

Lombardia

Decreto Dirigenziale 12.09.2023, n. 13382

**Approvazione del documento avente ad oggetto «Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS - anno 2023»**

IL DIRETTORE GENERALE

Visti:

- il d.p.c.m.29 novembre 2001 «Definizione dei livelli essenziali di assistenza»;
- il d.l.n.347/2001, convertito in legge con modificazioni dalla l.n.405/2001, recante «Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria»;

Richiamata la d.g.r.n.XI/7758 del 28 dicembre 2022«Determinazioni in ordine agli indirizzi di programmazione per l'anno 2023»;

Visto il documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS», approvato con Decreto del Direttore Generale Sanità n.7485 del 5 agosto 2011, periodicamente aggiornato, in ultimo con Decreto del Direttore Generale Welfare n.6672 del 18 maggio 2021 e s.m.i.;

Considerato che:

- la terapia per la patologia HIV ha raggiunto, grazie all'innovazione farmaceutica e assistenziale, livelli tali che consentono di garantire agli assistiti una qualità ed una aspettativa di vita analoga ai soggetti affetti da altre patologie croniche;
- sussiste la necessità di continuare ad aggiornare il percorso farmaco- terapeutico, al fine di armonizzare le modalità prescrittive della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS, monitorandone l'appropriatezza e razionalizzandone la relativa spesa;

Visto il documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS – Anno 2023», allegato parte integrante del presente atto, elaborato dai competenti uffici della D.G.Welfare, in collaborazione con gli esperti del settore, sulla base delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali di diagnosi e terapia della malattia da HIV;

Ritenuto pertanto di approvare il documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS – Anno 2023», allegato parte integrante del presente atto;

Precisato che:

- la prescrizione e l'erogazione della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS è a carico delle U.O.di Infettivologia delle Strutture sanitarie del SSR;
- l'erogazione dei medicinali per il trattamento della malattia HIV/AIDS può essere fatta per un periodo massimo di 3 mesi, per pazienti regolarmente in carico alla struttura erogatrice;

Valutato di attestare che il presente atto non è soggetto agli obblighi di pubblicazione di cui agli artt.26 e 27 del d.lgs.33/2013;

Ritenuto di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia (BURL) e sul sito istituzionale [www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it);

Vista la l.r.20/2008, nonché i provvedimenti organizzativi della XII legislatura;

**DECRETA**

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

- 1) Di approvare il documento avente ad oggetto «Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS – Anno 2023», allegato parte integrante del presente atto, al fine di armonizzare le modalità prescrittive della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS, monitorandone l'appropriatezza e razionalizzandone la relativa spesa.
- 2) Di confermare che:
  - la prescrizione e l'erogazione della terapia per il paziente affetto da malattia HIV/AIDS è a carico delle U.O.di Infettivologia delle Strutture sanitarie del SSR;
  - l'erogazione dei medicinali per il trattamento della malattia HIV/AIDS può essere fatta per un periodo massimo di 3 mesi, per pazienti regolarmente in carico alla struttura erogatrice.
- 3) Di pubblicare il presente atto sul BURL e sul sito [www.regione.lombardia.it](http://www.regione.lombardia.it)

# REGIONE LOMBARDIA

DIREZIONE GENERALE WELFARE

---

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

**2023**



Regione  
Lombardia

## **SOMMARIO**

### **Introduzione**

### **Il PDTA nell'adulto con malattia da HIV**

### **L'HIV/AIDS in Regione Lombardia**

### **Appropriatezza nella presa in carico del paziente con malattia da HIV**

- Infezione acuta primaria
- Diagnosi
- Infezione cronica

### **Presa in carico della persona che vive con HIV alla luce delle recenti normative di Regione Lombardia**

- Presa in carico della cronicità e ruolo delle Unità Operative di Malattie Infettive
- Opportunità offerte dalla Legge Regionale 22/2021 e dal DM 77/2022
- Appropriatezza clinica nel follow-up del paziente HIV-positivo

### **Valutazione e preparazione del paziente**

### **La presa in carico della persona anziana con malattia da HIV**

- Valutazione della fragilità
- Scelta del regime antiretrovirale

### **Quando iniziare il trattamento**

### **La terapia antiretrovirale**

### **Con quale regime iniziare**

### **Aderenza alla terapia**

### **Ottimizzazione della terapia antiretrovirale**

### **Fallimento terapeutico**

### **Trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente, non necessariamente in fallimento virologico**

### **Qualità della vita**

### **Considerazioni farmacoeconomiche**

### **Monitoraggio ed indicatori di risultato**

### **Percorso diagnostico terapeutico del bambino affetto da malattia HIV/AIDS**

### **Quando iniziare la terapia antiretrovirale**

### **Come iniziare la terapia antiretrovirale nel bambino**

- Approccio al bambino con fallimento della terapia antiretrovirale
  - L'aderenza alla terapia antiretrovirale

## **APPENDICI**

### **APPENDICE 1: L'offerta vaccinale**

### **APPENDICE 2: La PrEP**

- Destinatari
- Condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità (stabiliti da AIFA)
- Schemi posologici
- Monitoraggio clinico e follow-up

### **APPENDICE 3: Le persone tossicodipendenti che vivono con HIV**

### **APPENDICE 4: Le persone migranti che vivono con HIV**

### **APPENDICE 5: Le persone transgender che vivono con HIV**

### **APPENDICE 6: Le persone che vivono con HIV all'interno degli istituti penitenziari**

### **APPENDICE 7: La COVID-19 in persone che vivono con HIV (PLWH)**

- Rischio clinico in PLWH
- Aspetti di gestione clinica di COVID-19 in PLWH
- Prevenzione di COVID-19 nelle PLWH

### **APPENDICE 8: La gravidanza**

- Screening
- Donne con diagnosi in gravidanza
- Consulenza preconcezionale in donne con infezione da HIV che pianificano una gravidanza
- Donna con infezione da HIV *naïve* alla terapia antiretrovirale
- Donne in gravidanza già in terapia

### **APPENDICE 9: La prevenzione delle malattie cardiovascolari nelle persone che vivono con HIV**

- Valutazione del rischio e gestione clinica

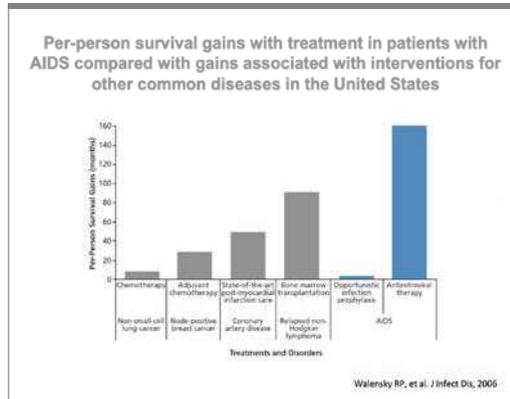
### **APPENDICE 10: L'approccio alla patologia oncologica nelle persone che vivono con HIV**

- Approccio diagnostico-terapeutico

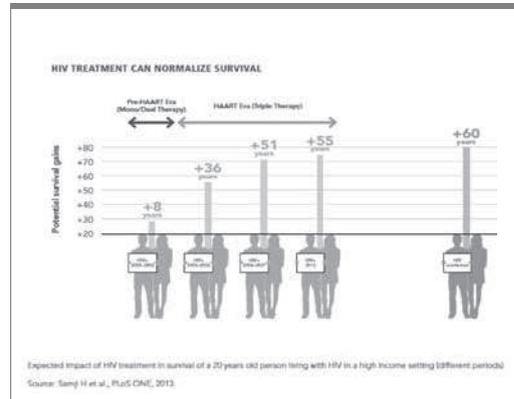
## **CONCLUSIONI**

## INTRODUZIONE

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.

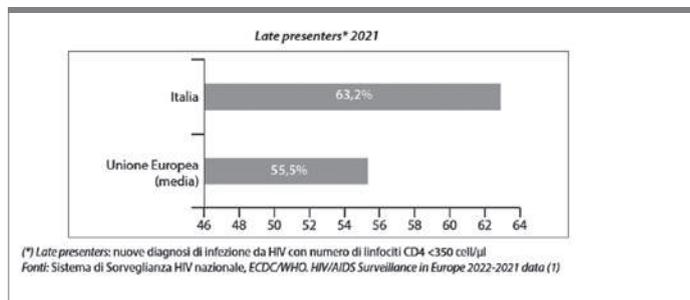


**Figura 1:** Confronto della sopravvivenza a seguito del trattamento farmacologico con antiretrovirali nei pazienti con HIV/AIDS rispetto ad altre patologie in USA.



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

Per continuare a ottenere e mantenere simili risultati, è però necessario conoscere lo stato di sieropositività dei pazienti il prima possibile e iniziare il trattamento indipendentemente dal livello dei CD4. Si ricorda che, ancora oggi, in Italia si stimano tra l'11% e il 13% di casi di infezione da HIV non diagnosticati (Mammone A, Pezzotti P, Regine V *et al.* AIDS, 2016;30:1131-6) e un'elevata percentuale di *late presenters*, più alta rispetto alla media europea (**Figura 3**).



**Figura 3:** *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 2022-2021 data (1)

Questo documento, rivisto alla luce delle Deliberazioni della Giunta di Regione Lombardia numero X/6164 del 30/01/2017<sup>1</sup> e numero X/6551 del 4/05/2017<sup>2</sup> (in base alle quali "Regione Lombardia avvia un percorso di riconversione dell'offerta sanitaria regionale, ispirata ai principi di integrazione, continuità dell'azione di cura e gestione proattiva del malato cronico"), della recente Legge Regionale 14 dicembre 2021, n. 22<sup>3</sup> e del DM 77/2022<sup>4</sup>, 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.

<sup>1</sup> Il testo della delibera è scaricabile al link [https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/f2ec5853-447c-4fc2-b4d4-e36d651ebbf/delibera+6164\\_30017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=f2ec5853-447c-4fc2-b4d4-e36d651ebbf](https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/f2ec5853-447c-4fc2-b4d4-e36d651ebbf/delibera+6164_30017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=f2ec5853-447c-4fc2-b4d4-e36d651ebbf)

<sup>2</sup> Il testo della delibera è scaricabile al link [https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/e8579ec8-458b-4a81-975f-894dd2be9770/Delibera+n.+X.6551+del+04\\_05\\_2017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=e8579ec8-458b-4a81-975f-894dd2be9770](https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/e8579ec8-458b-4a81-975f-894dd2be9770/Delibera+n.+X.6551+del+04_05_2017.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=e8579ec8-458b-4a81-975f-894dd2be9770)

<sup>3</sup> Il testo della legge è scaricabile al link [https://normelombardia.consiglio.regione.lombardia.it/normelombardia/accessibile/main.aspx?exp\\_coll=lr002021121400022&view=showdoc&iddoc=lr002021121400022&selnode=lr002021121400022](https://normelombardia.consiglio.regione.lombardia.it/normelombardia/accessibile/main.aspx?exp_coll=lr002021121400022&view=showdoc&iddoc=lr002021121400022&selnode=lr002021121400022)

<sup>4</sup> Il testo del DM 77/2022 è scaricabile a questo link <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/06/22/22G00085/sg>

La scelta di definire un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (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 i servizi sanitari regionali.

Il rapporto OsMed-AIFA sui consumi farmaceutici del 2021<sup>5</sup>, pubblicato nel 2022, evidenzia come la spesa farmaceutica nazionale totale (pubblica e privata) nel 2021 sia stata pari a 32,2 miliardi di euro, in aumento del 3,5% rispetto al 2020, e rappresenti un'importante componente della spesa sanitaria nazionale che incide per il 1,9 % del prodotto interno lordo (PIL). La spesa pubblica, con un valore di 22,3 miliardi, ha rappresentato il 69,2% della spesa farmaceutica complessiva e il 17,4% della spesa sanitaria pubblica, ed è in aumento rispetto al 2020 (+2,6%).

La spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche è stata di 13,8 miliardi di euro (233,5 euro pro capite), in crescita (+4,8%) rispetto all'anno precedente, mentre i consumi rimangono stabili (-0,3%).

Regione	Spesa SSN (milioni)	Spesa SSN pro capite		DDD/1000 abitanti die		Costo medio DDD	
		€	Δ% 21/20	N.	Δ% 21/20	€	Δ% 21/20
Piemonte	975,5	218,1	1,9	189,4	-3,9	3,1	5,7
Valle d'Aosta	22,3	175,9	7,9	169,3	-7,8	2,8	16,7
Lombardia	1.934,1	195,7	4,7	111,7	1,2	4,8	3,2
PA Bolzano	109,3	220,2	3,2	195,9	-2,2	3,1	5,2
PA Trento	105,0	197,9	7,1	198,1	4,3	2,7	2,3
Veneto	1.082,5	221,2	4,4	210,2	-4,3	2,9	8,8
Friuli VG	300,1	235,8	2,2	193,5	8,2	3,3	-5,9
Liguria	397,5	238,2	4,4	207,1	-4,5	3,1	9,0
Emilia R.	1.157,1	257,1	11,7	300,1	-2,1	2,3	13,8
Toscana	926,9	240,8	-0,7	204,0	-4,8	3,2	4,0
Umbria	243,9	269,3	7,0	227,3	0,5	3,3	6,2
Marche	398,1	257,2	3,7	223,4	-1,1	3,1	4,7
Lazio	1.321,1	233,3	4,3	131,8	-2,3	4,8	6,5
Abruzzo	335,6	256,6	3,4	138,5	-7,5	5,1	11,5
Molise	70,2	229,4	2,3	144,0	9,4	4,4	-6,8
Campania	1.389,9	266,7	4,0	157,6	3,0	4,6	0,7
Puglia	1.010,3	260,3	4,6	152,8	-0,6	4,7	5,0
Basilicata	136,0	247,3	0,0	147,7	0,7	4,6	-1,0
Calabria	461,9	253,5	6,9	150,9	6,6	4,6	0,0
Sicilia	1.047,8	223,5	9,7	155,4	12,8	3,9	-3,0
Sardegna	408,1	246,2	3,3	181,4	6,0	3,7	-2,7
Italia	13.833,2	233,5	4,8	179,0	-0,3	3,7	4,8
Nord	6.083,3	218,5	5,3	184,8	-1,8	3,2	6,9
Centro	2.890,0	241,5	2,8	173,7	-2,8	3,8	5,5
Sud e isole	4.859,9	250,2	5,3	155,7	4,4	4,4	0,6

Fonte: elaborazione OsMed su dati NSIS relativi alla Tracciabilità del Farmaco – D.M. 15 luglio 2004

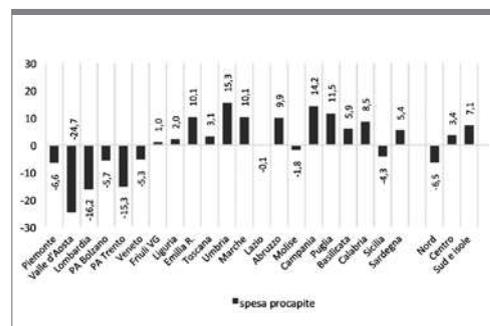
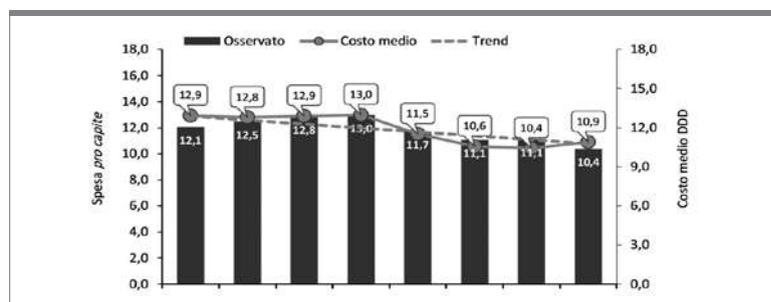


Tabella 1 e Figura 4: Spesa e consumi per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2021-2020.

Relativamente agli antiretrovirali, lo stesso rapporto mostra come la spesa per questa tipologia di farmaci sia in ulteriore diminuzione e si sia assestata sotto i 700 milioni di euro/anno. In particolare, nel 2021 la spesa pro capite dei farmaci antivirali anti-HIV, è stata pari a 10,4 euro, registrando una riduzione rispetto all'anno precedente del 6,5%: tale andamento è stato determinato da un decremento dei consumi (-10,4%), a fronte di un incremento del costo medio per DDD del +4,7% (si vedano tabelle sottostanti).

In generale, rispetto al 2014 la spesa di questa categoria di farmaci ha fatto registrare una riduzione del 14% e un tasso di decrescita medio annuo (CAGR) del 2,1%. Il costo medio per DDD ha mostrato dal 2018 un trend decrescente ed è stato pari nel 2021 a 10,9 euro.

Figura 5: Antivirali anti-HIV, andamento temporale 2014-2021 della spesa pro capite e del costo medio per giornata di terapia.



<sup>5</sup> Il rapporto è visionabile a questo link <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2021>

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

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	DDD/1000 ab die	Δ % 21-20	CAGR % 14-21	Costo medio DDD	Δ % 21-20
Regimi coformulati (2 NRTI + 1 INSTI)	3,15	-4,3	82,5	0,4	-1,2	88,9	20,93	-2,9
Regimi coformulati (2 NRTI + 1NNRTI)	1,75	-12,4	-1,9	0,3	-10,0	0,5	18,09	-2,5
INSTI	1,43	-32,6	6,4	0,3	-30,0	9,0	13,20	-3,4
Regimi coformulati (1 NNRTI + 1 INSTI)	1,08	>100	-	0,2	>100	-	16,60	0,0
NRTI	0,86	-24,6	-23,0	1,0	-14,4	-3,4	2,36	-11,7
Regimi coformulati (2NRTI + 1 IP)	0,82	-2,5	-	0,1	-2,2	-	21,85	0,0
IPS	0,56	-36,4	-20,8	0,2	-39,6	-16,1	8,81	5,5
Regimi coformulati (1 NRTI + 1 INSTI)	0,44	68,6	-	0,1	69,1	-	18,31	0,0
NNRTI	0,18	-20,9	-15,2	0,1	-20,4	-11,2	4,82	-0,3
Altri antiretrovirali anti-HIV	0,09	-19,9	-14,5	0,0	-20,2	-11,7	34,17	0,6
<b>Antivirali anti-HIV</b>	<b>10,37</b>	<b>-6,5</b>	<b>-2,1</b>	<b>2,6</b>	<b>-10,4</b>	<b>0,3</b>	<b>10,91</b>	<b>4,7</b>
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide	1,81	35,5	-	0,2	35,9	-	19,96	0,0
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide	1,52	-12,8	-	0,2	-12,6	-	19,96	0,0
dolutegravir/lamivudina	1,08	>100	-	0,2	>100	-	16,60	0,0
dolutegravir/abacavir/lamivudina	1,05	-23,1	-	0,1	-22,9	-	21,48	0,0
dolutegravir	0,95	-37,7	95,0	0,2	-37,5	95,2	16,42	0,0
cobicistat/darunavir/emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,82	-2,5	-	0,1	-2,2	-	21,85	0,0
emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,51	-25,7	-	0,1	-25,5	-	11,29	0,0
raltegravir	0,48	-19,5	-8,8	0,1	-18,9	-2,1	9,51	-0,5
dolutegravir/rilpivirina	0,44	68,6	-	0,1	69,1	-	18,31	0,0
darunavir/cobicistat	0,41	-22,1	-	0,1	-21,9	-	12,25	0,0

**Tabella 2:** Antivirali anti-HIV, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2021.

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, dato che, come suggerito dallo stesso rapporto OsMed-AIFA, potrebbe riflettere la diversa epidemiologia della patologia nelle diverse regioni italiane. Si ritiene che questo PDTA possa essere uno strumento utile a contribuire alla costruzione di quanto suggerito dal rapporto stesso: "appare utile che si avviino processi di informatizzazione in anonimato dei pazienti sottoposti a terapie antiretrovirali non solo per una migliore definizione e valutazione dell'andamento dell'infezione, ma anche per un più accurato sistema di controllo degli esiti terapeutici."

Regione	2020			2021			Δ % 21-20			CAGR % 14-21		
	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	11,61	2,7	11,74	10,08	2,3	12,09	-13,2	-15,5	3,0	-1,4	0,2	-1,5
Valle d'Aosta	6,34	1,8	9,38	7,41	1,8	11,07	16,9	-0,7	18,1	4,3	6,4	-2,0
Lombardia	17,69	4,1	11,84	17,07	3,8	12,31	-3,5	-7,0	4,0	-2,1	-1,1	-1,0
PA Bolzano	8,42	1,9	12,36	5,92	1,3	12,86	-29,7	-32,3	4,1	-3,4	-4,2	0,8
PA Trento	8,67	2,0	11,74	8,02	1,8	12,31	-7,5	-11,5	4,8	0,1	1,2	-1,2
Veneto	9,39	2,9	8,98	8,89	2,5	9,65	-5,4	-11,7	7,5	-2,3	0,1	-2,5
Friuli VG	7,62	2,3	9,25	7,35	2,1	9,59	-3,6	-6,9	3,7	0,0	3,4	-3,3
Liguria	10,96	2,4	12,45	10,63	2,2	13,48	-3,0	-10,2	8,3	-1,5	-1,0	-0,4
Emilia R.	12,50	4,4	7,81	12,67	4,2	8,30	1,3	-4,5	6,3	-3,5	1,2	-4,7
Toscana	13,49	3,4	10,86	12,08	2,5	13,05	-10,4	-25,3	20,2	-0,6	0,3	-0,9
Umbria	10,47	2,1	13,67	10,20	2,0	13,72	-2,6	-2,7	0,4	-0,1	-0,3	0,2
Marche	10,85	2,6	11,49	9,69	2,3	11,42	-10,7	-9,9	-0,6	-1,6	0,7	-2,3
Lazio	14,04	3,4	11,41	12,55	2,9	11,92	-10,6	-14,2	4,5	-2,7	-1,0	-1,7
Abruzzo	8,03	1,9	11,39	7,23	1,8	11,04	-10,0	-6,9	-3,1	0,5	3,4	-2,8
Molise	3,29	0,9	9,51	2,81	1,0	8,02	-14,7	1,5	-15,7	-2,2	4,1	-6,1
Campania	6,51	2,0	8,82	6,08	1,9	8,56	-6,6	-3,6	-2,9	-2,7	2,8	-5,4
Puglia	7,18	2,2	8,75	7,10	2,2	8,88	-1,2	-2,3	1,5	-3,5	1,7	-5,1
Basilicata	4,91	1,2	11,52	3,52	1,1	8,79	-28,4	-5,9	-23,7	-2,5	2,7	-5,0
Calabria	3,80	1,2	8,31	3,53	1,0	10,17	-7,2	-23,9	22,3	-3,1	0,3	-3,5
Sicilia	7,05	1,8	10,67	6,32	1,6	10,61	-10,4	-9,6	-0,5	-0,9	2,0	-2,9
Sardegna	10,06	3,4	8,14	9,33	2,7	9,40	-7,3	-19,5	15,5	-5,3	-0,2	-5,0
<b>Italia</b>	<b>11,09</b>	<b>2,9</b>	<b>10,42</b>	<b>10,37</b>	<b>2,6</b>	<b>10,91</b>	<b>-6,5</b>	<b>-10,4</b>	<b>4,7</b>	<b>-2,1</b>	<b>0,3</b>	<b>-2,4</b>
Nord	13,17	3,4	10,52	12,55	3,1	11,01	-4,7	-8,7	4,7	-2,1	-0,1	-2,0
Centro	13,18	3,2	11,34	11,85	2,6	12,32	-10,1	-17,0	8,6	-1,7	-0,4	-1,4
Sud e Isole	6,83	2,0	9,29	6,33	1,8	9,42	-7,2	-8,3	1,4	-2,6	1,9	-4,4

**Tabella 3:** Antivirali anti-HIV, andamento regionale della spesa pro capite, del consumo (DDD/1000 abitanti die) e costo medio per giornata di terapia: confronto 2014-2021.

Di fatto, questo 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

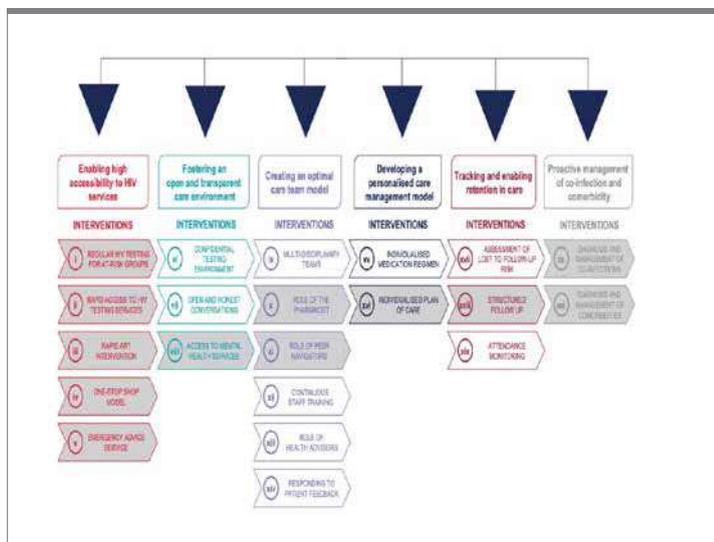
  

ART cost	Pre-CP (€) Mean±SE Median (IQR)	Post-CP (€) Mean±SE Median (IQR)	p-value	Absolute Value (€) Pre-CP vs Post-CP scenario	% Pre-CP vs Post-CP scenario
Study Population	9,540.24 ± 96.20 9,601.28 (7,948.76–10,039.70)	8,708.28 ± 91.58 9,199.56 (7,629.39–9,877.83)	<0.0001	-831.96	-8.72%
First Line	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%

**Tabella 4:** Outcomes clinici (viremia non identificabile) e variazione costo terapia antiretrovirale pro-capite prima e dopo implementazione PDT 2011 Regione Lombardia (Croce D et al. PLoS ONE 2016).

Il presente 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 6:** Interventi prioritari evidence based nella gestione del paziente con infezione da HIV (Cox J et al. PLoS ONE 2019).

## IL PDTA NELL'ADULTO CON MALATTIA 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. 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<sup>1</sup>).

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 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). 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"), non è a carico dei SSR e, quindi, non rendicontabile nel tracciato file F. Tale uso è da effettuarsi solo 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).

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 infetti, gli obiettivi strategici del presente 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 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.

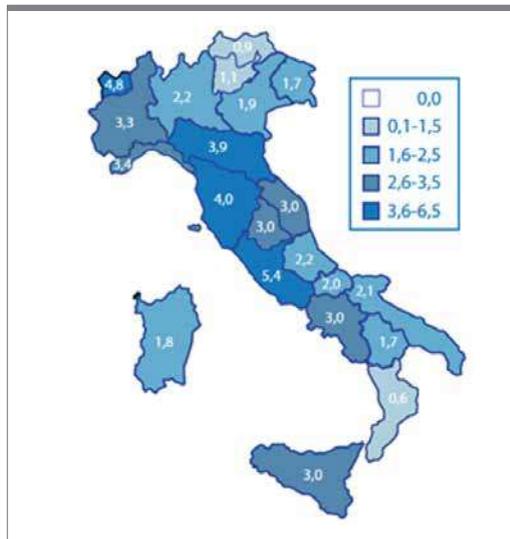
---

<sup>1</sup>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

## L'HIV/AIDS IN REGIONE LOMBARDIA

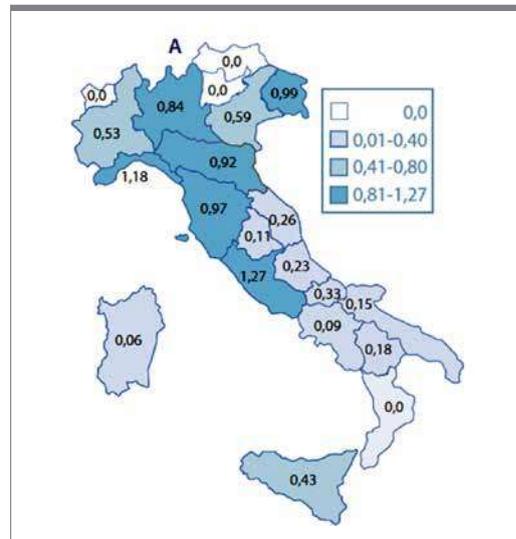
Nel contesto nazionale, secondo i dati riportati dal recente rapporto del Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (Not Ist Super Sanità 2022; Volume 35, numero 11, novembre 2022), relativi ai casi notificati al 31 dicembre 2021, l'incidenza di nuove diagnosi infezione da HIV in Regione Lombardia è pari a 2,2 casi per 100.000 abitanti (vedi figure sottostanti), con il 44,3 % dei casi riportati in maschi che fanno sesso con maschi (MSM).

Da sottolineare come in Lombardia ancora il 48,9% dei nuovi casi di sieropositività siano stati diagnosticati con CD4 inferiori a 200/ $\mu$ L,(66,1% con CD4 inferiori a 350/ $\mu$ L), sopra la media nazionale (44,5 e 63,2% rispettivamente). Per i casi conclamati di AIDS la Lombardia risulta ancora tra le regioni a maggior incidenza con 0,84 casi ogni 100.000 residenti.



**Figura 7:** Incidenza diagnosi HIV per 100.000 residenti per regione, e andamento incidenza di HIV in Lombardia, al 31 dicembre 2021.

**Fonte:** Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Volume 35, numero 11, novembre 2022.



**Figura 8:** Incidenza di AIDS per 100.000 residenti per regione di residenza al 31 dicembre 2019.

**Fonte:** Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Volume 35, numero 11, novembre 2022.

Il rapporto del COA sottolinea come la lettura dei dati debba essere fatta prendendo considerazione l'impatto della pandemia da COVID-19.

A questo proposito, di seguito sono riportati i risultati relativi a elaborazioni aggiuntive del database della Sorveglianza HIV/AIDS o a progetti di ricerca coordinati dal COA. (Tratto da Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Volume 35, numero 11, novembre 2022).

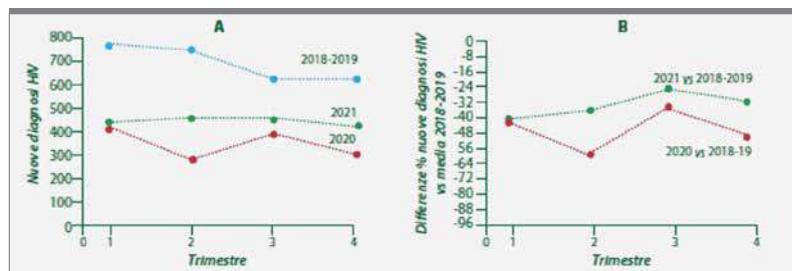
La pandemia da COVID-19 continua e, pertanto, risulta importante valutare accuratamente il suo effetto sulla sanità pubblica, in particolare l'impatto sul monitoraggio di altre infezioni come, ad esempio, l'HIV. Per tale obiettivo abbiamo analizzato i dati del Sistema di sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezioni da HIV nei due anni pre-pandemici (2018-2019) confrontandoli con i due anni pandemici: 2020-2021.

Nella **Figura 9 parte A** è riportato l'andamento del numero di nuove diagnosi HIV negli anni 2018-2019 (media dei due anni) e negli anni 2020 e 2021 per trimestre di diagnosi.

Si evidenzia che negli anni pandemici 2020 e 2021 il numero delle diagnosi HIV segnalate è risultato inferiore alla media dei due anni precedenti 2018-2019 in tutti i trimestri (**Figura 9 parte A**).

La riduzione maggiore del numero di diagnosi HIV si è osservata nel primo anno di pandemia e, in particolare, nel secondo trimestre, con la riduzione del 63% rispetto alla media dei due anni precedenti (**Figura 1 parte B**); mentre nel 2021, sempre nel secondo trimestre, la riduzione percentuale del numero di diagnosi è meno marcata rispetto al 2020 (**Figura 9 parti A e B**). È da osservare che tale riduzione tende a decrescere negli ultimi due trimestri per entrambi gli anni pandemici 2020 e 2021.

**Figura 9:** Aggiornamento delle diagnosi HIV pre COVID-19 e confronto con anni pandemici. **A:** Andamenti del numero di nuove diagnosi HIV, media degli anni 2018-2019, 2020 e 2021 per trimestre di diagnosi. **B:** Andamento delle riduzioni percentuali del numero di nuove diagnosi HIV, media degli anni 2018-2019, 2020 e 2021 per trimestre di diagnosi.  
**Fonte:** Notiziario COA, ISS.

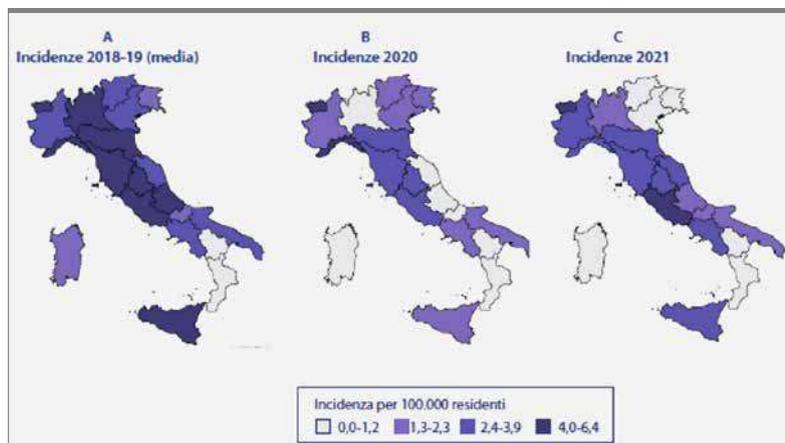


Nella **Figura 10** sono riportate le incidenze regionali delle nuove diagnosi HIV per 100.000 residenti: nella **parte A** le incidenze regionali 2018-2019 (media dei due anni), nella **parte B** quelle del 2020 e nella **parte C** le incidenze del 2021. Confrontando gli anni della pandemia con il biennio precedente, si osserva una riduzione del numero delle regioni (che passano da 9 a 2), con incidenza elevata (compresa tra 4,3 e 6,4 per 100.000 residenti).

Nel 2020 la diminuzione dell'incidenza si è registrata in molte regioni: al Nord soprattutto in Lombardia (da 6,0 a 1,3 per 100.000) e in Piemonte (da 3,9 a 2,1 per 100.000); al Centro soprattutto nelle Marche (da 4,2 a 1,8 per 100.000); al Sud-Isole soprattutto in Abruzzo (da 5,0 a 0,8 per 100.000) e in Sardegna (da 2,5 a 1,2 per 100.000).

Nel 2021 le incidenze regionali delle nuove diagnosi HIV, tendono ad aumentare rispetto al 2020, ma in almeno il 50% delle regioni, rimangono, comunque più basse rispetto al biennio pre-pandemico.

Nel 2021, 11 regioni presentano un'incidenza che supera il 2,9 per 100.000 residenti.



**Figura 10:** Aggiornamento delle diagnosi HIV pre i-19 e confronto con anni pandemici. Incidenza regionale delle nuove diagnosi HIV per 100.000 residenti.  
**A:** Incidenza 2018-2019 (media)  
**B:** Incidenza 2020  
**C:** Incidenza 2021  
**Fonte:** Notiziario COA, ISS.

In conclusione, in confronto al periodo 2018-2019, il calo del numero di diagnosi HIV registrato nel 2020 si è confermato in misura meno marcata anche nel 2021, con un aumento delle diagnosi specie nel secondo trimestre del 2021.

Malgrado questo aumento relativo delle diagnosi nel 2021, l'incidenza HIV rimane, in quasi tutte le regioni, comunque inferiore a quella degli anni pre-pandemici.

## APPROPRIATEZZA NELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON MALATTIA 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 linfoadenopatia.

La sintomatologia sopra 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 sei 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.* JAIDS 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.

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 cura<sup>1</sup> 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.

---

<sup>1</sup> "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*)"

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

### Presa in carico della cronicità e ruolo delle Unità Operative di Malattie Infettive

Come previsto dalla "Deliberazione Regionale N° X/6551 del 04/05/2017" anche per l'infezione da HIV/AIDS, come per tutte le altre 62 categorie di cronicità, i pazienti sono suddivisi in 3 classi a complessità decrescente:

- **Livello 1:** soggetti ad elevata fragilità clinica in cui sono presenti oltre la patologia principale almeno tre co-morbilità;
- **Livello 2:** soggetti con cronicità poli-patologica in cui è presente la patologia principale e una o due co-morbilità;
- **Livello 3:** soggetti con una cronicità in fase iniziale, presenza della sola patologia principale.

Il DM 77/2022 utilizza una stratificazione differente in base ai bisogni assistenziali:

**Tabella 5:** Livelli di stratificazione del rischio sulla base dei bisogni socioassistenziali, fonte DM 77/2022.

	Classificazione del bisogno di salute	Condizione clinica/sociale	Bisogno/intensità assistenziale	Azioni (presa in carico derivante)
<b>Stratificazione del rischio</b>	<b>I Livello</b> Persona in salute	Assenza di condizioni patologiche	Assenza di necessità assistenziali	Azioni di promozione della salute e di prevenzione primaria
	<b>II livello</b> Persona con complessità clinico assistenziale minima o limitata nel tempo	Assenza di cronicità/fragilità	Utilizzo sporadico servizi (ambulatoriali, ospedalieri limitati ad un singolo episodio clinico reversibile)	Azioni proattive di stratificazione del rischio basato su familiarità e stili di vita
	<b>III livello</b> Persona con complessità clinico assistenziale media	Presenza di cronicità e/o fragilità e/o disabilità iniziale prevalentemente mono patologica perdurante nel tempo. Buona tenuta dei determinanti sociali	Bassa/media frequenza di utilizzo dei servizi	Azioni coordinate semplici di presa in carico, supporto proattivo e di orientamento
	<b>IV livello</b> Persona con complessità clinico assistenziale medio-alta con o senza fragilità sociale	Presenza di cronicità/fragilità/disabilità con patologie multiple complesse con o senza determinanti sociali deficitari	Elevato utilizzo dei servizi sanitari e socio-sanitari con prevalenti bisogni extra-ospedalieri o residenziali	Azioni coordinate complesse, integrazione tra setting assistenziali, presa in carico multiprofessionale, supporto attivo ed orientamento alla persona o al caregiver, in relazione ai bisogni socioassistenziali
	<b>V livello</b> Persona con complessità clinico assistenziale elevata con eventuale fragilità sociale	Presenza di multimorbilità, limitazioni funzionali (parziale o totale non autosufficienza) con determinanti sociali deficitari perduranti nel tempo	Bisogni assistenziali prevalenti e continuativi di tipo domiciliare, ospedaliero, semi residenziale o residenziale	Azioni coordinate complesse, integrazione tra setting assistenziali, presa in carico multiprofessionale, supporto attivo ed orientamento alla persona o al caregiver, in relazione ai bisogni socioassistenziali
	<b>VI livello</b> Persona in fase terminale	Patologia evolutiva in fase avanzata, per la quale non esistono più possibilità di guarigione	Bisogni sanitari prevalentemente palliativi	Azioni coordinate complesse, integrazione tra setting assistenziali, presa in carico multiprofessionale, supporto attivo ed orientamento alla persona o al caregiver, in relazione ai bisogni socioassistenziali

Indipendentemente dal modello di stratificazione del rischio che si decida di utilizzare, è importante sottolineare come l'attuale modello di gestione del paziente HIV-positivo in Italia, affidato alle UU.OO. di Malattie Infettive, abbia garantito una "continuità di cura" e una qualità delle cure ritenute oggi tra le migliori nei paesi avanzati, come testimoniano l'elevato tasso di successo virologico e le elevate percentuali di mantenimento in cura (*retention in care*) dei pazienti affetti da tale patologia nel nostro Paese.

Ciò deriva in primo luogo dalla sempre più complessa conoscenza specialistica che tale patologia richiede ma, soprattutto, da modelli di assistenza sperimentati con successo negli anni anche attraverso la costruzione di reti multidisciplinari. Il gruppo di approfondimento tecnico (GAT) regionale ritiene che tale modello continui a rimanere valido, soprattutto per la gestione del malato complesso in particolare i livelli 1 e 2 previsti nella DGR X/6551 e i livelli dal III al VI del DM 77/2022.

## **Opportunità offerte dalla Legge Regionale 22/2021 e dal DM 77/2022**

La L.22/2021 e il DM 77/2022 pongono l'accento sulla differenziazione dei percorsi in termini di assistenza territoriale in chiave di:

- Medicina di iniziativa;
- Gestione dei pazienti cronici;
- Distretto come articolazione all'interno del quale si sviluppa la medicina territoriale;
- Sviluppo delle strutture di prossimità (Casa di Comunità);
- Multidisciplinarietà;
- Potenziamento cure domiciliari;
- Integrazione sociosanitaria;
- Digitalizzazione dei servizi.

L'opportunità della norma, per le persone che vivono con HIV, va ravvisata nell'offrire prestazioni che nell'essere sempre più vicine alle persone in ottica di prossimità territoriale, possano agevolarne la fruizione, fatto salvo il ruolo del medico infettivologo che rimane il riferimento clinico primario.

Un ruolo centrale è rappresentato dalla Casa di Comunità, luogo fisico di prossimità dove il paziente entra in contatto con i servizi di assistenza sanitaria, che garantisce la presa in carico della cronicità e fragilità in ottica di sanità di iniziativa mediante l'attivazione di percorsi di cura multidisciplinari.

Sono servizi erogabili presso la Casa di Comunità:

- Test HIV;
- Esami di laboratorio;
- Dispensazione dei farmaci;
- Somministrazione dei farmaci.

I percorsi organizzativi e la definizione delle prestazioni eseguibili presso le Case di Comunità dovranno essere stabiliti dai centri di Malattie Infettive delle singole ASST in relazione alla propria organizzazione territoriale e agli accordi con le Direzioni e con la SC Farmacia.

## **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 dal 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 *naïve*, 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 in sintonia con il Ministero della Salute.

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)	x		
	Piano terapeutico		x		x		
	Valutazione aderenza			x	x		
	Valutazione stili di vita	x			x		
	Valutazione tollerabilità terapia			x	x		
	Valutazione co-morbidità	x				x	
	Visite altri Specialisti						x
LABORATORIO	HIV-RNA plasmatico	x <sup>^</sup>		x (poi ogni 2 mesi fino a soppressione)	x		
	Linfociti CD4	x <sup>^</sup>			x (l valutazione dopo 3 mesi inizio)		
	Rapporto CD4/CD8	x <sup>^</sup>				x	
	Test resistenza PR e RT	x					
	Test resistenza INI	x					
	Emocromo	x <sup>^</sup>		x	x		
	Creatinina	x <sup>^</sup>		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					x
	Sierologia Lue	x					x
	Sierologia Toxo	x					x
	Sierologia CMV	x					x
TST o test IGRA (se CD4 > 200)	x						
ESAMI STRUMENTALI VALUTAZIONE CO-MORBOSITÀ	Framingham (> 40 anni)	x				x	
	BMI	x			x		
	Pressione sanguigna	x			x		
	eGFR	x			x		
	FRAX (>40 anni)	x				x	
	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 ≥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 <sup>°</sup>	
Anoscopia (MSM)							x

Tabella 6: Percorso cronicità - Livello di complessità 3 (II-III livello secondo DM 77/2022).

\* Anche bilirubina frazionata se terapia con Atazanavir;

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

<sup>^</sup> 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
<b>Tipologia</b>	<b>Prestazione</b>				
<b>AMBULATORIALE</b>	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				
<b>LABORATORIO</b>	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/r)	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	
<b>ESAMI STRUMENTALI</b>	Framingham	x		x	
	BMI	x		x	
	Pressione sanguigna	x		x	
	eGFR	x		x	
	FRAX (>40 anni)	x		x	
	DXA (Uomini > 50 anni, Donne in menopausa, FRAX > 10%)	x			
<b>VALUTAZIONE CO-MORBOSITÀ</b>	Spirometria (Se fattori di rischio BPCO)	x		x	
	TC torace a basse radiazioni (> 55 anni e pack/year ≥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)				

**Tabella 7:** 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
<b>Tipologia</b>	<b>Prestazione</b>					
<b>AMBULATORIALE</b>	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
<b>LABORATORIO*</b>	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				
	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			
	<b>Sodio, Potassio</b>	x				x (se terapia con diuretici)
	Crioglobuline	x				x
<b>ESAMI STRUMENTALI  VALUTAZIONE CO-MORBOSITÀ</b>	FIB-4	x				
	Child Turcotte Pugh	x	x (se F4)			
	MELD	x <sup>o</sup>	x			
	Ecografia addome	x	x			
	Fibroscan	x			x	
	EGDS <sup>^</sup>	x			Se varici non in profilassi	Se negativo basale ogni 3 anni
	BMI	x				x

**Tabella 8:** 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;

<sup>^</sup>Se Piastrine < 150.000 o Fibroscan superiore a 21 Kpa;

<sup>o</sup> Inviare paziente per valutazione a Centro Trapianti se MELD 1.

## 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.

## LA PRESA IN CARICO DELLA PERSONA ANZIANA CON MALATTIA 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 50 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 deve divenire parte della pratica clinica. È importante poter offrire a queste persone 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 malattie 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, lunghezza 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, sindrome 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 50 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*" 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.

### Scelta del regime antiretrovirale

Non esistono univoche raccomandazioni sulla scelta del regime antiretrovirale più adatto. 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. La scelta di regimi, semplici, in *single tablet regimen*, che abbiano un basso profilo di tossicità e di interazione farmacologica e buona tollerabilità è fortemente raccomandato. 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.

Alla stregua dell'efficacia virologica ed immunologica, acquisisce la medesima importanza la valutazione della presenza di co-morbilità, di politerapie ed alle interazioni farmacologiche, è fortemente raccomandato che la considerazione della politerapia e delle possibili interazioni farmacologiche siano costantemente rivalutate e controllate tenendo presente non solo il carico della terapia antiretrovirale, ma tutto 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.

## QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO

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 definenti) 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 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 (criptococcosi 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 co-morbilità 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).

## LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Come sopra accennato, le indicazioni sull'utilizzo degli specifici antiretrovirali riportate nel presente PDTA fanno riferimento alle sole molecole che hanno ottenuto la registrazione e la rimborsabilità al momento della pubblicazione dello stesso. Questa edizione del PDTA recepisce l'autorizzazione e la rimborsabilità di rilpivirina long-acting (RPV LA), cabotegravir long-acting (CAB LA), fostemsavir (FTR) e lenacapavir (LEN).

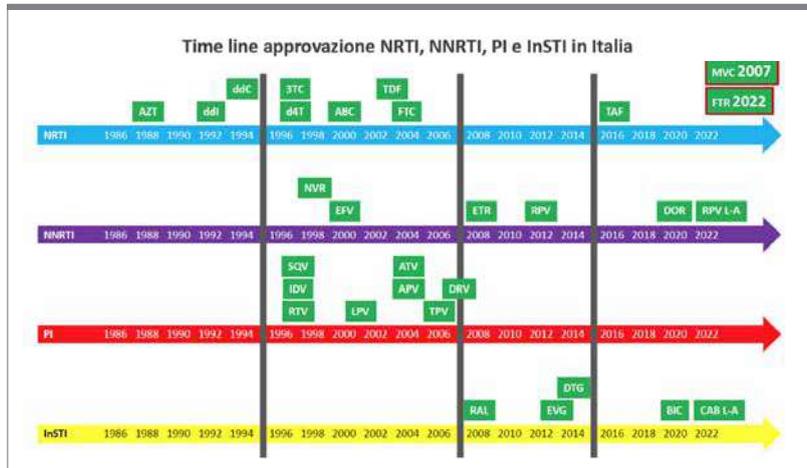


Figura 11: Time line approvazione dei farmaci antiretrovirali.

Di seguito si riportano le tabelle con l'elenco degli antiretrovirali singoli o in combinazione fissa (FDC) e dei regimi terapeutici attualmente più frequentemente utilizzati e i relativi costi.

**Tabella 9:** Posologia giornaliera e costo terapia dei singoli antiretrovirali e delle co-formulazioni a dose fissa (in grassetto sono evidenziate le molecole a brevetto scaduto).

*°° nel caso di prescrizione a pazienti con resistenza a inibitori integrasi la posologia prevede 2 compresse da 50mg e deve essere compilata la scheda di monitoraggio.*

CLASSE	MEDICINALE	CP/DIE	Costo Terapia Die	Costo Terapia Mese (30gg)	Costo Terapia Anno	
NRTI	Abacavir 300 mg	2	€ 1,71	€ 51,30	€ 616,60	
NRTI	Emtricitabina 200 mg	1	€ 5,11	€ 153,30	€ 1.839,60	
NRTI	Lamivudina	1 (300 mg) o 2 (150 mg)	€ 0,10	€ 3,00	€ 36,00	
NRTI	Tenofovir Disoproxil 245 mg	1	€ 0,19	€ 5,70	€ 68,40	
NRTI	Zidovudina 250 mg	1	€ 3,60	€ 108,00	€ 1.296,00	
NNRTI	Etravirina 100 mg	1	€ 6,52	€ 195,60	€ 2.347,20	
NNRTI	Efavirenz 600 mg	1	<i>in esaurimento</i>			
NNRTI	Etravirina 200 mg	2	€ 13,20	€ 396,00	€ 4.752,00	
NNRTI	Nevirapina 400 mg	1	€ 0,24	€ 7,20	€ 86,40	
NNRTI	Rilpivirina 25 mg	1	€ 7,69	€ 230,70	€ 2.768,40	
PI	Atazanavir 200 mg	2	€ 0,70	€ 21,00	€ 252,00	
PI	Atazanavir 300 mg	1	€ 1,06	€ 31,80	€ 381,60	
PI	Darunavir 600 mg	2	€ 1,54	€ 46,20	€ 554,40	
PI	Darunavir 800 mg	1	€ 1,05	€ 31,50	€ 378,00	
PI	Fosamprenavir	2	<i>in esaurimento</i>			
INSTI	Cabotegravir 30 mg	1	€ 10,81	€ 324,30		
INSTI	Dolutegravir 50 mg	1	€ 16,43	€ 492,60	€ 5.911,20	
INSTI	Dolutegravir 50 mg**	2 (resistenza integrasi)	€ 32,84	€ 985,20	€ 11.822,40	
INSTI	Raltegravir 400 mg	2	€ 12,43	€ 372,90	€ 4.474,80	
INSTI	Raltegravir 600 mg	2	€ 12,43	€ 372,90	€ 4.474,80	
EIs	Enfuvirtide 90mg/ml	2 Racomi	€ 45,35	€ 1.360,50	€ 16.326,00	
EIs	Maraviroc 150/300 mg	2 (da 150 a 300 mg)	€ 26,31	€ 789,30	€ 9.471,60	
EIs	Maraviroc 300 mg	4	€ 52,62	€ 1.578,60	€ 18.943,20	
Inibitori	Fostemsavir 600 mg	2	€ 73,70	€ 2.211,00	€ 26.532,00	
Capside	Lenacapavir 300 mg	5 ep/ terapia totale	€ 2.676,45			
booster	Ritonavir	Variable, 1 o 2 (booster 100 mg)	€ 0,28	€ 8,4 se 1 cp/die	€ 100,80	

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

**Tabella 10:** Co-formulazioni a dose fissa (due principi attivi).

CLASSE	MEDICINALE	CP/DIE	Costo Terapia Die	Costo Terapia Mese (30gg)	Costo Terapia Anno
combi NRTI	Abacavir/Lamivudina (600 mg/ 300 mg)	1	€ 0,61	€ 18,30	€ 219,60
combi NRTI	Emtricitabina/TAF (200 mg/10 mg o 200 mg/ 25 mg)	1	€ 11,29	€ 338,70	€ 4.064,40
combi NRTI	Emtricitabina/TDF (200 mg/ 245 mg)	1	€ 0,36	€ 10,80	€ 129,60
combi NRTI	Lamivudina/zidovudina (150 mg/300 mg)	2	€ 0,47	€ 14,10	€ 169,20
PI/booster	Atazanavir/cobicistat (300 mg/ 150 mg)	1	€ 11,92	€ 357,60	€ 4.291,20
PI/booster	Darunavir/cobicistat (800 mg/ 150 mg)	1	€ 12,25	€ 367,50	€ 4.410,00
PI/booster	Lopinavir/ritonavir (200 mg/50 mg)	4	€ 3,46	€ 103,80	€ 1.245,60
ZDR	Dolutegravir/rilpivirina (50 mg/ 25 mg)	1	€ 18,31	€ 549,30	€ 6.591,60
ZDR	Dolutegravir/lamivudina (50 mg/ 300 mg)	1	€ 16,60	€ 498,00	€ 5.976,00

**Tabella 11:** Co-formulazioni a dose fissa (3 principi attivi + / - booster).

CLASSE	MEDICINALE	CP/DIE	Costo Terapia Die	Costo Terapia Mese (30gg)	Costo Terapia Anno
combi NRTI	Abacavir/lamivudina/zidovudina (300 mg/150 mg/300 mg)	2	<i>in esaurimento</i>		
STR	Doravirina/lamivudina/TDF (100 mg/300 mg/300 mg)	1	€ 14,37	€ 431,10	€ 5.173,20
STR	Emtricitabina/TDF/efavirenz (200 mg/245 mg/600 mg)	1	€ 0,64	€ 19,20	€ 230,40
STR	Abacavir/lamivudina/dolutegravir (300 mg/150 mg/ 50 mg)	1	€ 21,48	€ 644,40	€ 7.732,80
STR	Bictegravir/emtricitabina/TAF (50 mg/ 200 mg/25 mg)	1	€ 19,96	€ 598,80	€ 7.185,60
STR	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)	1	€ 19,98	€ 599,40	€ 7.192,80
STR	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TDF (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg)	1	€ 26,59	€ 797,70	€ 9.572,40
STR	Emtricitabina/TAF /darunavir /cobicistat (200 mg/10 mg/800 mg/150 mg)	1	€ 21,85	€ 655,50	€ 7.866,00
STR	Emtricitabina/TAF /rilpivirina (200 mg/20 mg/25 mg)	1	€ 17,96	€ 538,80	€ 6.465,60
STR	Emtricitabina/TDF/rilpivirina (200 mg/245 mg/25 mg)	1	€ 19,96	€ 598,80	€ 7.185,60

**Tabella 12:** Formulazioni long-acting.

<sup>^</sup> costo 7 somministrazioni  
<sup>\*</sup> costo 6 somministrazioni  
<sup>°</sup> costo comprende la fase di induzione con anche 5 compresse  
<sup>oo</sup> costo 2 somministrazioni

CLASSE	MEDICINALE	fl	Costo una somm.	Costo primo anno	Costo Secondo Anno/ mantenimento
NNRTI	Rilpivirina 900 mg IM	1	€ 321,46	€ 2.250,22*	€ 1.928,76*
InSti	Cabotegravir 600 mg IM	1	€ 710,92	€ 4.976,44*	€ 4.265,52*
Inibitore Ccpide	Lenacapavir 463,5 mg SC	2	€ 16.060,31	€ 34.797,07*	€ 32.120,62**

**Tabella 13:** Regimi di terapia antiretrovirale utilizzati e relativo costo.  
<sup>^</sup> costo 7 somministrazioni  
<sup>\*</sup> costo 6 somministrazioni

REGIME TERAPEUTICO	Cp/die	Costo Terapia Die (€)	Costo Terapia Mese (30gg) (€)	Costo Terapia Anno (€)
Abacavir/lamivudina/dolutegravir	1	21,48	644,40	7.732,80
Abacavir/lamivudina + dolutegravir	2	17,03	510,90	6.130,80
Abacavir/lamivudina + atazanavir 300/cobi	2	12,53	375,90	4.510,80
Abacavir/lamivudina + darunavir 800/cobi	2	12,86	385,80	4.629,60
Abacavir/lamivudina + nevirapina	2	0,85	25,50	306,00
Abacavir/lamivudina + raltegravir	3	13,04	391,20	4.694,40
Abacavir/lamivudina + rilpivirina	2	8,30	249,00	2.988,00
Dolutegravir + darunavir 800/ cobi	2	28,67	860,10	10.321,20
Dolutegravir/ lamivudina	1	16,60	498,00	5.976,00
Dolutegravir/ rilpivirina	1	18,31	549,30	6.591,60
Doravirina/ lamivudina/ TDF	1	14,37	431,10	5.173,20
Emtricitabina/ TAF / darunavir 800/ cobi	1	21,85	655,50	7.866,00
Emtricitabina/ TDF + darunavir 800/ cobi	2	12,61	378,30	4.539,60
Emtricitabina/ TDF + darunavir 800 + ritonavir	3	1,69	50,70	608,40
Emtricitabina/ TAF / rilpivirina	1	17,96	538,80	6.465,60
Emtricitabina/ TDF / rilpivirina	1	19,96	598,80	7.185,60
Emtricitabina/ TDF + rilpivirina	2	8,05	241,50	2.898,00
Emtricitabina/ TAF + atazanavir 300/cobi	2	23,21	696,30	8.355,60
Emtricitabina/ TDF + atazanavir 300/cobi	2	12,28	368,40	4.420,80
Emtricitabina/ TAF + dolutegravir	2	27,71	831,30	9.975,60
Emtricitabina/ TDF + dolutegravir	2	16,78	503,40	6.040,80
Emtricitabina/TAF + doravirina	2	17,81	534,30	6.411,60
Emtricitabina/ TAF + raltegravir	3	23,72	711,60	8.539,20
Emtricitabina/ TDF + raltegravir	3	12,79	383,70	4.604,40
Emtricitabina/ TAF / bictegravir	1	19,96	598,80	7.185,60
Emtricitabina/TAF/elvitegravir/cobi	1	19,98	599,40	7.192,80
Emtricitabina/TDF/elvitegravir/cobi	1	26,59	797,70	9.572,40
Emtricitabina/TDF/efavirenz	1	0,64	19,20	230,40
Lamivudina + atazanavir 300/ cobi	2	12,02	360,60	4.327,20
Lamivudina + darunavir 800/ cobi	2	12,35	370,50	4.446,00

REGIME TERAPEUTICO	fl	Costo una somm. (€)	Costo Terapia Primo Anno (7 somm.) (€)	Costo Terapia Secondo Anno/Mantenimento (6 somm.) (€)
Rilpivirina 900 mg 1 fl + Cabotegravir 600 mg 1 fl	2	1.032,38	7.226,66*	6.194,28*

Prezzi IVA compresa, arrotondamento alla seconda cifra decimale della singola unità posologica come da ultime gare ARIA (anno 2022).

**NB:** i prezzi vengono aggiornati (rispetto alle precedenti edizioni) a seguito di eventuali ricontrattazioni presso AIFA o dell'entrata in commercio di medicinali generico equivalenti. Nel caso di farmaci a brevetto scaduto, i prezzi possono differire tra le diverse strutture ospedaliere a seguito di differenti accordi contrattuali.

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 2019-2022 (**fonte ICONA**).

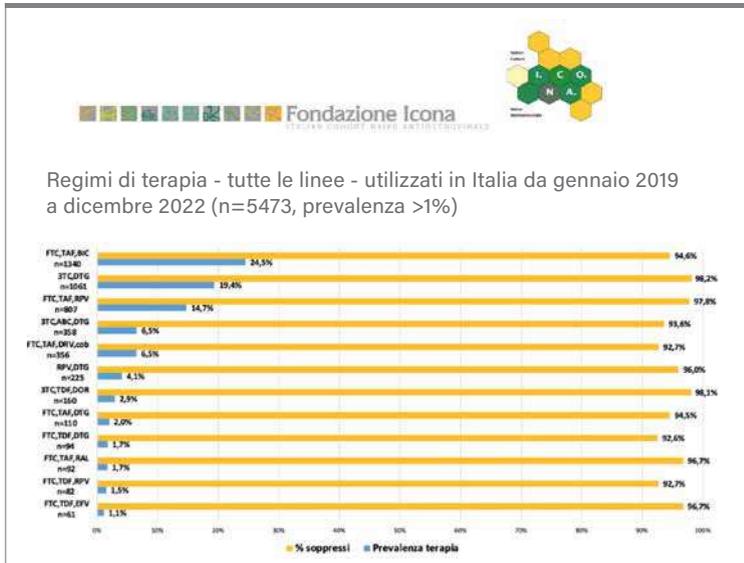


Figure 12-14: Regimi di terapia antiretrovirale più frequentemente utilizzati in Italia e in Lombardia (Dati Fondazione ICONA).

Figura 12

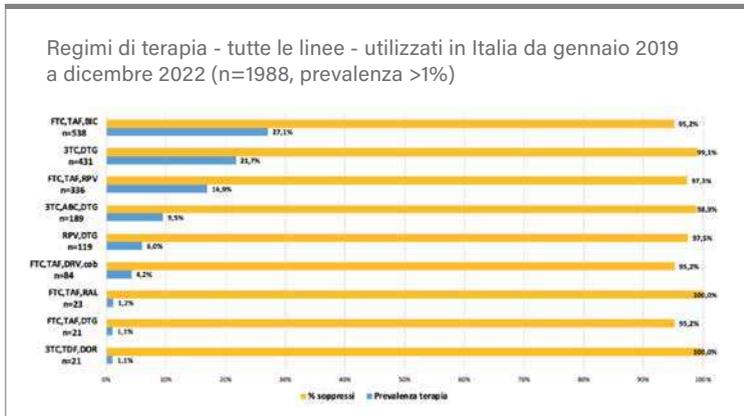


Figura 13

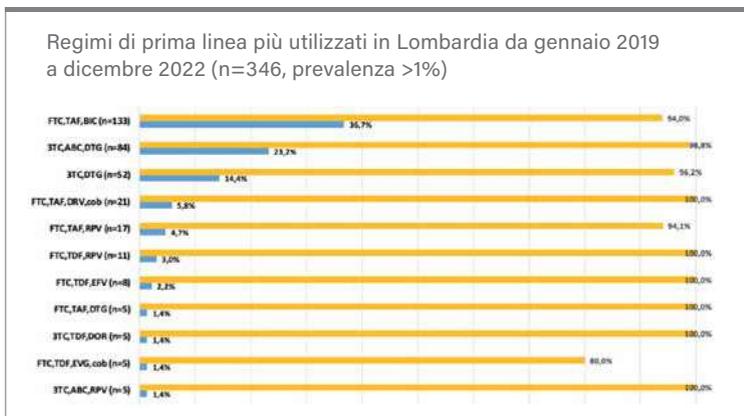
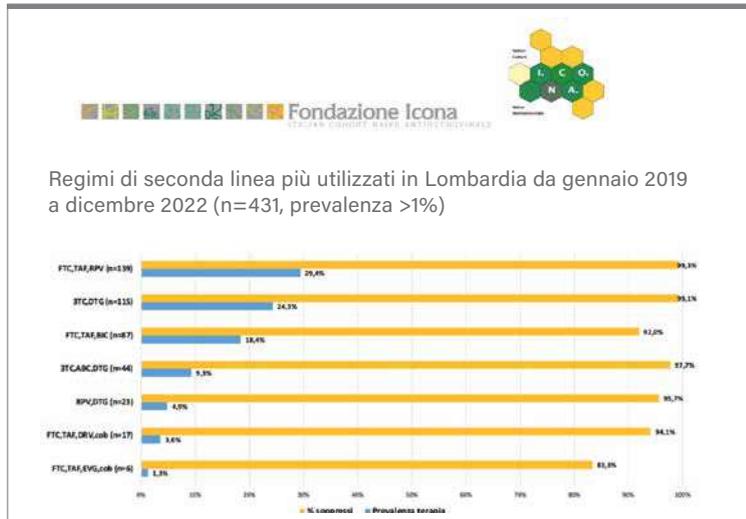


Figura 14



**Figure 15-16:** Regimi di terapia antiretrovirale più frequentemente utilizzati in Italia e in Lombardia (Dati Fondazione ICONA).

Figura 15

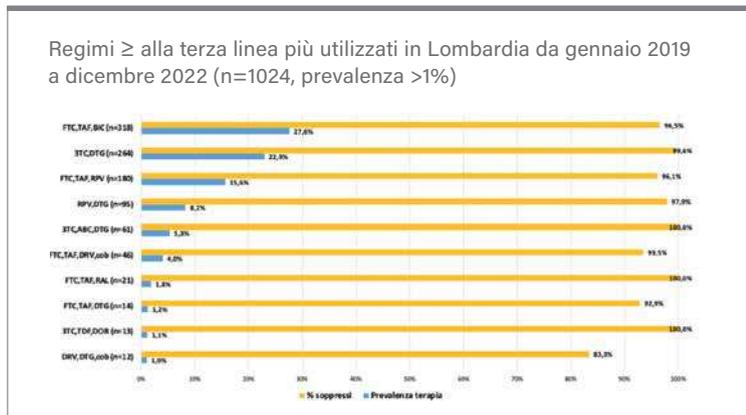


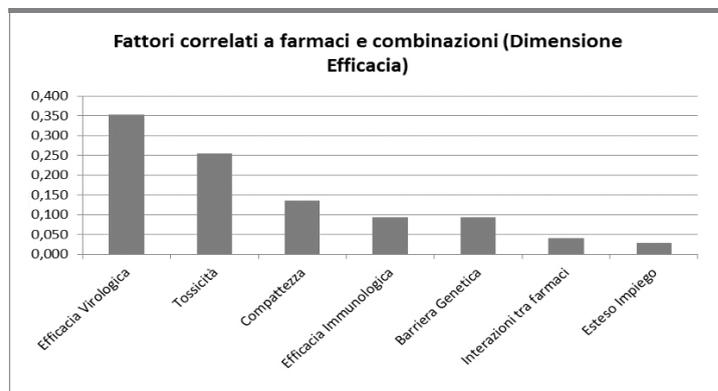
Figura 16

## CON QUALE REGIME INIZIARE

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 17:** 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 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 14), 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 2022, IAS-USA 2022, DHHS 2023).

CLASSE	REGIME RACCOMANDATO	LIMITAZIONI
INI	<b>dolutegravir/ abacavir /lamivudina/(STR)</b>	solo nei casi HLA-B*5701 negativo
	<b>dolutegravir + tenofovir */emtricitabina (FDC)</b>	
	<b>dolutegravir/lamivudina (STR)</b>	solo nei casi HBsAg negativo; HIV-RNA basale <500.000 copie/mL; non raccomandato dopo fallimento PrEP
	<b>bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (STR)</b>	
	<b>raltegravir* + tenofovir*/emtricitabina (FDC)</b>	
	<b>raltegravir* + abacavir /lamivudina (FDC)</b>	solo nei casi HLA-B*5701 negativo
NNRTI	<b>doravirina/lamivudina/tenofovir diproxil fumarato (STR)</b>	regime indicato se HIV-RNA basale <100.000 copie/ml e CD4 >200/ $\mu$ L; da assumere con il cibo
	<b>rilpivirina/emtricitabina/tenofovir* (STR)</b>	
PI	<b>darunavir/cobicistat(FDC) + tenofovir*/emtricitabina (FDC)</b>	
	<b>darunavir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabina (STR)</b>	

\* tenofovir: si intende sia tenofovir diproxil fumarato che tenofovir alafenamide (si invitano i clinici a tener conto dei possibili effetti indesiderati legati alla singola molecola, in considerazione della tipologia del paziente da trattare).

° raltegravir può essere somministrato al dosaggio di 400 mg bid o 1200 mg od.

**Tabella 14:** Regimi terapeutici suggeriti sulla scorta dei principali studi clinici randomizzati o di bioequivalenza per il trattamento del paziente *naive*.

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 o STR nel caso che 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.

## OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

L'ottimizzazione del trattamento antiretrovirale nei pazienti HIV/AIDS con viremia soppressa prevede spesso una semplificazione della terapia. Per "semplificazione" si intende ogni modifica del regime atta a migliorare i risultati del trattamento e la qualità della vita del paziente agendo sulla tollerabilità, sul numero di compresse/somministrazioni/farmaci, sulle interazioni farmacologiche.

Soggetti con viremia persistentemente non rilevabile (HIV-RNA <50 copie/ml da almeno 6-12 mesi), sono candidabili a una semplificazione del regime terapeutico, ove possa essere garantita una buona aderenza e non siano presenti in precedenza fallimenti virologici o resistenze documentate a farmaci proposti nel regime semplificato.

Vengono sotto riportate le principali indicazioni alla ottimizzazione della terapia principalmente attraverso una semplificazione dei regimi in atto:

- 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;
- Richiesta motivata del paziente.

Il notevole numero di trattamenti attualmente in essere non consente di definire cambiamenti standardizzati per ciascuno di essi finalizzati ad una ottimizzazione della terapia, soprattutto in considerazione della presumibile tossicità a lungo termine.

Per favorire l'aderenza, sono raccomandate le semplificazioni motivate da passaggio da farmaci non co-formulati a farmaci co-formulati, oppure il passaggio a farmaci che richiedono una sola somministrazione al giorno.

Nella scelta del regime di semplificazione, inoltre, può essere opportuna anche una valutazione dei costi e, in genere, si deve operare una semplificazione solo in caso di parità o riduzione dei costi del regime semplificato rispetto al regime in corso, salvo situazioni di scelte che si rendono necessarie per grave tossicità in atto o prevedibili con valutazioni di lungo periodo, considerando che i farmaci antiretrovirali non sono equivalenti sul piano dell'efficacia e della tossicità.

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

- Passaggio da 2NRTI+INI a abacavir/lamivudina/dolutegravir (STR) o a bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (STR) o dolutegravir/lamivudina (STR).

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

- Passaggio da 2NRTI+PI/r a regimi STR contenenti doravirina, rilpivirina, dolutegravir/lamivudina, dolutegravir/rilpivirina, bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide.

La semplificazione può essere operata riducendo il carico farmacologico con regimi a due farmaci PI-based (principalmente con 3TC) o DTG-based (sia con 3TC che con RPV). La de-escalation da 3 a 2 due farmaci è stata studiata con 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 la semplificazione 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.

**Un'importante precauzione che riguarda le combinazioni 2DR è ricordare che questi regimi non sono raccomandati per le persone con coinfezione da HBV.**

Sempre nell'ottica dell'ottimizzazione terapeutica, la combinazione di rilpivirina *long-acting* (RPV LA) e cabotegravir *long-acting* (CAB LA), entrambi sotto forma di iniezione intramuscolare, è indicata per il trattamento di mantenimento in adulti con livelli di HIV-RNA < 50 copie/mL con il loro attuale trattamento antiretrovirale e quando il virus non ha sviluppato 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).

## 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 (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.

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 co-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). Fostemsavir, un nuovo inibitore dell'entrata, è stato recentemente inserito con Determina AIFA, pubblicata nella G.U. serie generale n. 202 del 13.08.2020 nell'elenco dei medicinali erogabili dal SSN ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648. (Principio attivo: fostemsavir Conf. da: 60 compresse rivestite 600MG - Fascia: L. 648/96 Costo: 1 cp 55,00€; Terapia die (2 cp) 110€; Costo confezione (1 mese di terapia) 3.300€). L'indicazione prevista dalla RCP di prodotto è: per il trattamento, in associazione ad altri antiretrovirali, di pazienti con infezione da HIV e virus multi-resistente (MDR), in fallimento virologico. Fostemsavir è prescrivibile per pazienti adulti e adolescenti di età >14 anni (con peso >40 kg), in fallimento virologico, con disponibilità di  $\leq 2$  farmaci antiretrovirali attivi, in assenza di alternative terapeutiche che consentano il raggiungimento e il mantenimento di una soppressione virologica stabile nel tempo per resistenza documentata, intolleranza e controindicazioni all'utilizzo di altri farmaci antiretrovirale. Per le altre condizioni richieste per la prescrivibilità fare riferimento ai criteri riportati nell'allegato 1 della Determina AIFA (pag. 34 della G.U. serie generale n. 202 del 13.08.2020). In ogni caso, si invitano i clinici a prendere visione delle interazioni riportate sul foglietto illustrativo prima di decidere il dosaggio da somministrare al paziente di questo farmaco.

Regimi terapeutici complessi, che prevedono 3 o più classi di farmaci o regimi non convenzionali, devono essere motivati e necessitano di una stretta osservazione.

## **TRATTAMENTO DEGLI ADULTI CON INFEZIONE DA HIV-1 MULTIFARMACO-RESISTENTE, NON NECESSARIAMENTE IN FALLIMENTO VIROLOGICO**

L'AGENZIA ITALIANA del FARMACO (AIFA), 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 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 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.

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/ $\mu$ l dopo 6-12 mesi di ART) o un mancato incremento di almeno 50-100 cellule/ $\mu$ l rispetto al valore iniziale in 6 mesi di ART o più genericamente la persistenza di CD4 al di sotto delle 200 cellule/ $\mu$ 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.

## 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.

## CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE

Il costo della malattia da HIV (cART, ricoveri, specialistica, farmaceutica convenzionata) era cresciuto nel tempo fino alla fine del primo decennio degli anni 2000, attestandosi nel 2009 in una cifra attorno agli 11.700 euro per caso per anno in Regione Lombardia.

In seguito il costo totale della terapia era diminuito per ottimizzazione dei trattamenti e per una modifica dei prezzi. Oggi si osservano fenomeni di riassetto di prezzi, di nuove terapie e di conclusione del periodo di durata del brevetto per alcune molecole.

L'analisi dei numeri derivati dal file F di Regione Lombardia mostrano come il costo medio/mediano annuale per singolo paziente sia diminuito/stabilizzato progressivamente a partire dal 2010, e come il costo del trattamento dei nuovi pazienti sia stato progressivamente assorbito grazie alla riduzione del prezzo dei farmaci.

**Andamento spesa annua pazienti HIV+ e totale pazienti trattati (HIV+) dal 2004 al 2018**

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
N° pz. HIV+ trattati	18.544	19.849	20.917	21.721	22.653	23.803	24.920
Spesa pro capite pz. HIV+ trattati [€]	5.747	5.960	6.682	7.113	7.484,16 (1) 7.351,74 (2)	7.886,32 (1) 7.749,60 (2)	7.782,16 (1) 7.556,80 (2)
Spesa totale pz. HIV+ trattati [€]	106.566.894	118.295.815	139.758.191	154.503.861	169.538.677	187.718.193	193.931.438
Incremento della spesa totale	15,58%	11,01%	18,14%	10,55%	9,73%	10,72%	3,31%

	2012	2013	2014	2015	2016*	2017*	2018*
N° pz. HIV+ trattati	25.843	26.863	27.588	28.400	28.684	30.033	30.545
Spesa pro capite pz. HIV+ trattati [€]	7.803,00 (1) 7.839,84 (2)	7.671,52 (1) 7.839,84 (2)	7.565,17 (1) 7.638,15 (2)	7.469,21 (1) 7.211,96 (2)	7.537,47 (1) 8.382,99 (2)	7.179,23 (1) 7.965,00 (2)	6.947,52 (1) 7.879,20 (2)
Spesa totale pz. HIV+ trattati [€]	201.653.049	206.080.023	208.707.836	212.125.511	216.204.704	215.613.812	212.211.935
Incremento della spesa totale	3,98%	2,5%	1,28%	1,64%	1,92%	-0,27%	-1,58%

E' stata considerata la spesa rendicontata a pazienti con CF ANONIM, FF3 o CARCER.  
Ogni codice ANONIM, FF3 o CARCER è stato conteggiato come un unico paziente.  
(1) Dato medio; (2) Dato mediano

Figura 18: Spesa annua totale, totale progressivo pazienti trattati, costo medio paziente.

Figura 19: Spesa annua totale, totale progressivo pazienti trattati, costo medio paziente.

**Ipotesi di standardizzazione spesa annua pazienti HIV+ dal 2004 al 2018**

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Spesa Media	5.747	5.960	6.682	7.113	7.484,16	7.886,32	7.782,16
Spesa Totale standardizzata	136.795.841	141.865.880	159.051.646	169.310.739	178.145.460	187.718.075	185.238.754
Incremento della spesa totale	11,92%	3,71%	12,11%	6,45%	5,22%	5,37%	-1,32%

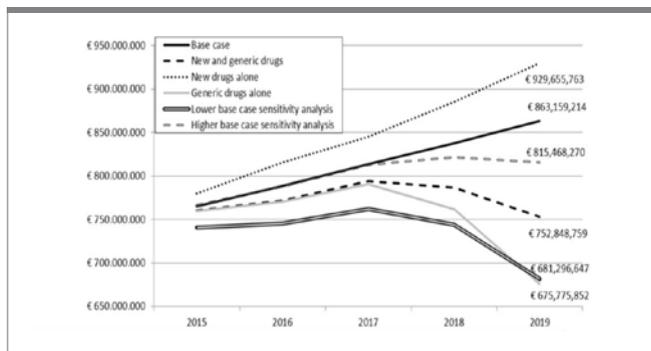
  

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Spesa Media	7.803,00	7.671,52	7.565,17	7.469,21	7.537,47	7.179,23	6.947,52
Spesa Totale standardizzata	185.734.809	182.605.191	180.073.678	177.789.562	179.414.327	170.887.210	165.371.769
Incremento della spesa totale	0,27%	-1,68%	-1,39%	-1,28%	0,91%	-4,75%	-3,23%

**N. PZ Standard (anno 2010)  
23.803**

La disponibilità di farmaci generico-equivalenti è un'opportunità per assicurare la sostenibilità dei nuovi trattamenti farmacologici antiretrovirali<sup>1</sup>, e può essere l'azione più importante per insistere nella diminuzione del costo medio del trattamento.

Una simulazione svolta dal CREMS dell'università LIUC, basata su dati di consumo di antiretrovirali di Regione Lombardia e proiettata sul possibile effetto che i farmaci generici avrebbero potuto avere nel corso degli anni in termini di sostenibilità della spesa sanitaria a livello nazionale, mostrava, considerando una differenza tra costo del farmaco generico e del farmaco brand del 50%, una riduzione percentuale in un arco temporale di 5 anni (dal 2015 al 2019) di alcuni punti percentuali rispetto ad uno scenario in cui non era prevista la presenza di nuovi farmaci generici, liberando di fatto importanti risorse atte a sostenere i costi legati all'ingresso delle terapie innovative.



**Figura 20:** Potenziale impatto generici costo antiretrovirali a livello nazionale (Restelli U et al. *BMC Infectious Diseases* (2015); 15:323).

<sup>1</sup> L'adozione di medicinali equivalenti deve però essere realizzata nel rispetto delle esigenze del paziente, evitando che il singolo debba subire frequenti sostituzioni per il medesimo principio attivo tra le differenti formulazioni disponibili in commercio. Inoltre la sostituzione del medicinale, come avviene per tutte le terapie, deve essere supportata da una specifica opera di informazione.

## MONITORAGGIO ED INDICATORI DI RISULTATO

La verifica dei 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 1, 2, 3 e 4:

### Indicatore 1:

Differenza di costo medio della corte rispetto alla media della Regione (calcolato da Regione).

### Indicatore 2:

Utilizzo di regimi suggeriti in questo PDTA rispetto al totale della coorte (calcolato da Regione).

### Indicatore 3:

Verifica del tasso di appropriatezza nell'impiego dei regimi terapeutici suggeriti in **tabella 14** 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 14** 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.

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.

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

Scopo di questo documento è quello di evidenziare la peculiarità del bambino e adolescente HIV-infetto rispetto all'adulto, in considerazione dell'entità del bambino stesso, al quale vengono somministrati farmaci potenzialmente tossici per un individuo in crescita, con effetti collaterali e con posologia spesso estrapolata dalle indicazioni dell'adulto e per i quali mancano le formulazioni adeguate. Nel bambino, la più rapida progressione 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 **(1)**, WHO, PENTA **(2)** consigliano di iniziare la cART 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. **(3)** Inoltre, in uno studio su due coorti di neonati con HIV in Sud Africa, i bambini che hanno iniziato l'ART a di età <6 mesi hanno avuto 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 **(4)**.

Per un inizio precoce della HAART si sottolinea la necessità di una diagnosi urgente per i bambini nati da donne HIV-infette; in caso di positività evidenziata in età adolescenziale, è particolarmente importante un rapido inizio della cART anche per evitare la trasmissione della infezione.

### BIBLIOGRAFIA

**(1)** Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 23.04.2023 <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PediatricGuidelines.pdf>

**(2)** Paediatric HIV Treatment- EACS guidelines Version 11.1, part VII, pag 140, October 2022

**(3)** Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2233-2244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020325>

**(4)** Shiao S, Strehlau R, Technau KG, et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS.* 2017;31(3):355-364

### Come iniziare la terapia antiretrovirale nel bambino

Il problema della terapia antiretrovirale in età pediatrica è legato a vari fattori tra i quali la carenza di formulazioni pediatriche e di studi di farmacocinetica; ciò comporta talvolta il ricorso spesso 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 alla legge n. 94/1998, art. 3, comma 2 a cui si rimanda, prevedendo:

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

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

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

Alcune indicazioni per l'inizio della cART 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.
- La scelta della cART 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). Se viene iniziata la cART 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 cART con 2 farmaci (dual therapy) non è attualmente indicata nelle linee guida internazionali per la popolazione pediatrica
- Il CAB/RPV iniettabile a lunga durata d'azione non è attualmente autorizzato per il trattamento dell'HIV in individui di età inferiore a 18 anni in Europa e sebbene non sia ancora raccomandato come opzione per bambini e adolescenti, può essere considerato caso per caso.

**Scelta dei farmaci per l'inizio della terapia.**

**Tabella 15:** Scelta dei farmaci per l'inizio della terapia.

SCELTA DEI FARMACI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA						
		< 1 anno	1-3 anni	3-6 anni	6-12 anni	>12 anni
1°Linea	backbone	ZDV+3TC ABC+3TC	ABC+3TC ZDV+3TC	ABC+3TC	ABC+3TC TAF+FTC	ABC+3TC TAF+ FTC
	3° farmaco	RAL NVP DTG#	RAL DTG BIC*	DTG RAL	DTG BIC	DTG DRV/r/c BIC
2°Linea	Backbone	ZDV+3TC	TDF+3TC	ZDV+3TC TDF+3TC /FTC	AZT+ 3TC	ZDV+3TC TDF+FTC
	3° farmaco	LPV/r	NVP LPV/r RAL	LPV/r EFV DRV/r NVP	DRV/r EFV ATV/r EVG/c RAL	RAL ATV/r EVG/c EFV RPV DOR

- \*BIC/FTC/TAF 30mg/120mg/15mg; registrazione FDA/EMA/AIFA dall'età di 2 anni e > 14 kg, ancora non commercializzato in Italia # DTG/ABC/3TC ci sarà a breve la formulazione 5 mg/60 mg/30 mg compresse dispersibili per bambini tra i 14kg e i 25 kg.

Nelle **tabelle 16 e 17** sono riportati i dosaggi per l'epoca neonatale, pediatrica e adolescenziale.

PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	POSOLOGIA SUGGERITA DA DHHS	POSOLOGIA 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	<b>Prematuri</b> - 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 <b>Neonato a termine</b> Endovena: 3 mg/Kg BID Orale: 2 mg/Kg QID o 4 mg/kg BID	<b>Orale:</b> - 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  <b>Endovena:</b> - Neonato a termine: 1,5 mg/Kg/dose QID - Neonato pretermine: 1,5 mg/Kg/dose BID
Nevirapina (NVP)	NNRTI	<b>Profiliassi nevirapina-efavirenz (NEV)</b> Neonato: 8 mg/kg/dose qod (PN < 2 kg) 12 mg/kg/dose qod (PN > 2kg) <b>Terapia</b> 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/m2 QID per 14 giorni, poi 150-200 mg/m2 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	
Lopinavir/r (LPV/r)	IP	Età ≥ 14 giorni 42 settimane-6mesi	Soluzione orale : ≥14 giorni 16/4mg/kg o 300/75 mg/m² BID

**Tabella 16:** Farmaci antiretrovirali approvati per la terapia in epoca neonatale.

▪ Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente.

Agente	Dosaggio raccomandato	Formulazione
<b>Abacavir (ABC)</b> 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).	Comprese: 300mg Soluzione orale: 20mg/ml
<b>Emtricitabina (FTC)</b> Approvazione EMA/FDA ≥4 mesi (EMA) ≥0 mesi (FDA)	<b>Soluzione orale:</b> (≥4mesi): 6mg/kg QD (dose massima 240mg QD) <b>Capsule:</b> (≥33 kg): 200mg QD	Capsule: 200mg Soluzione orale 10mg/ml
<b>Lamivudine (3TC)</b> Approvazione ≥3 mesi (EMA) ≥0 mesi (FDA)	<b>Soluzione orale:</b> ≥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)	Comprese: 150mg, 300mg Soluzione orale: 10mg/ml
<b>Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)</b> Approvazione EMA/FDA ≥2 anni (FDA) ≥6 anni (EMA)	Le dosi sono calcolate su tenofovir disoproxil fumarate (TDF) <b>Granulato (1 cucchiaino = 40mg):</b> (≥2 anni) 8mg/kg QD <b>Comprese (150, 200, 250, 300mg):</b> (≥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)
<b>Tenofovir Alafenamide (TAF)</b> 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
<b>Zidovudine (AZT)</b> Approvazione EMA/FDA: Dalla nascita	<b>Sciroppo:</b> dalla nascita: (4-<9kg): 12mg/kg BID; (9-<30kg): 9mg/kg BID; (≥30kg): 300mg BID <b>Capsule:</b> (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)
<b>ABC + 3TC</b> 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
<b>AZT + 3TC</b> Approvazione EMA/FDA ≥ 14kg (EMA) ≥ 30kg (FDA)	14-21kg: ½ compressa BID; 21-30kg: ½ compressa al mattino + 1 compressa alla sera; ≥30kg: 1 compressa BID	Comprese: 300mg/150mg
<b>ABC + 3TC + AZT</b> Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (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
<b>FTC + TDF</b> Approvazione EMA/FDA: ≥ 12 anni	≥12anni, ≥35kg: 1 compressa QD	Comprese: 200/300mg
<b>FTC+ TAF</b> 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,
<b>Efavirenz (EFV)</b> Approvazione EMA/FDA: ≥ 3 anni (EMA) ≥ 3 mesi (FDA)	<b>Soluzione orale:</b> ≥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) <b>Capsule:</b> ≥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)	Capsule rigide: 50mg; 100 mg, 200mg Comprese rivestite con film: 600mg Soluzione orale: 30mg/ml



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

<p><b>Etravirine (ETR)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni</p>	<p>≥2 anni: (10-20 kg): 100 mg BID; (20-25kg):125mg BID, (25-30kg):150mg BID, (≥30kg):200mg BID</p>	<p>Comprese: 25mg, 100mg, 200 mg</p>
<p><b>Nevirapina (NVP)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ dalla nascita (EMA) ≥ 15 giorni (FDA)</p>	<p><b>Comprese:</b> 150-200mg/m<sup>2</sup> QD per 14 giorni (max 200mg/die), poi150-200mg/m<sup>2</sup> BID (max 400mg/die); <b>Comprese RP</b> ≥6 anni: (0.58-0.83m<sup>2</sup>) 200mg QD, (0.84-1.16m<sup>2</sup>): 300mg QD, (≥1.17m<sup>2</sup>): 400mg QD</p>	<p>Comprese: 200mg; 50mg, 100mg, 400 mg RP Sciroppo: 10mg/ml</p>
<p><b>Rilpivirina (RPV)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 12 anni</p>	<p>≥12 anni: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese: 25mg</p>
<p><b>Doravirina (DOR)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 12 anni</p>	<p>≥12 anni: 1 compressa BID</p>	<p>Comprese: 100 mg</p>
<p><b>EFV + FTC + TDF</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA ≥ 18 anni (EMA) ≥ 12 anni (FDA)</p>	<p>≥18 anni, &gt;40kg: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese : 600/200/300mg EFV/FTC/TDF</p>
<p><b>FTC + RPV + TDF</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 18 anni</p>	<p>≥18 anni: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese: 200/25/300mg FTC/RPV/TDF</p>
<p><b>FTC+RPV+TAF</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA &gt;12 anni</p>	<p>≥12 anni, &gt;35 kg: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese 200/25/25 mg or FTC/RPV/TAF</p>
<p><b>DOR+3TC+TDF</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA &gt;12 anni</p>	<p>≥12 anni, &gt;35 kg: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese 100/300/245 mg</p>
<p><b>Atazanavir (ATV)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA &gt;3 mesi (polvere) ≥ 6 anni (capsule)</p>	<p>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</p>	<p>Capsule: 100mg, 150mg; 200mg; 300mg Polvere 50 mg/1,5 g</p>
<p><b>Darunavir (DRV)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA approvazione ≥ 3 anni</p>	<p><b>Soluzione orale</b> ≥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. <b>Capsule:</b> ≥ 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.</p>	<p>Comprese: 75mg, 150mg, 300mg, 400mg, 600mg, 800mg Soluzione orale: 100mg/ml</p>
<p><b>DRV+Cob+FTC+TAF</b></p> <p>Approvazione FDA/EMA &gt;12 anni, &gt; 40 Kg</p>	<p>&gt; 12 anni: 1 compressa QD</p>	<p>Comprese 800mg/100 mg/200mg/ 10 mg</p>



<p><b>Lopinavir/ritonavir (LPV/r)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 settimane</p>	<p><b>Soluzione orale: (senza EFV/NVP) ≥14 giorni ( 42 settimane-6mesi) 16/4mg/kg or 300/75 mg/m<sup>2</sup> BID, (≥6 mesi-18 anni): 230/57.5mg/m<sup>2</sup> BID o (&lt;15kg) 12/3mg/kg, (≥15-40kg): 10/2.5mg/kg BID (max. 400/100mg BID).</b></p> <p><b>(con EFV/NVP): (≥6 mesi-18 anni): 300/75mg/m<sup>2</sup> BID o (&lt;15kg) 13/3.25mg/kg, (15-45kg): 11/2.75mg/kg BID (max. 533/133mg BID).</b></p> <p><b>Comprese: (senza EFV/NVP) (15-25kg o 0.5-0.9m<sup>2</sup>): 200/50mg BID, (25-35kg o 0.9-1.4m<sup>2</sup>): 300/75mg BID, (&gt;35kg o ≥1.4m<sup>2</sup>): 400/100mg BID; (con EFV/NVP): (15-20kg o 0.5-0.8m<sup>2</sup>): 200/50mg BID, (20-30kg o 0.8-1.2m<sup>2</sup>): 300/75mg BID, (30-45kg or 1.2-1.4m<sup>2</sup>): 400/100mg BID, (≥45 kg or ≥1.4m<sup>2</sup>): 500/125mg BID.</b></p>	<p>Comprese 200/50mg LPV/RTV; 100/25mg LPV/RTV Soluzione orale: 80/20mg/ml LPV/RTV 5ml=400/100mg</p>
<p><b>Ritonavir (RTV)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 2 anni (EMA) ≥ 1 mese</p>	<p><b>Da utilizzare come booster di IP, non da utilizzare come singolo IP a dose piena</b></p>	<p>Comprese: 100mg Soluzione orale: 80mg/ml</p>
<p><b>Enfuvirtide (T-20)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA ≥ 6 anni</p>	<p>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, (≥42.6kg): 90mg BID ≥16 anni: 90mg BID sotto cute</p>	<p>Fiale: 108mg/1.1ml (90mg/1ml)</p>
<p><b>Maraviroc (MVC)</b></p> <p>Approvazione &gt; 2 anni (FDA/EMA):</p>	<p>&gt; 2 anni e &gt; 10 kg 150mg BID (con potente inibitore CYP3A4), 600mg BID (con potente induttore CYP3A4), 300mg BID (con gli altri farmaci)</p>	<p>Comprese: 150mg, 300mg Soluzione orale: 20 mg/ml</p>
<p><b>Dolutegravir (DTG)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA ≥ 1 mese e &gt; 14 kg Comprese 5 mg dispersibili</p> <p>Autorizzazione EMA/FDA ≥ 4 settimane</p>	<p>DTG compresse: Registrato &gt; 6 anni; da 14 a &lt; 20Kg: 40 mg/die; &gt;20 kg: 50 mg/die; &gt; 40 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</p> <p>DTG compresse dispersibili per età ≥ 4 settimane e ≥ 3kg. 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; &gt;20 kg: 30 mg/die</p>	<p>Comprese: 50mg, 25 mg, 10 mg Comprese dispersibili: 5 mg</p>
<p><b>Raltegravir (RTG/RAL)</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA: ≥ 4 settimane * *comprese masticabili, granulato</p>	<p><b>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.</b></p> <p><b>Comprese masticabili: (11-14kg): 75mg BID, (14-19kg) 100mg BID, (20-27kg): 150mg BID, (28-39kg): 200mg BID, (≥40kg): 300mg BID.</b></p> <p><b>Comprese: (≥6 anni e &gt;25kg o ≥12 anni) 400mg BID; &gt; 18 anni: 600mg + 600 mg qod</b></p>	<p>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.</p>
<p><b>DTG+ABC+3TC</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA &gt;12 anni</p>	<p>&gt; 25 kg 1 cp QD</p>	<p>Comprese 50/600/300 mg DTG/ABC/3TC</p>
<p><b>DTG+ 3TC</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA &gt;12 anni</p>	<p>&gt; 12 anni e &gt; 40 kg 1 cp QD</p>	<p>Comprese 50mg/300mg</p>
<p><b>DTG+RPV</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA &gt;18 anni</p>	<p>&gt; 18 anni: 1 cp QD</p>	<p>Comprese 50 mg/25 mg</p>
<p><b>EVG/COBI+FTC+TAF</b></p> <p>Approvazione EMA/FDA &gt;2 anni</p>	<p>≥6 anni, &gt; 25 kg 1 compressa QD da 150/150/200/10 mg &gt;2 anni e peso &gt; 14 Kg 1 cp QD da 90 /90 /120 /6 mg</p>	<p>Comprese 150/150/200/10 mg Comprese 90 /90 /120 /6 mg</p>
<p><b>BIC/FTC/TAF</b> 50 mg/200 mg/25 mg</p> <p>Approvazione EMA/FDA Adulti e pediatrici &gt; 25 kg</p> <p><b>BIC/FTC/TAF</b> 30 mg/120 mg/15 mg</p> <p>Approvazione EMA/FDA &gt;2 anni e &gt; 14 kg</p>	<p>1 cp QD</p>	

**Tabella 17:** 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.

In merito ai cambiamenti terapeutici, sono validi gli stessi principi indicati nelle sezioni "Ottimizzazione" e "Fallimenti terapeutici", utilizzando i farmaci disponibili per l'età pediatrica.

### **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.

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.

Il nuovo regime terapeutico deve prendere in considerazione anche i test di resistenza precedenti (qualora disponibili) e deve comprendere almeno 2 -ma meglio 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.

### **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 cART 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 cART.

# APPENDICI

---

**2023**



Regione  
Lombardia

# 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 approvato con DGR n° X/7629 del 28 dicembre 2017** che recepisce il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-19<sup>1</sup>. 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 i pazienti HIV+:

- Vaccino anti-epatite B - opportuno l'utilizzo vaccino ad alte dosi<sup>2</sup> (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, MSM - *Men who have Sex with Men*) oppure possono accedere alla vaccinazione in regime di copagamento (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 n 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);
- 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+  $\geq 200 / \mu\text{L}$ <sup>3</sup>. 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) 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)<sup>4</sup> e vaccino anti meningococco B (2 dosi); si segnala che le limitazioni relative all'età massima segnalate per l'offerta in copagamento non si applicano alla offerta ai pazienti appartenenti alle categorie a rischio per cui è prevista l'offerta del vaccino e quindi anche ai pazienti HIV+;
- Vaccino anti-pneumococcico - la schedula vaccinale prevede una dose di vaccino coniugato (preferibilmente 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.

Per quanto attiene al programma vaccinale nei confronti di COVID-19, nell'ambito del documento "Le priorità per l'attuazione della seconda fase del Piano nazionale vaccini COVID-19" elaborato dal Ministero della Salute in collaborazione con la struttura del Commissario Straordinario per l'emergenza COVID, AIFA, ISS e AGENAS e volto ad identificare le categorie da vaccinare ed il relativo ordine di priorità, l'infezione da HIV è stata inserita tra le patologie caratterizzate da un aumentato rischio di sviluppare forme severe di COVID-19 ed è dunque inclusa nel gruppo di patologie per le quali sussiste criterio di priorità.

Sebbene non siano stati condotti studi specifici relativi alla efficacia e sicurezza dei vaccini nella popolazione HIV+, quest'ultima è inclusa negli studi clinici dei vaccini a RNA messaggero (mRNA).

<sup>1</sup> [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2571](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2571)

<sup>2</sup> British HIV Association Guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015

<sup>3</sup> 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 / mm<sup>3</sup> per 6 mesi o più per le persone di età superiore a cinque anni - <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>

<sup>4</sup> <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html>

In accordo con le indicazioni di AIFA, i vaccini COVID-19 attualmente raccomandati per il ciclo primario per i pazienti HIV+ sono:

- Comirnaty 30 microgrammi/dose (Pfizer/Biontech – vaccino a mRNA), a partire dai 12 anni di età, 2 dosi da 0,3 ml (30µg) a distanza di 21-42 giorni;
- Comirnaty 10 microgrammi/dose (Pfizer/Biontech – vaccino a mRNA), dai 5 agli 11 anni di età, 2 dosi da 0,2 ml a distanza di 21-42 giorni;
- Comirnaty 3 microgrammi/dose (Pfizer/Biontech – vaccino a mRNA), dai 6 mesi a 4 anni, 3 dosi da 0,2 ml, con una distanza di 21 giorni tra la prima e la seconda dose e di almeno 8 settimane tra la seconda e la terza dose;
- Spikevax 0,2 mg/mL (Moderna – vaccino a mRNA), a partire dai 12 anni di età, 2 dosi da 0,5 ml ciascuna a distanza di almeno 28 giorni;
- Nuvaxovid (Novavax – vaccino a subunità proteica), a partire dai 12 anni di età, 2 dosi da 0,5 ml ciascuna a distanza di almeno 28 giorni.

I soggetti con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) con conta dei linfociti T CD4+ < 200cellule/µl o sulla base di giudizio clinico possono ricevere un'ulteriore dose addizionale dopo almeno 28 giorni dalla seconda dose, a completamento del ciclo vaccinale primario, somministrata al fine di raggiungere un adeguato livello di risposta immunitaria (Circolare Ministero della Salute 0041416-14/09/2021-DGPRES-DGPRES-P).

Dopo il ciclo vaccinale primario sono raccomandate dosi di richiamo (booster a distanza di almeno 120 giorni dall'ultima dose di vaccino o dall'ultima infezione da SARS-CoV-2 (data del test diagnostico positivo). I vaccini attualmente raccomandati per le dosi booster sono:

- Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi)/dose (Pfizer/Biontech – vaccino a mRNA), a partire dai 12 anni di età;
- Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi)/dose (Pfizer/Biontech – vaccino a mRNA), dai 5 agli 11 anni di età;
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammi/50 microgrammi)/mL (Moderna – vaccino a mRNA), a partire dai 12 anni di età;
- Nuvaxovid (Novavax – vaccino a subunità proteica), a partire dai 12 anni di età.

Secondo la circolare del Ministero della Salute 0043189-17/10/2022-DGPRES-DGPRES-P sono raccomandate due dosi di richiamo per tutta la popolazione a partire dai 12 anni; è possibile somministrare una terza dose di richiamo a tutta la popolazione a partire dai 60 anni che hanno già ricevuto un secondo richiamo con vaccino a mRNA monovalente (Circolare Ministero della Salute 0043189-17/10/2022-DGPRES-DGPRES-P).

Si rimanda a ulteriori indicazioni ministeriali per l'aggiornamento dei vaccini a disposizione in relazione alle nuove varianti in circolazione (in particolare per le nuove varianti XBB e per l'autorizzazione di ulteriori dosi booster).

#### Referenze:

- <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5452&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>
- <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.

*Le vaccinazioni sopracitate sono erogate senza costi per il paziente e senza necessità di ricetta medica in quanto la condizione di HIV+ rientra tra le condizioni a rischio per i quali vaccinazione è prevista nell'offerta del Piano 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. Le vaccinazioni eseguite devono essere registrate nell'applicativo regionale SIAVR (tutti gli ambulatori vaccinali devono avere accesso a SIAVR).**

*Per una valutazione corretta delle controindicazioni e delle precauzioni alla somministrazione di un vaccino si segnala la Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni V edizione<sup>5</sup> a cura del ISS che ha lo scopo di fornire un supporto tecnico per il personale sanitario.*

<sup>5</sup> [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2759](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2759)

## **APPENDICE 2: LA 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 ≥ 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 siero-stato 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**

**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.

**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 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.<sup>§</sup>).

#### 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.

<sup>§</sup> 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.

### B) Monitoraggio dopo 1 mese

#### 1) COLLOQUIO OPZIONALE

Counselling sulla stratificazione del rischio di IST (abitudini, chemsex o sex work, ecc.<sup>§</sup>).

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.<sup>§</sup>).

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.

**2) 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.

**3) 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.<sup>§</sup>).

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.

**E) Ogni 12 mesi**

**1) COLLOQUIO**

Counselling sulla stratificazione del rischio di IST (abitudini, chemsex o sex work, ecc.<sup>§</sup>).

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 epatici.

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				
Counseling 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	X
Esame urine chimico fisico	X			X*	X
Determinazione Fosfati , Calcio, Vitamina D	X §			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 Appendice 2: Schema riassuntivo del monitoraggio dei pazienti in PrEP.

## 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. La prevalenza dell'infezione da HIV nella popolazione dei tossicodipendenti per via endovenosa si è assestata attualmente sull'1,3%. (vedi **Figura Appendice 3**).

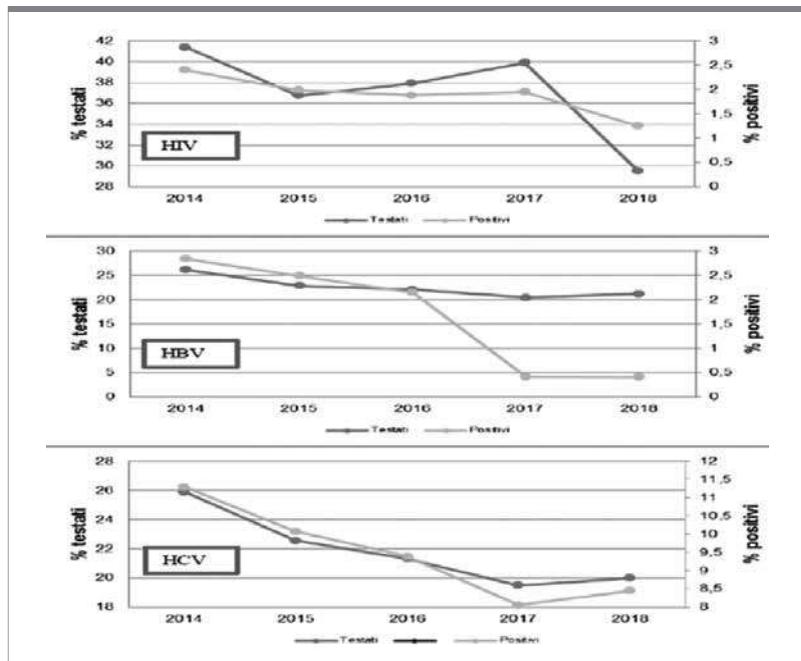
Nel corso del 2020 in Italia sono state notificate 1.303 nuove diagnosi di infezione da HIV, il 3,4% delle quali ha riguardato utilizzatori di sostanze per via iniettiva, evidenziando un decremento del 56% rispetto al 2019, dopo l'aumento registrato nel biennio precedente. Il ritardo di notifica delle nuove diagnosi HIV relative all'anno 2020 potrebbe essere più accentuato rispetto ai tre anni precedenti proprio a causa dell'impatto del COVID-19 sulla sorveglianza HIV.

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, 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.

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).

**Figura Appendice 3:** Utenti testati e utenti positivi HIV, HBV, HCV (%).  
**Fonte:** NSIS Sistema informativo nazionale dipendenze (SIND) - Anno 2018.



## **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.** 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.

## 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 <b>Entry Inhibitors:</b> • IBA • MVC • T-20 <b>INSTI non boosterati:</b> • BIC • DTG • RAL <b>NNRTIs:</b> • 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 <b>NNRTIs:</b> • EFV • ETR • NVP	Estradiolo	Aumentare la dose estradiolo come necessario per ottenere gli effetti clinici desiderati e le concentrazioni ormonali
		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 Appendice 5:**  
GAHT (gender-affirming hormone therapy) e ARV.

## **APPENDICE 6: LE PERSONE CHE VIVONO CON HIV ALL'INTERNO DEGLI 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%).

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/ $\mu$ 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 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;
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. 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 il monkeypox virus;
6. Nei detenuti che risultino HIV negativi all'ingresso negli istituti penitenziari si raccomanda il retesting periodico (annuale) per HIV ed altre infezioni sessualmente trasmesse.

## **APPENDICE 7: LA COVID-19 IN PERSONE CHE VIVONO CON HIV (PLWH)**

### **Rischio clinico in PLWH**

Dati relativi al rischio di contrarre COVID-19 e di sviluppare quadri clinici gravi nelle persone che vivono con HIV (PLWH) 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-CoV2 (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 PLWH 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 PLWH, 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 PLWH 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 PLWH 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 PLWH**

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 PLWH 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 PLWH. 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.

Analogamente a quanto descritto relativamente all'utilizzo del vaccino, le PLWH sono candidate all'utilizzo di anticorpi monoclonali per la profilassi pre-esposizione di COVID-19. Sebbene le sottovarianti Omicron che circolano attualmente abbiano mostrato una scarsa sensibilità in vitro alla combinazione di tixagevimab-cilgavimab (Evusheld), il suo utilizzo nella profilassi pre-esposizione di SARS-CoV-2 è oggi autorizzato in Italia nelle PLWH, con particolare riferimento ai pazienti con avanzato grado di immunocompromissione e assenza di terapia antiretrovirale.

#### **Bibliografia:**

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Nault L, et al. COVID-19 vaccine immunogenicity in people living with HIV-1. *Vaccine*. 2022 Jun 9;40(26):3633-3637.
10. Levy I, Rahav G. The effect of HIV on COVID-19 vaccine responses. *Curr Opin HIV AIDS*. 2023 May 1;18(3):135-141.
11. Augello M et al. *AIDS* 2023. 2023 May 5. doi: 10.1097/QAD.0000000000003585
12. [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\\_p\\_resetCur=false&\\_com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_GvU9HFTZHxmP\\_cur=6](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_p_resetCur=false&_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_GvU9HFTZHxmP_cur=6)

## **APPENDICE 8: LA 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 utilizzate durante la gravidanza sono ben tollerate dalla donna, non dannose 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 (Toxo + 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 con infezione da HIV *naive* alla terapia antiretrovirale**

- Considerare un inizio rapido della terapia antiretrovirale se la diagnosi di infezione è al primo trimestre di gravidanza;
- 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 o raltegravir).

## 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 non hanno dati sufficienti in gravidanza.
  - 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  
Indicata 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;
    - 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.

**Tabella Appendice 8:**

Regimi di terapia antiretrovirale utilizzabili in gravidanza.

Regimi raccomandati	
2 NRTIs + INI	Note
TDF/FTC +DTG o TAF/FTC+ DTG	Considerare di introdurre DTG dopo 6a settimana di gravidanza. TAF+FTC da introdurre dopo la 14a settimana di gravidanza
ABC/3TC/DTG	Considerare di introdurre DTG dopo la 6a settimana di gravidanza. Accertarsi HLA-B 57:01 e HBsAg negativi
TDF/FTC o TAF/FTC+ RAL 400 mg BID	TAF/FTC da introdurre dopo la 14a settimana
2NRTIs+ PI/rtv	Note
TDF/FTC o TAF/FTC + DRV/rtv 600 mg /100 mg BID	TAF/FTC da introdurre dopo la 14a settimana
Regimi alternativi	
2NRTIs+ INI	Note
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 TAF/FTC da introdurre dopo la 14a settimana
2NRTI + IP/rtv	Note
ABC/3TC + DRV/rtv 600 mg/100 mg BID	Accertarsi HLA-B57:01 e HBsAg negativi

### Bibliografia:

1. Ryom L, De Miguel R, Cotter AG, Podlekareva D, Beguelin C, Waalewijn H, Arribas JR, Mallon PWG, Marzolini C, Kirk O, Bamford A, Rauch A, Molina JM, Kowalska JD, Guaraldi G, Winston A, Boesecke C, Cinque P, Welch S, Collins S, Behrens GMN; EACS Governing Board. Major revision version 11.0 of the European AIDS Clinical Society Guidelines 2021. *HIV Med.* 2022 Sep;23(8):849-858
2. 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/>
3. 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/>
4. 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
5. 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
6. Eke AC, Lockman S, Mofenson LM. Antiretroviral Treatment of HIV/AIDS During Pregnancy. *JAMA.* 2023;329(15):1308. doi:10.1001/jama.2023.5076
7. 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
8. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf)
9. <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.>
10. <https://jammi.utpjournals.press/doi/full/10.3138/jammi-2022-11-03>

## **APPENDICE 9: LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI NELLE PERSONE CHE VIVONO CON HIV**

La malattia cardiovascolare aterosclerotica, tra cui l'infarto miocardico e l'ictus, è oggi una delle più importanti cause di morte nelle PLWH. Nuovi fattori di rischio, tra cui l'attivazione immunitaria cronica e l'infiammazione persistente, i 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 PLWH. Il ruolo dei farmaci antiretrovirali nella patogenesi degli eventi cardiovascolari è controverso e proviene per lo più da studi osservazionali.

Alcuni autori<sup>1</sup> oggi riconoscono l'infezione da HIV per sé come un fattore di rischio cardiovascolare maggiore, indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali.

### **Valutazione del rischio e gestione clinica**

Stante l'aumentato rischio che la condizione della infezione da HIV porta con sé e il progressivo invecchiamento delle PLWH, diventa prioritario che ogni Struttura di Malattie Infettive che abbia in carico PLWH, introduca un percorso di valutazione del rischio cardiovascolare concordato con i cardiologi di riferimento per il proprio centro. Sono esistenti diverse linee-guida per la prevenzione e la gestione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Una di queste, quella della American Heart Association<sup>2</sup>, è rivolta specificatamente alle PLWH. Sia le linee-guida EACS che ESC sono state recentemente aggiornate e potranno costituire un riferimento per i percorsi all'interno delle diverse strutture.

Diversi studi hanno valutato vari strumenti di stima del rischio CVD derivati dalla popolazione generale (Framingham, AHA ASCVD) o da popolazioni di PLWH (D:A:D). Questi studi hanno mostrato risultati simili, con un'apparente sottostima del rischio CVD tra le PLWH. È opportuno, tuttavia, l'utilizzo di tali strumenti in quanto la valutazione dei singoli fattori di rischio non permette la stima del rischio cardiovascolare globale, necessaria per un trattamento individuale personalizzato (non è molto chiaro l'output).

Riguardo la prevenzione e il trattamento dei singoli fattori di rischio (fumo, dislipidemia, diabete, ipertensione) è opportuna la creazione di percorsi preferenziali, anche attraverso la creazione di ambulatori multidisciplinari, laddove possibile, con gli specialisti di riferimento. A questo proposito si sottolinea che soprattutto nel campo dei farmaci antidiabetici e delle terapie ipolipemizzanti sono da poco entrate nell'arena clinica nuove molecole che richiedono un "expertise" approfondita.

A titolo di esempio gli attuali di target di Colesterolo LDL previsti dalle attuali linee-guida sono difficilmente raggiungibili con le sole statine. L'uso degli inibitori del PCSK9, che può essere necessario in alcuni casi, richiede l'accesso a registri AIFA che attualmente non è possibile per gli infettivologi.

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

---

<sup>1</sup> Hsue P, Circulation 2018; 72(22):2809-2811

<sup>2</sup> Feinstein MJ, Circulation 2019; 140(2):e98-e124

## **APPENDICE 10: 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-definiti: 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-definiti 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 a 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 definite 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-definiti 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-retto<sup>1</sup>.

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 immunodepressione<sup>2</sup>. 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)<sup>3</sup>.

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

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Suneja G, Cancer. 2016 Aug 1;122(15):2399-407

## 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 cronici<sup>4</sup>.

Inoltre, i dati di letteratura sono concordi nello sconsigliare la sospensione della ART durante il trattamento antitumorale. La combinazione di ART e chemioterapia, infatti, riduce il rischio di compromissione immunologica, alterazione dell'emoipoiesi e di complicanze infettive, permettendo il mantenimento di densità e intensità di dose con conseguente miglioramento dei tassi di risposta obiettiva e della sopravvivenza<sup>5</sup>.

La polypharmacy (PP), definita come l'assunzione contemporanea di  $\geq 5$  farmaci, è un problema prevalente tanto nelle PLWH (incidenza stimata 15-39%) quanto nella popolazione oncologica (2-80%)<sup>6</sup>. 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.

Per quanto riguarda la prevenzione e la diagnosi precoce delle neoplasie, le PLWH devono essere sottoposte ai programmi di screening per le neoplasie solide (carcinoma mammario, del colon-retto e della prostata) secondo le modalità previste per la popolazione generale.

In considerazione della maggiore prevalenza in questa popolazione di infezioni virali a trasmissione ematica e sessuale, particolare attenzione andrà rivolta allo screening per il carcinoma della cervice uterina e del canale anale, alla sorveglianza o trattamento delle relative lesioni precancerose HPV-relate e alla sorveglianza per l'insorgenza dell'epatocarcinoma dei pazienti infetti con virus epatotropi (HBV, HCV).

Così come nella popolazione generale anche nelle PLWH andranno incentivate norme comportamentali atte all'interruzione del fumo, all'astensione delle bevande alcoliche e alla riduzione dei comportamenti sessuali a rischio. È evidente, pertanto, come la complessità della gestione combinata di HIV e tumore richieda 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 afferiscono sia ematologi che infettivologi per la migliore gestione del paziente e stesura dei protocolli terapeutici per il trattamento dei linfomi delle PLWH.

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Hessel NA, Am J Epidemiol. 2007 May 15;165(10):1143-53

<sup>6</sup> Mohamed MR, Oncologist. 2020 Jan;25(1):e94-e108. Edelman EJ, Curr Opin HIV AIDS. 2020 Mar;15(2):126-133

## **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 PDТА.