), (32.5-40kg): 510mg QD (17 ml), (≥40kg): 720 mg QD (24 ml) Capsule: ≥3 anni: (13-15kg): 200mg QD, (15-20kg): 250mg QD, (20-25kg) :300mg QD, (25-32.5kg): 350mg QD, (32.5-40kg): 400mg QD, (≥40kg): 600 mg QD ≥40kg: 600mg QD (soluzione orale :720mg)	Comprese rivestite con film: 600mg Soluzione orale: 30mg/ml
Etravirine (ETR) Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni	≥2 anni: (10-20 kg): 100 mg BID; (20-25kg):125mg BID, (25-30kg):150mg BID, (≥30kg):200mg BID	Comprese: 25mg, 100mg, 200 mg
Nevirapina (NVP) Approvazione EMA/FDA: ≥ dalla nascita (EMA) ≥ 15 giorni (FDA)	Comprese: 150-200mg/m ² QD per 14 giorni (max 200mg/die), poi150-200mg/m ² BID (max 400mg/die); Comprese RP ≥6 anni: (0.58-0.83m ²) 200mg QD, (0.84-1.16m ²): 300mg QD, (≥1.17m ²): 400mg QD	Comprese: 200mg; 50mg, 100mg, 400 mg RP Sciroppo: 10mg/ml
Rilpivirina (RPV) Approvazione EMA/FDA: ≥ 12 anni	≥12 anni: 1 compressa QD	Comprese: 25mg
Doravirina (DOR) Approvazione EMA/FDA: ≥ 12 anni, 35Kg	≥12 anni: 1 compressa BID	Comprese: 100 mg
EFV + FTC + TDF Approvazione EMA/FDA ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)	≥18 anni, >40kg: 1 compressa QD	Comprese : 600/200/300mg EFV/FTC/TDF
FTC + RPV + TDF Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni	≥12 anni, >35 kg: 1 compressa QD	Comprese: 200/25/300mg FTC/RPV/TDF
FTC+RPV+TAF Approvazione EMA/FDA >12 anni	≥12 anni, >35 kg: 1 compressa QD	Comprese 200/25/25 mg or FTC/RPV/TAF
DOR+3TC+TDF	≥12 anni, >35 kg: 1 compressa QD	Comprese 100/300/245 mg

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Approvazione EMA/FDA >12 anni		
Atazanavir (ATV) Approvazione EMA/FDA >3 mesi (polvere) ≥ 6 anni (capsule)	3 mesi-6 anni: 5-15 kg (ATV/r 200/80 mg); 15-25 kg (ATV/r 250/80 mg) ≥ 6 anni: (15-20kg):150mg OD + RTV 100mg QD, (20-40kg): 200mg QD + RTV 100mg QD, (≥ 40kg): 300mg QD + RTV 100mg QD	Capsule: 100mg, 150mg; 200mg; 300mg Polvere 50 mg/1,5 g
Darunavir (DRV) Approvazione EMA/FDA approvazione ≥ 3 anni	Soluzione orale ≥3 anni: (10-11kg): 200mg BID+RTV 32mg BID, (11-12kg): 220mg BID+RTV 32mg BID, (12-13kg): 240mg BID+RTV 40mg BID, (13-14kg): 260mg BID+RTV 40mg BID, (14-15kg): 280mg BID+RTV 48mg BID, (15-30 kg): 380mg DRV BID+50mg RTV BID, (30-40kg): 460mg BID+60mg RTV BID, (≥40kg): 600 mg BID+100mg RTV BID. Capsule: ≥3 anni : (15-30kg): 375mg BID+50mg RTV BID, (30-40kg): 450mg BID+RTV 60mg BID. (≥40kg): 600mg BID+100mg RTV BID o 800mg QD + RTV 100mg QD se "ART experienced"; senza mutazioni per DRV.	Comprese: 75mg, 150mg, 300mg, 400mg, 600mg, 800mg Soluzione orale: 100mg/ml
DRV+Cob+FTC+TAF Approvazione FDA/EMA >12 anni, > 40 Kg	> 12 anni: 1 compressa QD	Comprese 800mg/100 mg/200mg/10 mg
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 settimane	Soluzione orale: (senza EFV/NVP) ≥14 giorni (42 settimane-6mesi) 16/4mg/kg or 300/75 mg/m2 BID, (≥6 mesi-18 anni): 230/57.5mg/m2 BID o (<15kg) 12/3mg/kg, (≥15-40kg): 10/2.5mg/kg BID (max. 400/100mg BID). (con EFV/NVP): (≥6 mesi-18 anni): 300/75mg/m2 BID o (<15kg) 13/3.25mg/kg, (15-45kg): 11/2.75mg/kg BID (max. 533/133mg BID). Comprese: (senza EFV/NVP) (15-25kg o 0.5-0.9m2): 200/50mg BID, (25-35kg o 0.9-1.4m2): 300/75mg BID, (>35kg o ≥1.4m2): 400/100mg BID; (con EFV/NVP): (15-20kg o 0.5-0.8m2): 200/50mg BID, (20-30kg o 0.8-1.2m2): 300/75mg BID, (30-45kg or 1.2-1.4m2):	Comprese 200/50mg LPV/RTV; 100/25mg LPV/RTV Soluzione orale: 80/20mg/ml LPV/RTV 5ml=400/100mg

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

	400/100mg BID, (≥ 45 kg or $\geq 1.4m^2$): 500/125mg BID.	
Ritonavir (RTV) Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni (EMA) ≥ 1 mese	Da utilizzare come booster di IP, non da utilizzare come singolo IP a dose piena	Comprese: 100mg Soluzione orale: 80mg/ml
Enfuvirtide (T-20) Approvazione EMA/FDA ≥ 6 anni	6 -16 anni: 2mg/kg BID sotto cute (dose max. 90mg BID), (11.0-15.5kg): 27 mg BID, (15.6-20.0kg): 36mg BID, (20.1-24.5kg): 45mg BID, (24.6-29.0kg): 54mg BID, (29.1-33.5kg): 63mg BID, (33.6-38.0): 72mg BID, (38.1-42.5kg): 81mg BID, (≥ 42.6 kg): 90mg BID ≥ 16 anni: 90mg BID sotto cute	Fiale: 108mg/1.1ml (90mg/1ml)
Maraviroc (MVC) Approvazione > 2 anni (FDA/EMA):	> 2 anni e > 10 kg 150mg BID (con potente inibitore CYP3A4), 600mg BID (con potente induttore CYP3A4), 300mg BID (con gli altri farmaci)	Comprese: 150mg, 300mg Soluzione orale: 20 mg/ml
Dolutegravir dispersibile Autorizzazione EMA/FDA ≥ 4 settimane	DTG compresse dispersibili per età ≥ 4 settimane e ≥ 3 kg. 3-6 kg: 5 mg/die; 6-10 kg: 10-15 mg/die, 10-14 kg: 20 mg/die; 14-20 kg: 25 mg/die; >20 kg: 30 mg/die	Comprese dispersibili: 5 mg
Dolutegravir (DTG) compresse rivestite con film Approvazione EMA/FDA > 6 anni e > 14 kg	DTG compresse rivestite con film: registrato per bambini da 6 a meno di 12 anni e di peso corporeo di almeno 14 kg. da 14 a < 20Kg: 40 mg/die; ≥ 20 kg: 50 mg/die; > 20 kg (senza resistenza per integrasi) 50 mg QD, (con resistenze per integrasi): 50mg BID, con potente induttore CYP3A/UGT1A: EFV, FOS/r, rifampicina) 50mg BID	Comprese rivestite con film: 50mg, 25 mg, 10 mg
Raltegravir (RTG/RAL) Approvazione EMA/FDA: ≥ 4 settimane * *compresse masticabili, granulato	Soluzione orale: (≥ 4 settimane e ≥ 3 -25kg): 6mg/kg/dose BID (max 100mg BD) o (3kg): 1ml (20mg) BID, (4-5kg):1.5ml (30mg) BID, (6-7kg):2ml (40mg) BID, (8-10kg):3ml (60mg) BID, (11-13kg): 4ml (80mg) BID, (14-19kg): 5ml (100mg) BID. Comprese masticabili: (11-14kg): 75mg BID, (14-19kg) 100mg BID, (20-27kg): 150mg BID, (28-39kg): 200mg BID, (≥ 40 kg): 300mg BID. Comprese: (≥ 6 anni e >25kg o ≥ 12 anni) 400mg BID; > 18 anni: 600mg + 600 mg qod	Comprese: 400mg – 600 mg Comprese masticabili: 25mg e 100mg Soluzione orale: 20mg/ml NB. Sospensione e le compresse masticabili non sono bio equivalenti alle compresse rivestite
DTG+ABC+3TC	> 25 kg 1 cp QD	Comprese 50/600/300 mg DTG/ABC/3TC

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Approvazione EMA/FDA >6 anni		
DTG+ 3TC Approvazione EMA/FDA >12 anni	> 12 anni e > 40 kg 1 cp QD	Compresse 50mg/300mg
DTG+RPV Approvazione EMA/FDA >18 anni	> 18 anni: 1 cp QD	Compresse 50 mg/25 mg
EVG/COBI+FTC+TAF Approvazione EMA/FDA >2 anni	≥6 anni, > 25 kg 1 compressa QD da 150/150/200/10 mg >2 anni e peso > 14 Kg 1 cp QD da 90 /90 /120 /6 mg	Compresse 150/150/200/10 mg Compresse 90 /90 /120 /6 mg
BIC/FTC/TAF 50 mg/200 mg/25 mg Approvazione EMA/FDA Adulti e pediatrici > 25 kg BIC/FTC/TAF 30 mg/120 mg/15 mg Approvazione EMA/FDA >2 anni e > 14 kg	1 cp QD 1cp QD	

Tabella 11. Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente.

In caso di coinfezione HIV-HBV includere nella CART TAF o TDF - In caso di coinfezione con TB: DTG è preferibile a doppio dosaggio se rifampicina viene utilizzata come farmaco antitubercolare. In alternativa considerare RAL a dosaggio doppio oppure EFV per pazienti di età > 3 anni.

Nota:

CAB LA/RPV im Approvazione FDA/EMA >12 anni > 35Kg AIFA >18 anni	Dopo induzione orale, somministrazione di CAB LA/RPV 600/900 mg, seguito da mantenimento CAB LA/RPV 400/600mg im , ogni 2 mesi	Fiale d CAB LA 400-600 mg Fiale RPV 900-600 mg Compresse CAB 30 mg
--	--	--

CAB LA/RPV IM non è attualmente rimborsabile in Italia, ma è approvato da FDA/EMA.

Approccio al bambino con fallimento della terapia antiretrovirale

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

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Tutte le possibili cause del fallimento terapeutico vanno indagate (aderenza, dosaggio inadeguato, interazione con altri farmaci, scarso assorbimento).

Qualora vi sia il fallimento virologico va eseguito, in corso di trattamento, il test di resistenza.

TDM può apportare ulteriori informazioni sulle cause del fallimento, specialmente nei bambini piccoli.

Il nuovo regime terapeutico deve prendere in considerazione anche i test di resistenza precedenti (qualora disponibili) e deve comprendere almeno 2-3 farmaci attivi ed efficaci e deve essere gestito in collaborazione o direttamente da un pediatra infettivologo.

Il target della nuova terapia mira al raggiungimento della soppressione virologica e a preservare il compartimento immunologico.

In caso di fallimento, in corso di regime terapeutico contenente INSTI:

- se non viene documentata alcuna resistenza verso INSTI, continuare con lo stesso INSTI ottimizzando i 2 NRTI;
- se viene documentata resistenza verso INSTI, fare switch a PI;
- se viene documentata resistenza a INSTI e NRTI, considerare una terapia contenente DTG (bid) + PI+ 2 NRTI ottimizzati;
- pazienti in terapia prima linea con PI: in caso di fallimento, valutare se mantenere il PI o fare switch a INSTI;
- in caso di fallimento in un regime terapeutico 1 linea con NNRTI, considerare di fare lo switch a INSTI o PI + 2 NRTI ottimizzati.

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 ART 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 ART.

Profilassi post-natale

Nel caso di neonato con madre che vive con HIV è possibile suddividere il rischio di trasmissione per il neonato in alto rischio o basso rischio di trasmissione dell'infezione:

- neonati ad alto rischio di infezione da HIV derivante dall'esposizione in utero o durante il parto, definiti come nati da una madre che presentava viremia (HIV RNA \geq 50 copie/mL) nelle 4 settimane precedenti il parto: deve essere iniziata una terapia ARV a tre farmaci, concordata con il pediatra infettivologo esperto, somministrata dalla nascita per 2-6 settimane, che funge da presunta terapia per l'HIV o come profilassi rafforzata. Se la durata del regime a tre farmaci viene somministrata per un periodo inferiore a 6 settimane, la zidovudina (ZDV) deve essere continuata da sola per completare un totale di 6 settimane di profilassi⁹;
- neonati a basso rischio di acquisizione dell'HIV in utero e intrapartum, definiti come nati da una madre che aveva livelli di HIV RNA $<$ 50 copie/mL durante tutta la gravidanza o perlomeno dalla 20a settimana di gestazione fino al parto: nonostante il bassissimo rischio di passaggio dell'infezione, le linee guida internazionali DHHS consigliano ZDV per una durata di 2 settimane¹⁰;
- neonati che non soddisfano completamente i criteri di alto o basso rischio dovrebbero essere sottoposti a regimi di ARV basati su fattori caso-specifici correlati al livello e ai tempi della viremia durante la gravidanza (consultare pediatra infettivologo esperto)¹¹.

Per escludere la diagnosi di infezione da HIV, il neonato dovrà essere sottoposto a prelievo HIV-RNA alla nascita, a 4-6 settimane, a 3-6 mesi e HIV-Ab a 12-18 mesi.

9 Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 19 Dic 2024

10 Paediatric HIV Treatment. EACS guidelines Version 12.1, October 2024

11 Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States have been made by the Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. 19 Dic 2024

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

MONITORAGGIO ED INDICATORI DI RISULTATO

La verifica dei P-PDTA come azione manageriale diventa necessaria al fine di monitorare la gestione dei pazienti, anche in relazione alle altre Unità Operative della Regione, in quanto la continuità di cura è una condizione fondamentale per evitare la ripresa della replicazione virale e delle complicanze. Si sottolinea l'importanza nonché l'obbligo normativo di effettuare le notifiche di HIV e AIDS secondo le modalità previste dalla Regione: ciò consente di disporre dei dati di incidenza sia per nuove sieropositività che per AIDS necessari per indirizzare anche le scelte in materia di presa in carico.

Le direzioni delle UO di Malattie Infettive sono inoltre chiamate a verificare l'adeguatezza dell'iter diagnostico/ terapeutico dei pazienti con malattia da HIV e l'appropriatezza dell'attività diagnostica e prescrittiva. Secondo l'esperienza dei centri lombardi le terapie d'esordio e le ottimizzazioni riguardano circa il 70% delle terapie adottate nel corso di un anno. Pertanto, anche al fine di continuare a garantire la sostenibilità e l'innovazione di nuove terapie in futuro, sono previste in capo alle Direzioni Sanitarie in collaborazione con i Direttori di UO Malattie Infettive e con i Direttori di UO Farmacia, oltre al controllo sull'applicazione dell'obbligatorietà di una puntuale e corretta segnalazione dei nuovi casi di sieropositività secondo i flussi indicati dalle apposite circolari, gli indicatori sotto elencati:

Indicatore 1: coperture vaccinali nelle persone che vivono con HIV per ogni UU.OO. di Malattie Infettive attraverso la realizzazione di una reportistica dedicata da parte della UO Prevenzione.

Obiettivo: raggiungere al 31/12/2025 una copertura + 5% per Pneumococco e Zoster rispetto al 31/12/2024.

Indicatore 2: Numero di segnalazioni con differenza tra data di segnalazione e data del primo test positivo < a 60 giorni, maggiore del 95% delle segnalazioni totale dell'ente. Si ricorda che nel caso di soggetto a cui si fa diagnosi di AIDS, non precedentemente noto per HIV (pazienti AIDS presenters), sono necessarie sia la notifica di HIV che quella di AIDS.

Indicatore 3: Verifica del tasso di appropriatezza nell'impiego dei regimi terapeutici suggeriti in tabella XX per pazienti naive che nel corso dell'anno iniziano il trattamento sulla base dei dati rendicontati in File F (calcolato dal Servizio di Farmacia in collaborazione con le UU.OO. di Malattie Infettive per la verifica che i pazienti estratti come naive siano realmente tali). Prescrizioni con combinazioni suggerite in tabella 9 nel paziente naive > 90/100.

Indicatore 4: Monitoraggio dei tempi di distribuzione degli antiretrovirali da parte dei centri erogatori (calcolato dal Servizio di Farmacia). In considerazione della cronicizzazione della malattia, si specifica che, salvo in casi eccezionali, è autorizzata l'erogazione di terapia fino a tre mesi di copertura. Perseguire l'obiettivo di non superare il limite prescritto di fornitura per un fabbisogno di 90 giorni per singolo ritiro.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

APPENDICI

Appendice 1: L'offerta vaccinale

L'offerta vaccinale per i pazienti con HIV/AIDS è attuata secondo le indicazioni del **Piano Regionale di Prevenzione Vaccinale 2024/2025 approvato con DGR n° XII/3030 del 16 settembre 2024** che recepisce il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023/2025¹². Premesso che i minori sono presi in carico dal centro vaccinale di riferimento per la somministrazione delle vaccinazioni previste dal calendario vaccinale di seguito si specificano i vaccini raccomandati per le persone che vivono con HIV:

- Vaccino anti-epatite B - opportuno l'utilizzo vaccino ad alte dosi¹³ (40 µ, HBvaxPRO40 o una doppia dose di Engerix B) con una schedula a 3 dosi (0, 1, 6 mesi), oppure di vaccino adiuvato (Fendrix) con una schedula a 4 dosi a 0,1,2,6 mesi;
- Vaccino anti-epatite A: nonostante questo vaccino non sia ricompreso di norma nell'offerta ai pazienti HIV+, si ricorda che possono però accedervi se appartengono ad altre categorie a rischio (soggetti con epatopatia cronica, pazienti con coagulopatie, tossicodipendenti, uomini che fanno sesso con uomini) oppure possono accedere alla vaccinazione in regime di co-pagamento (ad esempio in caso di viaggi o soggiorni in aree endemiche);
- Vaccinazione anti *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) - la schedula raccomandata prevede 1 dose;
- Vaccinazione anti-HPV - per entrambi i sessi, senza limiti di età come da indicazioni della nota di Regione Lombardia prot. G1.2019.0013043 del 29/03/2019, la schedula raccomandata è di 2 dosi fino a 14 anni (0-6 mesi) e 3 dosi a partire dai 15 anni (0-2-6 mesi); si ricorda che la vaccinazione anti-HPV è raccomandata anche a tutte le persone fino ai 26 anni, a uomini che fanno sesso con uomini e sex workers di entrambi i sessi, a soggetti con comportamenti a rischio di infezione di entrambi i sessi.
- Vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse-poliomielite – prevista per tutta la popolazione, con ciclo primario generalmente erogato nell'infanzia e richiamo decennale;
- Vaccino anti Morbillo-Parotite-Rosolia - il vaccino MPR è raccomandato a persone con HIV che non hanno evidenza di severa immunosoppressione (con conta dei linfociti T CD4+ $\geq 200/\mu\text{L}$ ¹⁴). La schedula prevede 2 dosi (la seconda almeno 1 mese dopo la prima). In caso di severa immunosoppressione si raccomanda la vaccinazione dei soggetti suscettibili conviventi allo scopo di proteggere al meglio i soggetti ad elevato rischio, in quanto per essi non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi attenuati;
- Vaccino anti varicella – per pazienti senza segni di immunodeficienza e T CD4+ $\geq 200/\mu\text{L}$ è possibile utilizzare sia il vaccino monovalente che il vaccino combinato MPRV (Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella)¹⁵. La schedula prevede 2 dosi (la seconda almeno 1 mese dopo la prima). In caso di severa immunosoppressione si raccomanda la vaccinazione dei soggetti suscettibili conviventi, allo scopo di proteggere al meglio i soggetti ad elevato rischio, in quanto per essi non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi attenuati;
- Vaccino anti-herpes zoster – per tutti i soggetti a partire dai 18 anni con immunodeficienza acquisita. Si utilizza il vaccino ricombinante adiuvato RZV (Shingrix) con una schedula a due dosi (0-2 mesi);
- Vaccino anti-meningococco ACWY (1 dose)¹⁶ e vaccino anti-meningococco B (2 dosi);

¹²<https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

¹³ British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015

¹⁴ l'assenza di immunosoppressione grave è definita come percentuale di CD4 maggiore o uguale al 15% per 6 mesi o più per le persone di età pari o inferiore a cinque anni; e percentuali di CD4 superiori o uguali al 15% e conte di CD4 maggiori o uguali a 200 cellule / mm³ per 6 mesi o più per le persone di età superiore a cinque anni - <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>

¹⁵ EMA - Monovalent and multivalent measles, mumps, rubella and / or varicella vaccines - 27 June 2013 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/monovalent-multivalent-measles-mumps-rubella-varicella-vaccines>

¹⁶ <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html>

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

- Vaccino anti-pneumococcico – una dose di vaccino coniugato 20 valente. Nei pazienti che hanno ricevuto una dose di vaccino coniugato 13 valente è raccomandata la somministrazione di una dose di vaccino coniugato 20 valente dopo almeno un anno dalla prima dose;
- Vaccino anti-influenzale - da ripetersi ogni anno durante la campagna antinfluenzale nel periodo ottobre-dicembre secondo le indicazioni della Circolare Ministeriale che attiva la campagna antinfluenzale;
- Vaccino anti-COVID19¹⁷ – una dose da ripetersi ogni anno durante la campagna vaccinale nel periodo ottobre-dicembre secondo le indicazioni della Circolare Ministeriale che attiva la campagna anti-COVID19;
 - La vaccinazione anti-COVID19 ha una valenza annuale, analogamente alla vaccinazione antinfluenzale. La vaccinazione deve essere eseguita a distanza di almeno 3 mesi da un'altra vaccinazione anti-COVID19; una infezione recente da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione.
 - A partire dai 5 anni è prevista singola dose di vaccino anti-COVID19 anche per coloro che non sono mai stati vaccinati (ciclo primario). Per i bambini dai 6 mesi ai 4 anni compresi che non hanno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19 o senza storia di infezione pregressa da SARS-CoV-2, la vaccinazione prevede 3 dosi (di cui la seconda a 3 settimane dalla prima e la terza a 8 settimane dalla seconda).
- Vaccinazione anti-Mpox – la vaccinazione è offerta gratuitamente a partire dai 18 anni di età alle categorie di rischio identificate dalla Circolare del Ministero della Salute n. 35365 del 05/08/2022¹⁸:
 - personale di laboratorio con possibile esposizione diretta a Orthopoxvirus
 - persone gay, transgender, bisessuali e altri uomini che abbiano rapporti sessuali con uomini (MSM) e che rientrino in almeno uno dei seguenti criteri di rischio:
 - storia recente (ultimi tre mesi) con più partner sessuali
 - partecipazione a eventi di sesso di gruppo
 - partecipazione a incontri sessuali in locali/club/cruising/saune
 - recente infezione sessualmente trasmessa (almeno un episodio nell'ultimo anno)
 - abitudine alla pratica di associare gli atti sessuali al consumo di droghe chimiche (Chemsex)

Le vaccinazioni sopracitate sono erogate senza costi per il paziente e senza necessità di ricetta medica in quanto la condizione di positività all'HIV rientra tra le condizioni a rischio per i quali vaccinazione è prevista nell'offerta dei Piani Regionale e Nazionale di Prevenzione Vaccinale. La prestazione può essere erogata nei Centri Vaccinali delle ASST o in ambulatori dedicati in coerenza con le diverse organizzazioni aziendali.

In caso di viaggi internazionali si raccomanda l'esecuzione di un counselling per viaggiatori internazionali per profilassi vaccinale, comportamentale e farmacologica in base al rischio epidemiologico del Paese visitato e alla condizione clinica del viaggiatore. Il counselling può essere prenotato in autonomia tramite <https://prenotasalute.regione.lombardia.it/prenotaonline/>.

Le vaccinazioni eseguite devono essere registrate negli applicativi vaccinali regionali SIAVR o ARVAX a seconda della vaccinazione; tutti gli ambulatori vaccinali devono avere credenziali SISS autorizzate per la registrazione delle vaccinazioni. Per una valutazione corretta delle controindicazioni e delle precauzioni alla somministrazione di un vaccino si segnala la *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni V edizione*¹⁹ a cura del ISS che ha lo scopo di fornire un supporto tecnico per il personale sanitario.

¹⁷ <https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19> Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021;381:403-416. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020;383:2603-2615.

¹⁸ [Circolare del Ministero della Salute n. 35365 del 05/08/2022](#)

¹⁹ http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2759

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Appendice 2: La profilassi pre esposizione per HIV (PrEP)

La Profilassi Pre-Esposizione (PrEP) è una delle azioni mirate alla significativa riduzione della diffusione dell'infezione da HIV. La PrEP con Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil (FTC/TDF), farmaco generico approvato anche per questa indicazione da EMA e AIFA, è soggetta a prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti in Malattie Infettive. La prescrizione del medicinale è soggetta a scheda di prescrizione cartacea (AIFA).

Destinatari

La richiesta di accesso alla PrEP può essere avanzata da tutti i cittadini afferenti al Sistema Sanitario Nazionale (SSN) con un'età minima di anni 18. L'indicazione all'accesso alla PrEP può essere a carico dei centri IST, dei medici di territorio, del medico di medicina generale o dei medici specialisti infettivologi. Vi sono due vie di accesso alla PrEP:

- Gli utenti possono accedere agli ambulatori dei centri di Malattie Infettive prenotando con l'impegnativa per "Prima visita Infettivologica" con quesito "Valutazione PrEP";
- Gli utenti possono accedere presso i Centri IST abilitati alla prescrizione della PrEP sempre attraverso prenotazione.

Condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità (stabiliti da AIFA):

La persona candidata alla PrEP deve soddisfare tutte le condizioni sottostanti:

- Età \geq 18 anni;
- Negatività al test HIV Ab/Ag (test di 4° generazione o superiore);
- Comportamento sessuale ad alto rischio di acquisizione di HIV per via sessuale, definito come aver avuto, negli ultimi 3 mesi:
 - Almeno un rapporto sessuale senza l'uso del preservativo con partner occasionale HIV-positivo o di sierostato HIV ignoto (storia di uso inconsistente o non uso del profilattico);
 - Trattamento di una malattia sessualmente trasmissibile (MST);
 - Precedente utilizzo di profilassi post-esposizione (PEP);
 - Uso di droghe (cocaina, metamfetamina, GHB, MDMA, mefedrone, ketamina) durante i rapporti sessuali (chemsex).

La persona candidata alla PrEP non deve presentare nessuno dei seguenti criteri (che sono motivo di esclusione dal trattamento):

- persone con infezione da HIV;
- persone che presentino sintomi o segni compatibili con un'infezione acuta da HIV;
- persone con esposizione recente (<1 mese) ad HIV;
- persone con un filtrato glomerulare (GFR) stimato come <50 mL/min;
- contemporanea assunzione di farmaci nefrotossici;
- infezione cronica da HBV (se la PrEP è utilizzata "on demand");
- persone con un quadro clinico suggestivo di acidosi lattica o di marcata epatotossicità;
- dimostrata allergia a tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e/o emtricitabina;
- presenza di condizioni che possano compromettere un'adeguata aderenza alla PrEP;
- mancata volontà/capacità di aderire alle procedure e ai controlli richiesti.

Schemi posologici

1. **SOMMINISTRAZIONE CONTINUA:** 1 compressa/die.
Il farmaco va iniziato almeno 7 giorni prima dell'esposizione sessuale a rischio, e va continuato per almeno 4 settimane dopo l'ultima esposizione sessuale a rischio.
2. **SOMMINISTRAZIONE ON DEMAND** (solo in MSM): 2 compresse a stomaco pieno da 2 a 24 ore prima dei rapporti sessuali, seguite da una terza compressa 24 ore dopo la prima assunzione e una quarta compressa 24 ore dopo. In caso di più rapporti in giorni consecutivi o con pause inferiori ai tre giorni, una compressa/die fino all'ultimo rapporto seguita dalle

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-
PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

due dosi post-esposizione (1cp 24h e 48h dopo l'ultimo rapporto). La dose totale settimanale "on demand" non deve eccedere 7 cp/settimana. Se la dose eccedesse 7 cp/settimana, allora considerare la somministrazione continua.

La validità della scheda di prescrizione è di 3 mesi.

Monitoraggio clinico e follow-up

Il monitoraggio clinico per le persone che scelgono il regime on demand è variabile tra 3 e 4 mesi a seconda dell'anamnesi del rischio e dalla quantità di compresse assunte; in particolare si raccomanda un monitoraggio ogni tre mesi nel caso di assunzione di un numero di compresse maggiori a 4 a settimana.

A) Prima valutazione clinica

1. COLLOQUIO

Raccolta dati anagrafici ed anamnesi (fisiologica, epidemiologica e sessuale, patologica prossima e remota, farmacologica).

Ultimo screening HIV e IST (se eseguiti in passato).

Identificazione di elementi anamnestici, segni o sintomi di infezione acuta da HIV.

Identificazione di fattori di rischio per patologie renali o malattie metaboliche dell'osso.

Verifica di eventuali interazioni farmacologiche.

Counselling sulla stratificazione del rischio di IST (abitudini, chemsex o sex work, ecc.[§]).

2. ESAMI DI LABORATORIO MICROBIOLOGIA

Test HIV Ab/Ag (4a generazione) (eseguito a 4 settimane da ultimo rapporto a rischio*).

Sierologia per HAV (HAV Ab).

Sierologia per epatite B (HBsAg, HBsAb e HBcAb).

Sierologia per epatite C (HCV Ab).

Sierologia per Lue (sulla base dell'anamnesi: TP-AB, RPR o VDRL, TPHA o TPPA).

Screening per IST batteriche: tampone anale/tampone orofaringeo/primo mitto urine/tampone vaginale.

3. ESAMI DI LABORATORIO BIOCHIMICA

Determinazione creatinina sierica e calcolare la clearance della creatinina tramite Cockcroft-Gault (indicare CrCl >60 mL/min per prescrizione farmaco).

Determinazione di ALT (GPT).

Esame urine chimico fisico.

Per le donne: effettuare test di gravidanza se indicato.

Per utenti con fattori di rischio o dimostrata osteoporosi, osteomalacia o osteopenia: Fosfati, Calcio e Vitamina D.

4. VACCINAZIONI

Se eleggibile e non immune per epatite A, epatite B, HPV e MPX sarà necessario eseguire counselling e offerta delle opportune vaccinazioni.

*§ Qualora venissero identificate situazioni di disagio psicologico o necessità di supporto sociale da parte del medico infettivologo, questi potrà indirizzare il paziente presso centri di supporto e assistenza competenti. * A giudizio dello specialista infettivologo il test di IV generazione per HIV potrà essere integrato dalla ricerca plasmatica di HIV-RNA in casi di sospetto o esclusione di infezione acuta da HIV.*

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

B) Monitoraggio dopo 1 mese

1. **COLLOQUIO OPZIONALE**

Counselling sulla stratificazione del rischio di IST (abitudini, chemsex o sex work, ecc.[§]).
Counselling su aderenza e valutazione degli effetti collaterali.
Controllo di nuove terapie concomitanti e verifica delle eventuali interazioni farmacologiche.

2. **ESAMI DI LABORATORIO MICROBIOLOGIA**

Test HIV Ab/Ag (4a generazione).

3. **ESAMI DI LABORATORIO BIOCHIMICA OPZIONALE**

Non indicati.

C) Ogni 3 mesi (Possibile anche 4 mesi se regime on demand)

1. **COLLOQUIO**

Counselling sulla stratificazione del rischio di IST (abitudini, chemsex o sex work, ecc.[§]).
Counselling su aderenza e valutazione degli effetti collaterali.
Controllo di nuove terapie concomitanti e verifica delle eventuali interazioni farmacologiche.
Rinnovo della prescrizione per la profilassi.

4. **ESAMI DI LABORATORIO MICROBIOLOGIA:**

Test HIV Ab/Ag (4a generazione).
Sierologia per Lue (sulla base dell'anamnesi: TP-AB, RPR o VDRL, TPHA o TPPA).
Screening per IST batteriche: tampone anale/tampone orofaringeo/primo mitto urine/tampone vaginale.

5. **ESAMI DI LABORATORIO BIOCHIMICA**

Per le donne effettuare test di gravidanza se indicato.

D) Ogni 6 mesi (Possibile anche ogni 8 mesi se regime on demand)

1. **COLLOQUIO**

Counselling sulla stratificazione del rischio di IST (abitudini, chemsex o sex work, ecc.[§]).
Counselling per l'aderenza e valutazione degli effetti collaterali.
Controllo di nuove terapie concomitanti e verifica delle eventuali interazioni farmacologiche.
Rinnovo della prescrizione per la profilassi.

2. **ESAMI DI LABORATORIO MICROBIOLOGIA:**

Test HIV Ab/Ag (4a generazione).
Sierologia per HAV (se non vaccinato o non responder).
Sierologia per epatite B (se non vaccinato o non responder).
Sierologia per epatite C (HCV Ab).
Sierologia per Lue (sulla base dell'anamnesi: TP-AB, RPR o VDRL, TPHA o TPPA).
Screening per IST batteriche: tampone anale/tampone orofaringeo/primo mitto urine/tampone vaginale.

3. **ESAMI DI LABORATORIO BIOCHIMICA**

Determinazione creatinina sierica e calcolare la clearance della creatinina tramite Cockcroft-Gault.
Se fattori di rischio renali esame urine chimico fisico.
Per le donne effettuare test di gravidanza se indicato

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

E) Ogni 12 mesi

1. COLLOQUIO

Counselling sulla stratificazione del rischio di IST (abitudini, chemsex o sex work, ecc.⁵).
 Counselling per l'aderenza e valutazione degli effetti collaterali.
 Controllo di nuove terapie concomitanti e verifica delle eventuali interazioni farmacologiche.
 Rinnovo della prescrizione per la profilassi.

2. ESAMI DI LABORATORIO MICROBIOLOGIA:

Test HIV Ab/Ag (4a generazione).
 Sierologia per HAV (se non vaccinato o non responder).
 Sierologia per epatite B (se non vaccinato o non responder).
 Sierologia per epatite C (HCV Ab).
 Sierologia per Lue (sulla base dell'anamnesi: TP-AB, RPR o VDRL, TPHA o TPPA).
 Screening per IST batteriche: tampone anale/tampone orofaringeo/primo mitto urine/tampone vaginale.

3. ESAMI DI LABORATORIO BIOCHIMICA

Determinazione creatinina sierica e calcolare la clearance della creatinina tramite Cockcroft-Gault.
 Esame urine chimico fisico.
 Per le donne: effettuare test di gravidanza se indicato.
 Per utenti con fattori di rischio o dimostrata osteoporosi, osteomalacia o osteopenia: Fosfati, Calcio e Vitamina D.

F) Discontinuazione della PrEP

Poiché alcune persone acquisiscono HIV poco dopo l'interruzione della PrEP, metodi di protezione alternativi devono essere discussi, incluso l'impiego della PEP se necessario.

I soggetti HBsAg+ devono essere monitorizzati attentamente per flare epatitici.

Le persone che vogliono ricominciare la PrEP dopo la discontinuazione devono eseguire le medesime valutazioni cliniche e laboratoristiche propedeutiche alla prima prescrizione.

Monitoraggio	BASELINE (prima prescrizione)	1 mese dopo la prima (opzionale)	Ogni 3 mesi (4 mesi se regime on demand)	Ogni 6 mesi (8 mesi se regime on demand)	Ogni 12 mesi
Raccolta dati demografici, clinici e sui comportamenti a rischio	X				
Definizione dei criteri di eleggibilità	X				
Counselling sui comportamenti a rischio	X	X	X	X	X
Test HIV Ab/Ag (4a generazione o superiore)	X	X	X	X	X
Sierologia per epatite A (HAV Ab)	X			X*	X*
Sierologia per epatite B (HbsAg, HbsAb e HbcAb)	X			X*	X*
Sierologia per epatite C (HCV Ab)	X			X	X
Sierologia Lue	X		X	X	X
Screening per Chlamydia e Gonorrea (t. rettale/ t. orofaringeo/ primo mitto urine/ t. vaginale)	X		X	X	X
Determinazione creatinina e stima GFR	X			X	X
Determinazione emocromo, AST, ALT	X				X
Esame urine chimico fisico	X			X*	X
Determinazione Fosfati, Calcio, Vitamina D	X §				X§
Misura aderenze PrEP		X	X	X	X
Valutazione eventi avversi		X	X	X	X
Controllo terapie concomitanti e verifica di eventuali interazioni farmacologiche	X	X	X	X	X

*sieronegativi non vaccinati o non responder al vaccino
 § se soggetto a rischio
 § se fattori di rischio renali

Tabella 12: Schema riassuntivo del monitoraggio dei pazienti in PrEP.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Vista la possibilità di test diagnostici dubbi per HIV in persone in PrEP viene qui di seguito illustrato un possibile approccio alla gestione di chi abbia un test HIV dubbio o ambiguo in corso di PrEP, nell'attesa dell'esito definitivo del test per HIV.

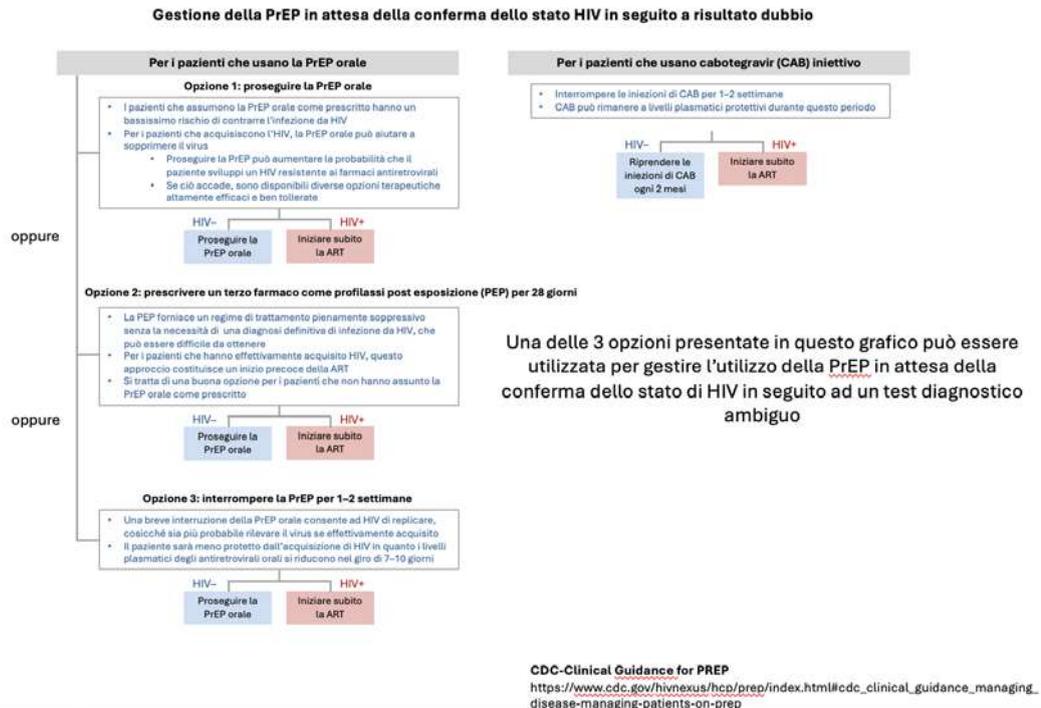


Figura 29: gestione della PrEP in attesa della conferma dello stato HIV in seguito a risultato dubbio

Fonte: CDC-Clinical guidance for PrEP

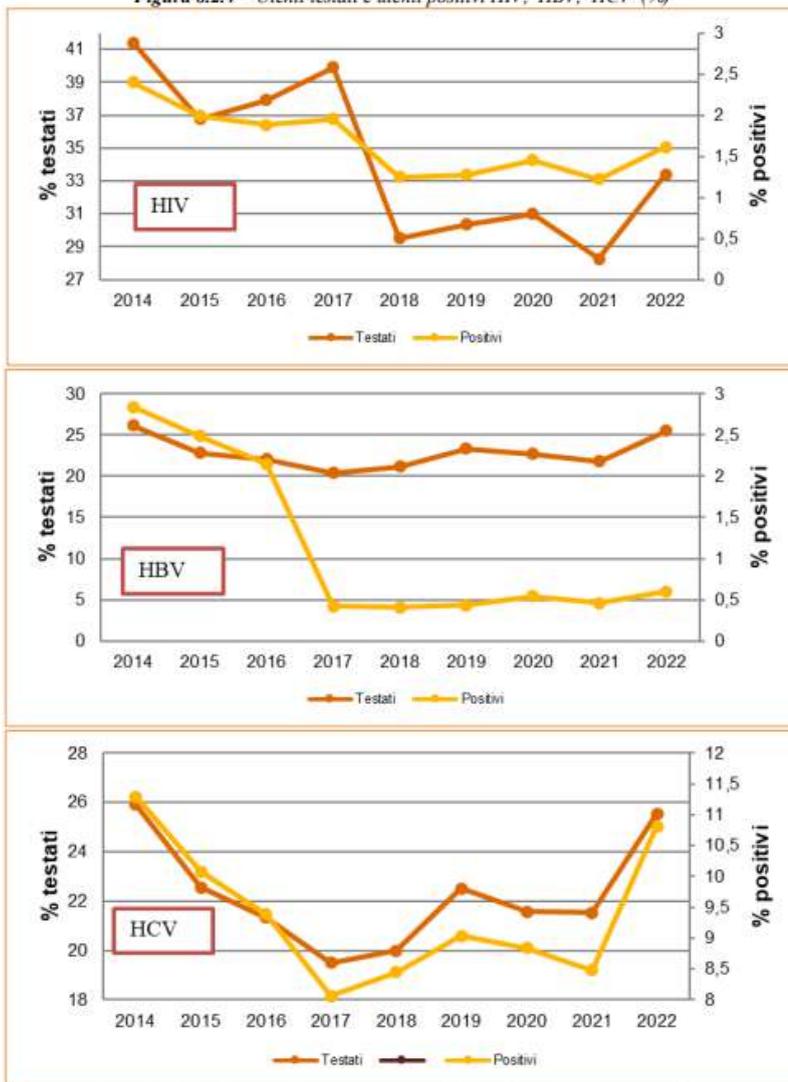
Nota: si specifica che attualmente CAB non è rimborsabile in Italia

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Appendice 3: Le persone tossicodipendenti che vivono con HIV

Negli anni compresi tra il 2010 ed il 2019 nei servizi SerD si è assistito ad una progressiva riduzione degli screening per HIV ed epatiti virali (poco più del 30% degli utenti che fanno regolarmente accesso ai servizi vengono sottoposti al test dell'HIV). Questo fenomeno è accompagnato da un mancato retesting periodico (annuale) degli utenti che mantengano l'assunzione di sostanze per via endovenosa e con insufficienti interventi di riduzione del danno. Nel 2022 gli assistiti testati per HIV sono stati 43.158, pari al 33,4% del totale dei soggetti in trattamento. Sono risultati positivi 2.082 soggetti, corrispondenti all'1,6% del totale dei trattati, con un range di valori compresi tra lo 0,1% della Campania e il 4,0% del Piemonte e dell'Emilia Romagna. La prevalenza dell'infezione da HIV nella popolazione dei tossicodipendenti per via endovenosa si è assestata attualmente sull'1.6%. (vedi **Figura Appendice 3**).

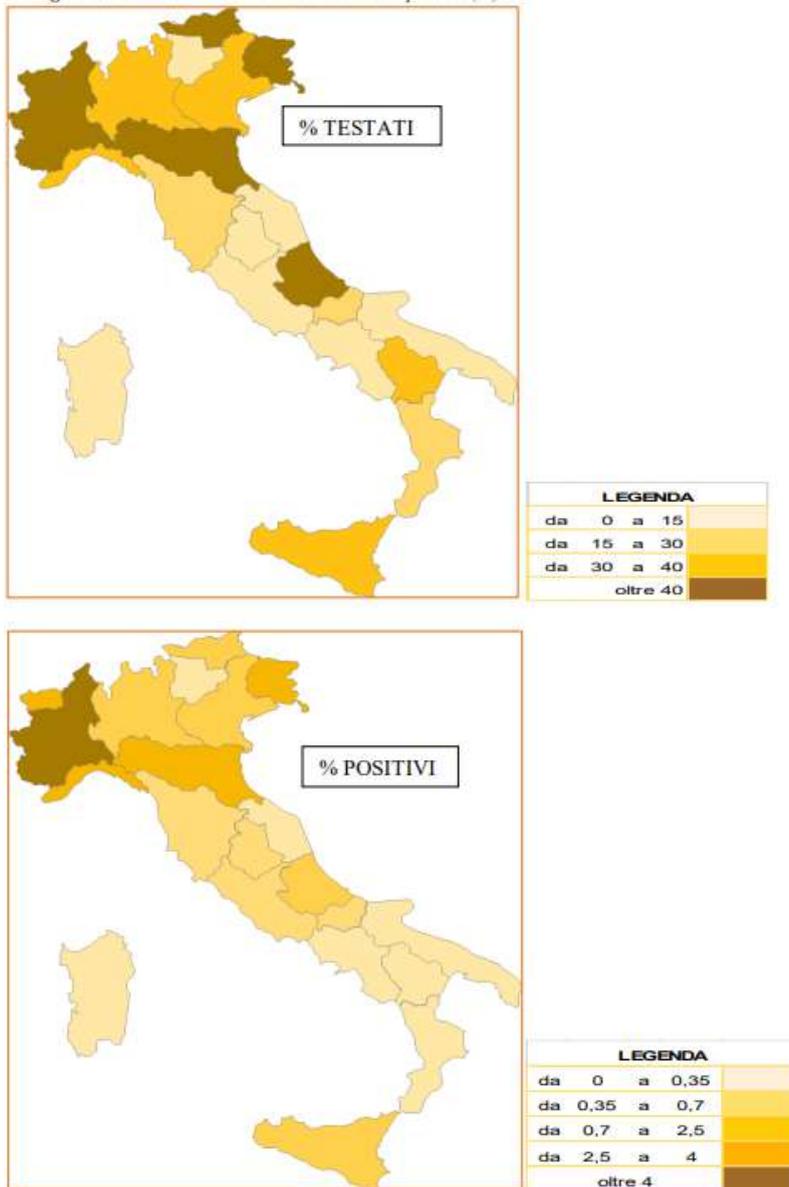
Figura 8.2.4 – Utenti testati e utenti positivi HIV, HBV, HCV (%)



Fonte: NSIS - Sistema informativo nazionale dipendenze (SIND) – anno 2022

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Figura 8.2.1 – Test HIV: utenti testati e utenti positivi (%)



Fonte: NSIS - Sistema informativo nazionale dipendenze (SIND) – anno 2022

Nel corso del 2022 in Italia sono state notificate 1.888 nuove diagnosi di infezione da HIV, il 4.1% delle quali ha riguardato utilizzatori di sostanze per via iniettiva, evidenziando un incremento in questa popolazione rispetto agli anni precedenti. Secondo i dati raccolti dall'Osservatorio delle Comunità Terapeutiche per tossicodipendenti affetti da doppia diagnosi, nel 2021 circa il 41% ha contratto l'HIV per via sessuale, il 44% per assunzione di sostanze per via endovenosa tramite lo scambio di siringhe.

Nella gestione dell'infezione da HIV del soggetto tossicodipendente dovrebbero essere considerati i punti 1, 2, 3 della gestione delle persone che vivono con HIV in carcere in modo particolare l'esecuzione del test HIV in sede, anche utilizzando test rapidi, il counselling da parte degli operatori, la presa in carico con inizio di terapia adeguata e il follow-up col target della soppressione virologica sostenuta.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

Devono inoltre essere gestite, in collaborazione anche con altri specialisti, le problematiche legate alle comorbidità del soggetto tossicodipendente (epatiti B, delta, C), le problematiche di salute mentale e le patologie internistiche acute e croniche più frequenti (ad es. endocarditi destre).

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Appendice 4: Le persone migranti che vivono con HIV

Le persone migranti stabilitesi in Europa sono esposte al rischio di contrarre il virus HIV indipendentemente dal loro Paese di origine e dal sesso. Uno studio pubblicato sulle infezioni da HIV tra 23.595 persone migranti arrivate in UK, Svezia, Belgio e Italia indica che circa il 40% (9.400 persone) abbia contratto l'infezione post-migrazione. In Italia si stima che il 34% dei migranti che vivono con HIV/AIDS abbia contratto l'infezione post-migrazione: il 56% tra uomini che fanno sesso con altri uomini (MSM) e il 31% tra chi ha avuto rapporti eterosessuali. Circa il 70% della popolazione studiata aveva almeno 30 anni di età al momento della diagnosi e oltre la metà è stata diagnosticata in fase avanzata di malattia.

Nell'approccio all'infezione da HIV nei migranti dovrebbero essere tenute in conto le seguenti raccomandazioni:

1. Ridurre le barriere di accesso ai test di screening, in particolare quelle linguistiche e sociali;
2. Effettuare lo screening al momento dell'entrata in Italia e ripeterlo con frequenza periodica data la possibilità elevata di contrarre l'infezione dopo l'arrivo, organizzando politiche di screening indipendentemente dallo status sociale e giuridico del migrante;
3. Rilasciare documentazione dello screening effettuato, allo scopo di evitare la perdita dei dati
4. Da un recente studio retrospettivo condotto su 557 immigrati sieropositivi residenti in Italia è emerso che, sebbene più dell'87% fosse in terapia antiretrovirale, il 26,6% rimaneva con HIV-RNA rilevabile.

La popolazione migrante, a parità di regimi terapeutici, ha un rischio di fallimento pari a 6,4 volte per 100 persone/anno rispetto a 2,7 riportato negli autoctoni. A supporto di questi dati, un altro studio riporta che la popolazione straniera ha un livello due volte maggiore di mancata aderenza alla terapia antiretrovirale rispetto alla popolazione nativa.

Si raccomanda pertanto di adottare regimi terapeutici ad alta barriera genetica, ma anche semplici da assumere (in particolare single tablet regimen, STR), che non richiedono uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio, tenendo conto anche dell'impatto dei possibili effetti collaterali.

La condizione di migrante rende problematica la soppressione virale stabile ed il conseguente utilizzo di regimi long acting (LA) nella terapia di switch anche per le difficoltà di un accesso regolare alle strutture ospedaliere.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Appendice 5: Le persone transgender che vivono con HIV

La ART è raccomandata per tutte le persone transgender con HIV per migliorare la loro salute e ridurre il rischio di trasmissione di HIV ai partner sessuali. I centri HIV dovrebbero adottare un modello di cura gender-affirmative per ridurre le potenziali barriere di accesso al trattamento e di aderenza alla ART allo scopo di massimizzare le probabilità di raggiungere una soppressione virologica sostenuta. L'inizio della ART dovrebbe essere preceduto da un test di gravidanza per le persone transgender con potenzialità di concepimento. Alcuni antiretrovirali possono avere interazioni farmacologiche con la terapia ormonale gender-affirming (GAHT). Gli effetti clinici e i livelli ormonali dovrebbero essere monitorati di routine con eventuali aggiustamenti del dosaggio di estradiolo, testosterone, o bloccanti degli androgeni. Le GAHT sono associate ad iperlipemia, elevato rischio di eventi cardiovascolari ed osteopenia. Di conseguenza i clinici dovrebbero scegliere regimi ART che non aumentino il rischio di questi eventi avversi.

Nella **tabella** di seguito sono indicati i regimi con minore impatto sulle terapie ormonali e l'eventuale impatto di altri regimi con i relativi aggiustamenti di dosaggio richiesti. (PDTA Regione Campania 2022).

Potenziali effetti su farmaci GAHT	ARV	Farmaci GAHT che possono essere influenzati dalla ARV	Raccomandazioni cliniche per la GAHT
ARV con minore impatto sui farmaci GAHT	Tutti i NRTI Entry Inhibitors: • IBA • MVC • T-20 INSTI non boosterati: • BIC • DTG • RAL NNRTIs: • RPV • DOR	Nessuno	Non sono necessari aggiustamenti di dosaggio. Aggiustamenti basati sugli effetti clinici desiderati e sulle concentrazioni ormonali
ARV che possono aumentare le concentrazioni di alcuni farmaci GAHT	EVG/c Tutti i PI boosterati	Dutasteride Finasteride Testosterone	Monitorare i pazienti per gli eventi avversi associati; diminuire le dosi dei farmaci GAHT come necessario per ottenere gli effetti clinici desiderati e le concentrazioni ormonali
ARV che possono diminuire le concentrazioni di farmaci GAHT	PI/r NNRTIs: • EFV • ETR • NVP	Estradiolo	Aumentare la dose di estradiolo come necessario per ottenere gli effetti clinici desiderati e le concentrazioni ormonali
	NNRTIs: • EFV • ETR • NVP	Dutasteride Finasteride Testosterone	Aumentare le dosi di farmaci GAHT come necessario per ottenere gli effetti clinici desiderati e le concentrazioni ormonali
ARV con effetti non chiariti su farmaci GAHT	EVG/c PI/c	Estradiolo	Vi è il potenziale per aumentare o diminuire le concentrazioni di estradiolo. Aggiustare la dose di estradiolo per gli effetti clinici desiderati e le concentrazioni ormonali

Tabella 13:
GATH (gender-affirming hormone therapy) e ARV.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Appendice 6: Le persone che vivono con HIV all'interno degli istituti penitenziari

Dal 2009, anno di passaggio della Sanità penitenziaria nell'SSN, non esistono dati epidemiologici sulla infezione da HIV negli istituti penitenziari.

In studi osservazionali indipendenti condotti dal 2005 al 2015 su campioni significativi di popolazione, la prevalenza dell'infezione da HIV/AIDS tra le persone che vivono in carcere appare in lieve riduzione (dall'8% al 5% circa attuale, un dato comunque oltre 20 volte superiore a quello rilevato nella popolazione generale). Una survey più recente condotta su un terzo dei detenuti italiani, riporta un dato molto minore (1.9%).

L'ingresso in carcere è spesso la prima occasione, per popolazioni a rischio, di effettuare il test per HIV. Nel 2024 presso le Case Circondariali della Lombardia si è assistito ad un aumento delle prime diagnosi di HIV, legato verosimilmente al "sommerso" presente in popolazioni che più spesso sono autrici di reato.

La presa in carico da parte dei presidi di Malattie Infettive e l'offerta terapeutica sono generalmente sovrapponibili a quelli dei servizi di infettivologia per pazienti non detenuti. Insoddisfacente, seppure in continuo aumento, è invece la quota di persone che vivono con HIV/AIDS che vivono in carcere trattati con ARV e con viremia stabilmente soppressa. Nettamente superiori alle medie nazionali sono, inoltre, per ritardo di diagnosi, i pazienti con un numero di CD4+ inferiore a 350 cellule/ μ L e quelli che presentano patologie opportunistiche AIDS correlate e/o epatopatie severe da co-infezione con virus epatitici.

Considerando tali premesse, ed al fine della corretta applicazione del suddetto P-PDTA anche in questa sottopopolazione a rischio, si raccomanda l'applicazione ed il monitoraggio dei seguenti criteri secondo un orizzonte temporale di almeno tre anni necessario all'armonizzazione dei processi di cura:

1. Offerta di strumenti di screening per HIV, HCV, HBV ai nuovi ingressi in carcere (entro la prima settimana dall'accesso) secondo la modalità "opt-out" (target: 90% degli ingressi). Per facilitare un'elevata copertura dello screening all'ingresso possono essere effettuati anche test rapidi salivari, che riducono la percentuale di rifiuto al prelievo ematico soprattutto in determinate etnie e professioni religiose;
2. Prevedere l'offerta di terapia antiretrovirale (TARV) ai detenuti identificati come candidabili al trattamento nel rispetto delle linee guida nazionali e secondo i criteri di rimborsabilità SSN previsti (target: 90% dei diagnosticati). L'offerta del trattamento deve essere accompagnata da adeguato counselling;
3. Assicurare il raggiungimento della soppressione virale e la continuità di cura anche dopo la scarcerazione o l'eventuale trasferimento ad altro istituto, consegnando al detenuto l'intera terapia residua, la documentazione della diagnosi e della presa in carico con il trattamento in corso e garantendo adeguato collegamento con le strutture territoriali ed ospedaliere per la presa in carico ed il successivo follow-up;
4. Nella scelta della terapia saranno da privilegiare i farmaci con più elevata barriera genetica, minori interazioni con i farmaci antitubercolari, antiepatite, antiepilettici e psicofarmaci. Per i pazienti di origine straniera (in particolare per i cittadini extracomunitari per cui dovesse essere prevista l'estradizione o il rientro in patria dopo la scarcerazione) deve essere garantita la continuità terapeutica, fornendoli di adeguata documentazione e terapia per il prosieguo delle cure;
5. L'utilizzo di regimi long acting (LA) nella terapia di switch risulterebbe particolarmente indicato, tuttavia richiede un'attenta valutazione soprattutto delle condizioni di rilascio in libertà anche per le difficoltà di mantenere un accesso regolare alle strutture ospedaliere.
6. Nell'ambito delle vaccinazioni, oltre a quelle ordinariamente prescritte, sono da considerare la vaccinazione contro HPV anche per i detenuti di sesso maschile che vivono con HIV/AIDS; è raccomandata anche la vaccinazione per Mpox;
7. Nei detenuti che risultino HIV negativi all'ingresso negli istituti penitenziari si raccomanda il retesting periodico (annuale) per HIV ed altre infezioni sessualmente trasmesse.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Appendice 7: Le persone con HIV senza fissa dimora

In Italia, l'ultimo censimento delle persone senza dimora evidenzia una tendenza in aumento di questo fenomeno, da 47.648 nel 2011 a 50.724 nel 2014 (Istat, 2021). A Milano il 3° censimento pubblicato il 9 aprile 2018 dichiara un totale di 2.608 persone senza dimora di cui 587 in strada e 2021 in strutture di accoglienza notturna. I senza dimora a Milano rappresentano lo 0.2% della popolazione (2 persone ogni 1000 abitanti). Le caratteristiche demografiche indicano che le donne rappresentano il 23%. Clinicamente le persone senza dimora tendono ad avere le stesse condizioni di salute della popolazione generale, anche se rispetto a quest'ultima presentano un rischio maggiore di 3 – 4 volte di morte, in particolare di morte prematura

Dai dati della letteratura, risulta che le patologie più frequentemente incontrate nella popolazione di persone senza fissa dimora sono: Tubercolosi, Epatite C, Diabete Mellito di tipo 2, Cirrosi epatica, HIV e patologie oncologiche.

Grafico 3. Patologie croniche homeless

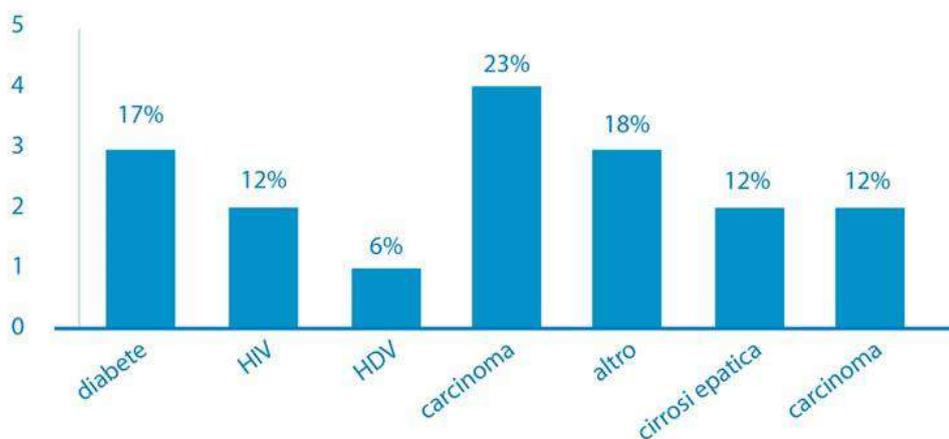


Figura 30: Patologie croniche nella popolazione senza fissa dimora

Le problematiche per la gestione dell'infezione da HIV nei pazienti senza fissa dimora riguardano:

1. La diagnosi
2. La presa in carico
3. La prescrizione della terapia
4. La continuità assistenziale e terapeutica

Per favorire la diagnosi di questo tipo di popolazione possono essere impiegati test rapidi, che prevedano anche lo screening di altre patologie trasmesse per via ematica/sexuale.

La presa in carico e la somministrazione della terapia ed il relativo follow up potranno avvalersi, in collaborazione con le Unità Operative di Malattie Infettive, dei luoghi di aggregazione (dormitori, centri diurni, drop in).

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Appendice 8: La COVID-19 in persone che vivono con HIV

Rischio clinico in PWH

Dati relativi al rischio di contrarre COVID-19 e di sviluppare quadri clinici gravi nelle persone che vivono con HIV(PWH) sono stati a lungo poco conclusivi. Recentemente, è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura e metanalisi condotta analizzando 22 studi per un totale di 20,982,498 di partecipanti in Europa, Nord America, Africa, Asia (età mediana 56 anni, 50% maschi).

Rispetto alla popolazione senza infezione da HIV, le PLWH hanno mostrato un rischio aumentato sia di infezione da SARS-CoV-2 (RR 1.24, 95% CI 1.05–1.46), sia di mortalità da COVID-19 (RR 1.78, 95% CI 1.21–2.60).

Aspetti di gestione clinica di COVID-19 in PLWH

A fronte di iniziali suggestioni basate su dati in vitro relative ad un possibile ruolo di alcune molecole antiretrovirali (LPV/r, DRV/c, TDF/FTC) nel trattamento dell'infezione da SARS-COV-2, nessun farmaco antiretrovirale ha ad oggi dimostrato efficacia nell'ambito degli studi clinici controllati. Le PWH che sviluppino COVID-19 devono continuare la terapia antiretrovirale in corso, senza alcuna modificazione.

In considerazione delle più recenti evidenze di aumentato rischio clinico nelle PWH, le linee guida nazionali ed internazionali annoverano l'infezione da HIV tra le condizioni che necessitano di una terapia anti-SARS-CoV-2 precoce, entro i primi giorni dalla comparsa dei sintomi.

Le PWH con manifestazioni lievi di COVID-19, che non richiedono ospedalizzazione, devono essere sottoposti a terapie antivirali. Le opzioni terapeutiche includono nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) per via orale e remdesivir per via endovenosa. Visto il rischio di interazioni tra nirmatrelvir/ritonavir e molteplici farmaci, grande attenzione deve essere posta nella valutazione delle potenziali interazioni con la terapia antiretrovirale.

Le PWH con COVID-19 moderato-grave e che necessitano di ospedalizzazione devono essere sottoposte agli stessi regimi terapeutici raccomandati per persone senza infezione da HIV. Le opzioni terapeutiche utilizzate includono remdesivir per via endovenosa, desametasone, inibitori del recettore di IL-6 (ad es. tocilizumab). In considerazione dell'effetto immunosoppressivo di desametasone e tocilizumab, in caso di utilizzo di queste molecole, le PLWH devono essere strettamente monitorate per il rischio di sviluppare sovrainfezioni.

Prevenzione di COVID-19 nelle PWH

Sempre in considerazione del rischio clinico aumentato, è raccomandata la vaccinazione per COVID-19 nelle PLWH, sia in termini di ciclo primario sia di richiami successivi. Sebbene le PWH siano poco rappresentate negli studi registrativi dei vaccini, abbiamo oggi parecchi studi di real-life in casistiche abbastanza numerose che confermano appieno l'utilità e l'efficacia dei vaccini nell'indurre e mantenere una risposta immune efficace nelle PWH. Questo è particolarmente vero nelle PLWH con immunosoppressione avanzata, come definito da conte di linfociti CD4+ <200/ml e/o una diagnosi di AIDS, ma l'importanza della vaccinazione è stata confermata anche in persone con CD4+ più elevati.

Bibliografia

Ssentongo P, et al. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2021/03/18 2021;11(1):6283. doi:10.1038/s41598-021-85359-3

Bhaskaran K, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV*. Dec 11 2020; doi:10.1016/s2352-3018(20)30305-2

Hadi YB, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with HIV: a multicentre research network study. *AIDS (London, England)*. 2020;34(13):F3-F8. doi:10.1097/qad.0000000000002666

Miyashita H, Kuno T. Prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with HIV infection in New York City.

HIV medicine. 2021;22(1):e1-e2. doi:https://doi.org/10.1111/hiv.12920

Härter G, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection*. Oct 2020;48(5):681-686. doi:10.1007/s15010-020-01438-z

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Altuntas Aydin O, et al. HIV/SARS-CoV-2 coinfecting patients in Istanbul, Turkey. *J Med Virol*. Nov 2020;92(11):2288-2290. doi:10.1002/jmv.25955

Ho H-e, et al. Clinical Outcomes and Immunologic Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in People With Human Immunodeficiency Virus. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;223(3):403-408. doi:10.1093/infdis/jiaa380

Vergori A, et al. HIV-VAC study group. Immunogenicity to COVID-19 mRNA vaccine third dose in people living with HIV *Nat Commun*. 2022 Aug 22;13(1):4922

Nault L, et al. COVID-19 vaccine immunogenicity in people living with HIV-1. *Vaccine*. 2022 Jun 9;40(26):3633-3637.

Levy I, Rahav G. The effect of HIV on COVID-19 vaccine responses. *Curr Opin HIV AIDS*. 2023 May 1;18(3):135-141.

Augello M et al. *AIDS* 2023. 2023 May 5. doi: 10.1097/QAD.0000000000003585

https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/uso-degli-anticorpi-monoclonali?p_p_id=com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_GvU9HFTZHxmp&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_GvU9HFTZHxmp_delta=10&p_r_resetCur=false&_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_GvU9HFTZHxmp_cur=6

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Appendice 9: Gravidanza

Nell'ambito dell'infezione da HIV gli ultimi anni sono stati caratterizzati dall'evidenza scientifica dello U=U, Undetectable=Untransmittable: la non trasmissibilità dell'infezione grazie alla corretta assunzione di una efficace terapia antiretrovirale se la viremia della persona HIV positiva è persistentemente non determinabile nel sangue. Un passaggio che permette di considerare l'HIV un'infezione cronica.

Questo paradigma si declina anche alla trasmissione verticale madre-feto: una donna affetta da HIV può avere figli e condurre una gravidanza normale senza correre il rischio di trasmettere il virus al nascituro purché sia stabilmente in terapia antiretrovirale ad alta efficacia con carica virale negativa. Le terapie antiretrovirali attualmente utilizzati durante la gravidanza sono ben tollerati dalla donna, non dannosi per il feto e possono accompagnare la paziente in tutti i cambiamenti fisiologici che avvengono durante tutti i nove mesi.

Se in assenza di qualsiasi tipo di intervento la trasmissione di HIV dalla madre al figlio si attesta tra il 15 e il 45%, con il raggiungimento di indeterminabilità della carica virale la possibilità di trasmissione verticale dell'infezione diventa inferiore all'1% con possibilità di concepimento e parto per vie naturali.

Screening

Screening raccomandato nel primo trimestre di gravidanza (test ELISA antigene/anticorpo). Indicato lo screening preconcezionale, esteso al partner.

Donne con diagnosi in gravidanza

- Inquadramento diagnostico

In caso di test ELISA antigene/anticorpo positivo, è necessario un test di conferma (Western Blot); se positivo è confermata la diagnosi di HIV. Accelerare l'iter diagnostico ed iniziare terapia ART precocemente (richiedere HIV-RNA, test di resistenza, immunofenotipo con conta dei linfociti T CD4+, screening delle altre infezioni a trasmissione sessuale, funzionalità epatica e renale).

Consulenza preconcezionale in donne con infezione da HIV che pianificano una gravidanza

- Informare della necessità di un approccio multidisciplinare con infettivologo e ginecologo per la pianificazione di una gravidanza
- In caso di HIV-RNA rilevabile è raccomandata l'adozione delle misure di prevenzione della trasmissione di HIV e posticipare la ricerca della gravidanza fino a carica virale non rilevabile
- Proporre esami preconcezionali previsti dalle Linee Guida Nazionali
- Eseguire screening TORCH (Toxoplasma + Rosolia + Citomegalovirus + Herpes 1-2)
- Proporre vaccinazione contro rosolia e varicella in assenza di protezione anticorpale e consigliare norme comportamentali se mai esposta a Toxoplasma e Citomegalovirus
- Proporre vaccinazioni raccomandate per soggetti HIV+ se non controindicate in epoca peri-concezionale/gravidanza
- Screening delle malattie a trasmissione sessuale, esteso al partner (HbsAg, HCV AB, VDRL-TPHA)
- Screening e vaccinazione per Papilloma Virus Umano (HPV) (se non effettuato)
- Valutazione della terapia con lo specialista in Malattie Infettive, inizio trattamento ARV in donne naive; eventuale passaggio ad un regime ART adeguato alla gravidanza in donne già in trattamento.

Donna naive per infezione da HIV

- Considerare un inizio rapido della terapia antiretrovirale se la diagnosi di infezione è al primo trimestre di gravidanza

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

- Considerare un inizio immediato della terapia antiretrovirale se la diagnosi avviene al secondo o terzo trimestre di gravidanza scegliendo farmaci che portino ad un rapido abbattimento della carica virale prima del parto (dolutegravir , bictegravir o raltegravir)
- Eseguire il test di resistenza e considerare di aggiungere inibitori dell'integrasi (INSTI) se con la ART in corso non si raggiunge un rapido declino di HIV-RNA

Donne in gravidanza già in terapia

- Informare della necessità di un approccio multidisciplinare con infettivologo, ginecologo e pediatra per la gestione di una gravidanza
- La terapia antiretrovirale deve essere continuata durante la gravidanza soprattutto se efficace. Da considerare costo e beneficio di una sostituzione temporanea della terapia antiretrovirale se si predilige una scelta di sicurezza per il feto, valutando che neanche la zidovudina ha dati sufficienti sulla sicurezza su feto
- Prima di una eventuale sostituzione della terapia da considerare i seguenti punti:
 - accertarsi che HIV-RNA sia persistentemente indeterminato con la terapia in corso
 - se la paziente è in duplice terapia passare ad una terapia a tre farmaci
 - darunavir/ritonavir qd, cobicistat e rilpivirina possono presentare delle concentrazioni ridotte dal secondo trimestre di gravidanza
 - bictegravir, doravirina e raltegravir (qd o bid) non hanno dati sufficienti in gravidanza
 - bictegravir viene introdotto come regime alternativo in gravidanza
 - raltegravir da regime raccomandato passa a regime alternativo
- La donna in gravidanza deve essere monitorata mensilmente o ogni due mesi con esami ematici secondo Linee Guida e visita ostetrica e infettivologica.
- Informare che gli outcome ostetrici avversi come il parto pretermine, feti piccoli per età gestazionale e la morte endouterina fetale sono più comuni nelle donne in gravidanza con HIV che non ricevono ART, rispetto alle persone in gravidanza senza HIV. I benefici dell'ART durante la gravidanza in donne affette da HIV includono il miglioramento della salute materna e infantile, riduzione degli esiti avversi della gravidanza e della trasmissione perinatale del virus.
- Screening delle malattie a trasmissione sessuale, esteso al partner (HbsAg, HCV AB, VDRL-TPHA) (EACS, ISS).
- Eseguire esame ecografico di II livello a 20 settimane oltre alla comune routine ecografica.
- Identificare secondo gli score in uso e laddove possibile correggere eventuali fattori di rischio per parto prematuro, incluse infezioni del tratto genitale (eseguire tamponi vaginali ad ogni trimestre).
- Valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, con eventuale ripetizione secondo indicazione clinica.

Diagnosi Prenatale

- Amniocentesi

Non indicata. Si raccomanda la soppressione virale qualora debba essere eseguita per altre indicazioni.

- Ecografia ostetrica II livello

Indicato in caso di rischio tossicologico legato ai farmaci assunti nel primo trimestre di gravidanza, non sono noti effetti teratogeni del virus.

Monitoraggio terapia ART

- Viremia non rilevabile in paziente già in terapia: HIV-RNA ogni 2-3 mesi, di cui l'ultima entro 4-6 settimane dalla data prevista del parto;

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

- Viremia rilevabile o in paziente con terapia iniziata in gravidanza: HIV-RNA ogni 4 settimane fino al raggiungimento di viremia non rilevabile, raggiunta la soppressione virale seguire lo schema di cui sopra.
- Eseguire test di resistenza e aggiungere un farmaco a veloce abbattimento di HIV-RNA se non è stata raggiunta l'indeterminabilità della carica virale nel terzo trimestre

Timing e Modalità del parto

- Viremia non rilevabile con ultimo test nelle ultime 4 settimane: parto vaginale. Non è indicata infusione endovenosa di zidovudina intrapartum. In caso di PROM è indicata l'induzione del travaglio di parto.
- Viremia rilevabile o diagnosi di HIV al parto: taglio cesareo alla 39esima settimana; indicata infusione endovenosa di zidovudina a partire da 3 ore prima del taglio cesareo (2 mg/kg da infondere in 1 ora, poi 1 mg/kg/ora fino al taglio del cordone ombelicale).

Informare la paziente che verranno effettuati approfondimenti sul neonato.

Allattamento

L'allattamento al seno anche in madre con HIV-RNA indeterminato riduce del 1% ma non azzerla la possibilità di trasmissione verticale. Le linee guida europee, internazionali e i CDC consigliano nei paesi occidentali dove c'è la possibilità di utilizzare formulazioni di latte artificiale appropriato, l'allattamento artificiale nei nati da madre HIV positiva anche in caso di HIV-RNA indeterminato.

Viene consigliato pertanto:

- adeguato counseling sulla modalità di allattamento anche prima del concepimento
- se il desiderio di allattamento naturale è forte si consiglia di rieseguire un adeguato counseling durante la gravidanza e poco prima del parto
- se la donna sceglie comunque l'allattamento naturale e presenta HIV-RNA indeterminato si devono eseguire controlli mensili della viremia e se possibile TDM dei farmaci antiretrovirali sul latte materno
- sospensione dell'allattamento naturale se HIV-RNA > 50 copie e follow-up del bambino come quello raccomandato su nati esposti.

Regimi raccomandati preferiti	
2 NRTIs + INI	Note
TDF/FTC +DTG TAF/FTC+ DTG	o Considerare di introdurre DTG dopo 6a settimana di gravidanza in paziente naive
2NRTIs+ PI/rtv	Note
TDF/FTC o TAF/FTC + 600 mg /100 mg BID	DRV/rtv Da assumere preferibilmente con cibo
Regimi alternativi	
2NRTIs+ INI	Note
TAF/FTC+bictegravir	

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

TDF/FTC o TAF/FTC+ mg BID	RAL 400
ABC/3TC/DTG	Accertarsi HLA-B 57.01 e HBsAg negativi
ABC/3TC + RAL 400 mg BID	Accertarsi HLA-B57:01 e HBsAg negativi
2NRTI + NNRTI	Note
TDF/FTC/RPV o TAF/FTC/RPV	CD4+> 200 cell HIV-RNA < 100000 copie/mL T
2NRTI + IP/rtv	Note
ABC/3TC + DRV/rtv 600 mg/100 mg BID	Accertarsi HLA-B57:01 e HBsAg negativi

Tabella 14. Regimi raccomandati preferiti durante l'allattamento

Bibliografia

K. Aebi-Popp, J.Berenguer, S.Bhagani, C.Boesecke, A.Castagna, J.Kowalska, J.D.Lundgren, P.Mallon, E.Martinez, J.M.Molina, C.Mussini, C.Oprea, M.Parczewski, J.Rockstroh, A. Sullivan; EACS Governing Board.

Major revision version 12.1 of the European AIDS Clinical Society Guidelines 2024.

<https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>

HHS Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission.

Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. <https://clinicalinfo.hiv.gov/>

Treatment of HIV During Pregnancy P, of Perinatal Transmission P. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. <https://clinicalinfo.hiv.gov/>

Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2023;329(1):63-84. doi:10.1001/jama.2022.22246

Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. New England Journal of Medicine. 2016;375(18):1726-1737. doi:10.1056/nejmoa1511691

Eke AC, Lockman S, Mofenson LM. Antiretroviral Treatment of HIV/AIDS During Pregnancy. JAMA. 2023;329(15):1308. doi:10.1001/jama.2023.5076

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. New England Journal of Medicine. 2011;365(6):493-505. doi:10.1056/nejmoa1105243

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf

<https://oar.nih.gov/news-and-updates/oar-updates/update-clinical-guidelines-infant-feeding-supports-shared-decision-making#:~:text=The%20updated%20guidelines%20note%20that,HIV%20transmission%20to%20the%20infant>

<https://jammi.utpjournals.press/doi/full/10.3138/jammi-2022-11-03>

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Appendice 10: La prevenzione delle malattie cardiovascolari

Attualmente in Italia, più del 45% delle persone che vivono con HIV (PWH) ha più di 50 anni e più del 20% avrà più di 65 anni entro il 2030. La malattia cardiovascolare aterosclerotica, tra cui l'infarto miocardico e l'ictus, è ora una delle più importanti cause di morte nelle PWH. Le persone con infezione da HIV presentano un rischio due volte superiore di sviluppare patologie cardiovascolari maggiori (MACE; es. ictus, infarto del miocardio) rispetto alla popolazione generale²⁰.

Nuovi fattori di rischio, tra cui l'attivazione immunitaria cronica e l'infiammazione persistente, accanto ai tradizionali fattori di rischio CVD, come il fumo, la dislipidemia, la sindrome metabolica, il diabete mellito, l'ipertensione e la malattia renale cronica, contribuiscono all'aterosclerosi cardiovascolare e all'aumentato rischio di eventi nelle PWH.

Il ruolo dei farmaci antiretrovirali nella patogenesi degli eventi cardiovascolari, fatta eccezione per abacavir dove anche trial randomizzati (REPRIEVE) mostrano un aumentato rischio di eventi nelle PWH che assumono tale molecola, è controverso e proviene per lo più da studi osservazionali.

Valutazione del rischio e gestione clinica

Recentemente i risultati dello studio REPRIEVE²¹, un trial clinico di Fase III, randomizzato e controllato con placebo, ideato per valutare se l'utilizzo di pitavastatina potesse ridurre il rischio di MACE nelle PWH con rischio cardiovascolare basso-moderato, hanno mostrato un enorme beneficio del trattamento, inducendo gli estensori delle più importanti linee-guida per la gestione clinica delle PWH (EACS e DHHS) a modificare radicalmente le strategie di intervento per la prevenzione degli eventi cardiovascolari. In particolare, è raccomandato l'utilizzo di una statina in presenza di un rischio cardiovascolare a 10 anni tra il 5 e il 10% in PWH con età ≥ 40 anni; l'uso di una statina in prevenzione primaria è consigliato anche in persone con rischio cardiovascolare globale $<$ al 5%. L'impatto che tale nuove raccomandazioni potenzialmente avranno nella gestione clinica delle PWH è molto rilevante, interessando potenzialmente la maggioranza delle persone seguite nei centri di malattie infettive.

Alla luce del progressivo invecchiamento delle PWH e delle recenti evidenze scientifiche sopra descritte, diventa prioritario che ogni Struttura di Malattie Infettive che abbia in carico PWH, introduca un **percorso di valutazione del rischio cardiovascolare** concordato con i cardiologi di riferimento per il proprio centro, **anche attraverso la creazione di ambulatori multidisciplinari laddove possibile**. Tale percorso diventa sempre più mandatorio anche in relazione alle linee-guida esistenti per la popolazione generale, che impongono target terapeutici che possono essere raggiunti solo con l'utilizzo di nuove molecole come gli inibitori del PCSK9, i quali possono essere prescritti solo dai cardiologi o internisti mediante accesso a registri AIFA.

Si sottolinea inoltre l'importanza, all'interno di questi percorsi multidisciplinari, l'individuazione di interventi atti a modificare gli stili di vita associati ai fattori di rischio di rischio tradizionali.

²⁰ Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018;138:1100-12.

²¹ Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med* 2023;389:687-699.

Appendice 11: Gli screening oncologici nelle persone che vivono con HIV

I programmi di screening oncologico costituiscono uno strumento fondamentale per la diagnosi precoce dei tumori; sono gratuiti e rivolti ai cittadini iscritti al Servizio Sanitario Regionale che rientrino nei criteri di inclusione previsti per ciascuno.

In Italia non esiste un protocollo nazionale di screening organizzato specifico per le persone con immunodepressione/immunocompromissione. I criteri di inclusione per i programmi di screening per le persone che vivono con HIV non sono diversi da quelli per la popolazione generale, pertanto si riportano di seguito le indicazioni dei programmi di screening previsti in Regione Lombardia. I programmi di screening oncologico sono gestiti dalle ATS e le modalità di adesione possono variare in base allo specifico programma di screening e/o sperimentazioni attive sul territorio di riferimento. Il ruolo dell'U.O. di Malattie Infettive, in collaborazione con gli altri attori del SSR, è di verificare l'adesione allo screening per le persone che vivono con HIV che rientrano nei criteri di adesione e promuovere, laddove necessario, la partecipazione ai programmi di screening organizzati da ATS.

I Centri screening delle ATS possono essere contattati dagli utenti per verificare i criteri di inclusione nei programmi di screening e ottenere maggiori informazioni su come accedere ai servizi e alle prestazioni.

Si sottolinea che l'esecuzione di esami diagnostici per lo screening oncologico per la diagnosi precoce del carcinoma alla mammella, cervice uterina, colon-retto e prostata devono essere ricondotti all'interno dei programmi di screening organizzato presenti ovunque sul territorio regionale e già offerti gratuitamente, incluso ogni approfondimento per arrivare a diagnosi, secondo i criteri e la periodicità previsti. Eseguire le stesse prestazioni all'esterno del percorso di screening organizzato da Regione Lombardia aumenta il rischio che questa venga erogata in un setting non idoneo, con una qualità inferiore e senza che venga garantito il tempestivo percorso di presa in carico del paziente in caso di test di primo livello positivo. Tale raccomandazione è anche sostenuta dalle Linee Guida EACS 2024 v. 12.1 .

Come specificato in precedenza l'infezione da HIV non modifica i criteri di inclusione ai programmi di screening né le prestazioni effettuate per lo screening, pertanto non è necessario condividere informazioni circa l'infezione da HIV per effettuare gli esami di screening di primo livello se ciò è fonte di disagio per il paziente.

Screening per il tumore della mammella

Criteri e modalità di adesione analoghi alla popolazione generale. Invio da parte di ATS di una lettera per adesione allo screening.

- Donne di età compresa tra i 45 e i 49 anni: mammografia ogni anno;
- Donne tra i 50 e i 74 anni: mammografia ogni due anni.

Le donne tra 45 e 74 anni possono, anche, prenotare autonomamente la mammografia di screening gratuita tramite il servizio Prenota Salute.

Screening per il tumore del collo dell'utero

Le donne con immunodeficienza, sia primitiva sia secondaria, sono a maggior rischio di lesioni HPV correlate. Queste donne vengono attualmente chiamate allo screening con modalità simili alle donne immunocompetenti, ovvero tramite la ricezione di una lettera di invito da parte di ATS per:

- l'esecuzione di Pap test ogni 3 anni per le donne di età compresa tra i 25 e 29 anni senza completamento del ciclo vaccinale anti-HPV entro il quindicesimo anno di età;
- l'esecuzione di HPV test (un esame simile al Pap test nelle modalità di prelievo) ogni cinque anni per le donne di età compresa dai 30 fino ai 64 anni a prescindere dallo stato vaccinale.

Tuttavia, le evidenze della letteratura suggeriscono la necessità di un percorso differenziato in presenza di una condizione di deficit immunitario e pertanto il programma di screening che intercetti la donna portatrice di questa condizione si interfaccia con i centri clinici del territorio per un accordo sulla presa in carico personalizzata.

Nelle donne HIV positive l'esecuzione dei test di primo livello dovrebbe iniziare entro un anno dopo l'inizio dell'attività sessuale. Se la donna fosse già sessualmente attiva la citologia dovrebbe essere ottenuta entro un anno dalla diagnosi di infezione da HIV e i controlli non dovrebbero essere interrotti in base all'età poiché il rischio di lesioni cervicali di alto grado e di carcinoma nelle

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

donne con infezione da HIV rimane sempre elevato, indipendentemente dall'età. Nelle donne con infezioni da HIV ed età inferiore a trent'anni il test di primo livello è la citologia primaria. Dopo due citologie semestrali con esito negativo l'intervallo del test può essere allungato a due/tre anni sempre in funzione della conta dei CD 4 ($<0 > 500/\text{mm}^3$). L'elevata prevalenza di infezione da HPV osservata in queste donne suggerisce, peraltro, l'utilizzo della citologia in associazione all'HPV test direttamente dopo i 30 anni. I dati della letteratura dimostrano che in donne con adeguata situazione immunitaria e due co-testing negativi a distanza di 12 mesi o 3 citologie normali, a distanza di 12 mesi, vi è un rischio di CIN2+ a 3 anni $< 1\%$, sovrapponibile alle donne immunocompetenti. Nelle donne con immunocompromissione severa, cioè con CD4 inferiori a $300/\text{mm}^3$, è consigliabile il controllo annuale; l'impiego del co-testing è supportato dal valore predittivo negativo che l'HPV DNA ha dimostrato anche in questa popolazione. Se si utilizza il co-testing, e la citologia risulta negativa ma HR-HPV positivo, la donna viene gestita secondo le linee utilizzate nella popolazione generale. Il follow up delle pazienti trattate per le lesioni di alto grado è uguale a quello previsto nella popolazione generale, fermo restando eventuali necessità di controlli più ravvicinati dopo i primi due anni.

È necessario ricordare che le donne con difetti del sistema immunitario devono essere sorvegliate anche per il rischio di patologie neoplastiche della vulva, vagina e ano quindi in occasione dell'esame colposcopico deve essere effettuata un'attenta ispezione di tutto il tratto genitale inferiore, compresa l'area anale.

Screening per il tumore del colon-retto

Criteri e modalità di adesione analoghi alla popolazione generale. Invio da parte di ATS di una lettera per adesione allo screening.

- Donne e uomini tra i 50 e i 74: ricerca di sangue occulto nelle feci ogni due anni.

La lettera di invito consente al cittadino di ritirare gratuitamente una provetta presso una farmacia del territorio. Una volta raccolto un piccolo campione di feci, la provetta deve essere riconsegnata in farmacia, da dove verrà inviata a un laboratorio di prevenzione per l'analisi.

Se il test risulta positivo, al cittadino verrà prenotato un approfondimento endoscopico per valutare la presenza di eventuali lesioni.

Screening per il tumore della prostata

Criteri e modalità di adesione analoghi alla popolazione generale. Adesione attraverso Fascicolo Sanitario Elettronico.

- Uomini nel cinquantesimo anno di età, a partire dal primo giorno del mese del compleanno, accedendo al proprio Fascicolo Sanitario Elettronico.

A partire da gennaio 2025, l'accesso allo screening è consentito a tutti gli uomini nati nel 1974, indipendentemente dal mese di nascita. Chi non aderisce al programma di screening al compimento dei 50 anni potrà comunque partecipare in un secondo momento, fino al compimento del 70° anno di età.

Il programma di screening verrà progressivamente esteso fino alla copertura di tutta la popolazione in fascia d'età target, tra 50-69 anni.

Screening per il tumore al polmone

Programma di screening in corso di implementazione in Regione Lombardia.

Screening per il tumore anale

Il tumore anale è un tumore raro nella popolazione generale ma con incidenza più alta nelle persone che vivono con HIV. Studi clinici recenti come l'ANCHOR Study negli USA hanno dimostrato che l'identificazione e il trattamento delle lesioni di alto grado (HSIL) riduce l'incidenza di carcinoma anale nelle persone HIV-positive. Dati osservazionali aggiuntivi evidenziano un rischio significativamente aumentato di cancro anale anche in pazienti immunodepressi (post-trapianto), donne con pregressa neoplasia vulvare/cervicale, MSM HIV-negativi e altre categorie.

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

Da una indagine rivolta alle UU.OO. di Malattie Infettive di Regione Lombardia a Febbraio 2025 è emerso che solo 10 U.O. su 17 hanno attivo un programma di screening per carcinoma anale e che solo in 3 enti su 17 è possibile eseguire l'anoscopia ad alta risoluzione; inoltre la popolazione inclusa così come i test di screening di primo e secondo livello sono eterogenee tra i centri.

Tale eterogeneità riflette la mancanza di indicazioni internazionali e nazionali univoche sulle strategie di screening e la necessità di adattare quest'ultime alle disponibilità di metodiche e capacità professionali presenti negli enti.

Al fine di rendere omogenee le attività di screening per il carcinoma anale sul territorio regionale verrà costituito un gruppo di lavoro per la redazione di un documento specifico con l'obiettivo di:

- identificare il percorso di screening più appropriato in Regione Lombardia, anche in relazione alle metodiche disponibili presso gli enti;
- individuare i criteri di inclusione per accedere al programma di screening;
- definire requisiti organizzativi e strutturali per identificare centri di primo livello per l'erogazione dei test di screening e secondo livello per il trattamento delle lesioni pre-cancerose e la presa in carico dei pazienti;
- identificare i fabbisogni relativi alla strumentazione necessaria e alla formazione degli operatori.

Bibliografia

- EACS Guidelines 2024 v. 12.1
- Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer*. 2024;154(10):1694-1702. doi:10.1002/ijc.34850
- Linee di indirizzo screening del cervicocarcinoma in Regione Lombardia
<https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioServizio/servizi-e-informazioni/Enti-e-Operatori/sistema-welfare/Promozione-della-salute/screening-prevenzione-tumori/screening-prevenzione-tumori>
- <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/cittadini/salute-e-prevenzione/Prevenzione-e-benessere/screening-diagnosi-tumori/screening-diagnosi-tumori>

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

Appendice 12: L'approccio alla patologia oncologica nelle persone che vivono con HIV

L'introduzione della terapia antiretrovirale combinata (ART) nel 1996 ha profondamente modificato non solo la morbilità e mortalità correlate all'infezione da HIV ma anche lo spettro delle differenti neoplasie ad essa connesse. L'aumento di sopravvivenza guadagnato grazie al trattamento con la ART non è in grado di giustificare da solo l'aumentato rischio di tumori nella popolazione HIV positiva (People Living With HIV: PLWH). Vari fattori hanno contribuito all'incremento dell'incidenza dei tumori non-AIDS-definienti: l'infiammazione, la stimolazione antigenica cronica e la disregolazione nella produzione di citochine sostenuta dall'infezione da HIV; il maggior tasso di infezioni da onco-virus trasmissibili per via ematica o sessuale (KSHV/HHV8, HPV, HBV e HCV); la maggiore prevalenza di fattori di rischio oncologici (quali il fumo). Tra i tumori AIDS-definienti si è assistito, con la diffusione della ART, a una riduzione dell'incidenza di sarcoma di Kaposi da 32 a 3/1000 PY (person year) con un rischio (SIR: rischio di incidenza standardizzato) circa 500 volte superiore rispetto alla popolazione generale; anche la prevalenza dei linfomi non Hodgkin è calata da 8,6 2,8/1000 PY pur continuando a manifestarsi 11,2 volte più frequentemente nella popolazione PLWH. Inaspettatamente l'incidenza di carcinoma invasivo della cervice uterina si è mantenuto stabile negli anni 1,1/1000PY con un rischio comunque 10 volte superiore nei soggetti HIV positivi.

Tra le neoplasie non AIDS definienti il rischio di ammalarsi di linfoma di Hodgkin è aumentato da 5 a circa 25 volte; il meccanismo che sta alla base è il probabile incremento del numero di linfociti CD4+ in grado di sostenere la crescita e la progressione delle cellule maligne (cellule di Reed Sternberg). L'incidenza di carcinoma spinocellulare dell'ano (malattia come il carcinoma della cervice fortemente associato a sottotipi oncogeni di HPV) è drammaticamente aumentata nelle PLWH da 10 a 39,6/1000PY, con un rischio che si è mantenuto stabilmente circa 20 volte maggiore della popolazione generale. Rispetto alla popolazione HIV negativa le neoplasie polmonari hanno una prevalenza maggiore (SIR 2,0), si presentano in età più precoce e sono più frequentemente associate a tabagismo. Altri tumori non AIDS-definienti maggiormente frequenti nelle PLWH sono quelli del distretto cervico-facciale (SIR 1,6), l'epatocarcinoma (SIR 3,3-6,4), le neoplasie della cute non-melanomi. Per quanto riguarda il carcinoma della mammella, l'incidenza estremamente bassa nell'era pre-ART sta aumentando raggiungendo quella della popolazione generale e rappresenta attualmente il 23% dei casi di tumore tra le donne HIV positive. Medesime considerazioni possono essere estese al carcinoma del colon-retto²².

Numerosi sono gli studi clinici che riportano una mortalità per cancro più elevata nelle PLWH se comparata alla popolazione generale. Le ragioni di questi numeri sono da ricercarsi nel ritardo diagnostico, nello stadio più avanzato alla presentazione, nel maggior numero di comorbidità e complicanze infettive correlate allo stato di immunodepressione²³. È sicuramente da annoverare tra queste cause anche una evidente disparità nell'accesso alle cure oncologiche. Infatti, anche aggiustando i dati per quelle variabili associate a tale discriminazione anche nella popolazione generale (copertura sanitaria, appartenenza a minoranza etnica o di genere, numero di comorbidità), la popolazione HIV positiva risulta più frequentemente non ricevere trattamenti antitumorali in indicazione, per tutti i tipi di neoplasia ad eccezione del carcinoma anale (adjusted Odd Ratio, aOR range 1.48–2.81)²⁴.

Le ragioni a monte di tale differenza sono da ricercarsi tra fattori legati tanto al paziente quanto al personale sanitario. Tra le variabili cliniche e sociodemografiche del paziente si annoverano la maggior frequenza di assenza di copertura sanitaria e basso livello socioeconomico, di abuso di sostanze stupefacenti, di stadio di malattia più avanzato alla diagnosi, di scarsa compliance ai trattamenti. Tra le variabili legate al medico oncologo sono state segnalate l'assenza di appropriata conoscenza e formazione sulle tematiche HIV-relate, la conseguente preoccupazione per gli effetti avversi dei trattamenti antitumorali, per le interazioni farmacologiche e l'assenza di efficacia delle terapie nelle PLWH, ed infine la frequente esclusione dai trials clinici.

È evidente, pertanto, che la complessità della gestione combinata di HIV e tumore richiede necessariamente un approccio multidisciplinare che preveda una cooperazione almeno tra oncologo medico ed infettivologo. Tale approccio dovrebbe avvenire a livello di ogni singola struttura sanitaria ma anche come frutto di un percorso tra gruppi scientifici. A titolo esemplificativo, riguardo alle patologie ematologiche, stante la peculiarità di presentazione e la complessità della gestione, è stata recentemente costituita all'interno della FIL (Federazione Italiana Linfomi) una sottocommissione "paziente immunocompromesso" a cui

22 Spano JP, J Clin Oncol. 2008 Oct 10;26(29):4834-42; Vaccher E, Oncologist. 2014 Aug;19(8):860-7; Yarchoan R, N Engl J Med. 2018 Mar 15;378(11):1029-1041

23 Biggar RJ, J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39:293-299; Coghill AE, J Clin Oncol 2015;33:2376-2383; Marcus JL, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;24:1167-1173

24 Suneja G, Cancer. 2016 Aug 1;122(15):2399-407

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS

afferiscono sia ematologi che infettivologi per la migliore gestione del paziente e stesura dei protocolli terapeutici per il trattamento dei linfomi delle PLWH.

Regione Lombardia ha attivato un tavolo di lavoro per la stesura di un P-PDTA - Percorso Preventivo Diagnostico Terapeutico Assistenziale - sui Tumori in persone che vivono con HIV, quale strumento di pianificazione e programmazione delle prestazioni e delle attività che concorre al percorso multidisciplinare di cura del paziente.

Approccio diagnostico-terapeutico

L'iter diagnostico-terapeutico in questa popolazione richiede infatti tanto la valutazione dello stadio clinico e dei parametri immuno-virologici della malattia HIV, quanto dello stadio e degli score prognostici della malattia oncologica, senza dimenticare un approccio coordinato per la prevenzione, valutazione e gestione delle complicanze infettive. Numerosi studi mostrano come l'inizio precoce della ART alla diagnosi di infezione di HIV, oltre a migliorare la sopravvivenza del paziente, riduca del 30% l'incidenza di tumori. Questo beneficio è particolarmente visibile per i tumori AIDS-definienti (riduzione del 64%) e virus-relati (riduzione del 59%), probabilmente grazie al mantenimento di livelli di linfociti CD4+ elevati e alla ridotta esposizione a processi infiammatori cronici²⁵²⁶.

Inoltre, i dati di letteratura sono concordi nello sconsigliare la sospensione della ART durante il trattamento antiblastico. La combinazione di ART e chemioterapia, infatti, riduce il rischio di compromissione immunologica, alterazione dell'emopoiesi e di complicanze infettive, permettendo il mantenimento di densità e intensità di dose con conseguente miglioramento dei tassi di risposta obiettiva e della sopravvivenza⁵.

La polypharmacy (PP), definita come l'assunzione contemporanea di ≥ 5 farmaci, è un problema prevalente tanto nelle PLWH (incidenza stimata 15-39%) quanto nella popolazione oncologica (2-80%)²⁷. La PP è associata ad una ridotta qualità prescrittiva, sia in termini di sovra- (somministrazione di farmaci potenzialmente inappropriati) che sotto-prescrizione (omissione di farmaci) e aumenta il rischio di interazione farmacologica (Drug-Drug Interaction DDI). PP e DDI nel paziente oncologico HIV positivo sono associate ad una maggiore frequenza di complicanze post-operatorie, disfunzioni motorie e cognitive (cadute, alterazioni nelle ADL e IADL, delirio e agitazione psico-motoria), tossicità iatrogene di grado severo.

25 Silverberg MJ, Clin Infect Dis. 2021 Jun 1;72(11):1900-1909. INSIGHT START Study Group; N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):795-807

26 Hessel NA, Am J Epidemiol. 2007 May 15;165(10):1143-53

27 Mohamed MR, Oncologist. 2020 Jan;25(1):e94-e108. Edelman EJ, Curr Opin HIV AIDS. 2020 Mar;15(2):126-133

Percorso preventivo diagnostico terapeutico assistenziale (P-PDTA) del paziente affetto da **infezione/malattia HIV/AIDS**

CONCLUSIONI

Il presente documento è stato redatto utilizzando dati presenti in letteratura e nelle linee guida nazionali e internazionali per il trattamento di HIV/AIDS.

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 HIV/AIDS. Il Gruppo valuterà la possibilità di convocare il proponente laddove si ravvisi la pertinenza delle osservazioni con le finalità del P-PDTA.

Composizione del gruppo di lavoro regionale (GAT HIV):

- *Rappresentanti della DG Welfare: Danilo Cereda, Ida Fortino, Alberto Strada, Manuel Maffeo*
- *Esperto di Economia Sanitaria: Davide Croce*
- *Specialisti in Malattie Infettive e/o Pediatria: Paolo Bonfanti, Emanuele Focà, Antonella Castagna, Vania Giacomet, Andrea Gori, Giulia Marchetti, Roberto Ranieri, Giuliano Rizzardini, Stefano Rusconi*
- *Farmacista ospedaliero: Michela Franzin*
- *Rappresentante Associazioni Pazienti: Rosaria Iardino*

Si ringraziano per i contributi in specifici capitoli:

Catia Borriello, Simona Scarioni, Anna Danise, Simone Villa, Alessandro De Monte, Nicla La Verde, Barbara Antonelli.