

**PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
PER LA GESTIONE MATERNO-INFANTILE DELL'INFEZIONE DA HIV**

TABELLE

terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane. 	
Se con inizio della terapia in gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> • Due-quattro settimane dopo l'inizio della terapia. • Mensilmente fino a viremia < 50 copie/mL. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto 	[AII]

Tabella 3 - Monitoraggio ostetrico durante il secondo/terzo trimestre

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Eseguire esame ecografico di II livello a 20 settimane oltre alla comune routine ecografica.	[AII]
<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	[AII]
<ul style="list-style-type: none"> • Considerare (nonostante le evidenze non siano univoche) il potenziale ruolo di inibitori della proteasi nell'indurre parto pretermine. 	[AII]
<ul style="list-style-type: none"> • Discutere con la donna/coppia la modalità del parto, indicando la via vaginale come preferibile se condizioni ostetriche e virologiche permettenti (vedi oltre sezione parto). • Discutere con la donna/coppia la possibilità di parto vaginale anche dopo un pregresso taglio cesareo. 	[AII]

Tabella 4 - Management della terapia antiretrovirale in gravida con infezione da HIV

<p>Donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniziare immediatamente, anche nel primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione. • La scelta del regime dovrà tenere conto di presupposti di sicurezza, aderenza/convenienza, patologie concomitanti, interazioni e farmacocinetica, passaggio transplacentare, potenziali resistenze, livello di carica virale e tempo disponibile per la realizzazione di una soppressione virale completa. • In caso di presentazione in fase avanzata di gravidanza valutare regimi di combinazione ad elevata potenza con tre/quattro farmaci 	<p>[AI]</p> <p>[AII]</p> <p>[AIII]</p>
---	--

<p>dimostrato rischio di resistenza),considerando uso di raltegravir. Consulenza del neonatologo per definizione profilassi neonatale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Donne che si presentano in travaglio che risultano positive al test rapido HIV o donne HIV+ che non abbiano eseguito terapia in gravidanza: eseguire taglio cesareo urgente ed effettuare cART. <p>In entrambi i casi raccomandata zidovudina in infusione ev. Concordare la consulenza neonatologica per la definizione della profilassi neonatale.</p>	<p>[AII]</p> <p>[AII]</p>
---	---------------------------

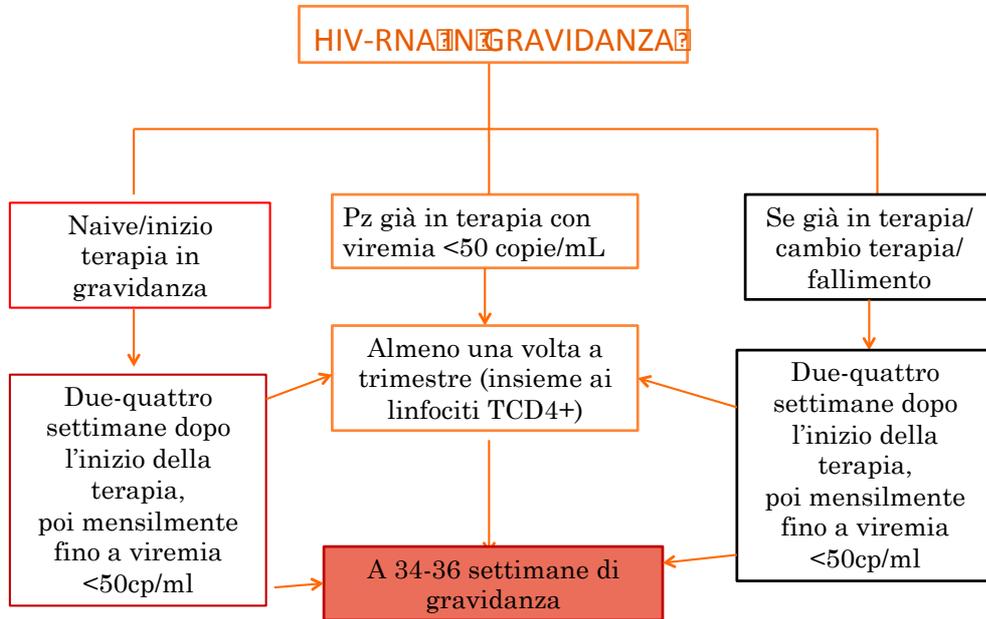
Tabella 6- Rottura prematura membrane (PROM): Gestione Infettivologica e Ostetrica

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
<p>PROM ≥ 37sette.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale > 50 copie/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente. <p>PROM 34-37 sett.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale >50 copie/m: esecuzione di taglio cesareo urgente. <p>PROM <34 sett.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Induzione della maturità polmonare tramite la somministrazione di steroidi; valutazione del timing del taglio cesareo. <p>NB: Consigliata profilassi antibiotica, in caso di rottura prematura delle membrane < 37 settimane</p>	<p>[AIII]</p>

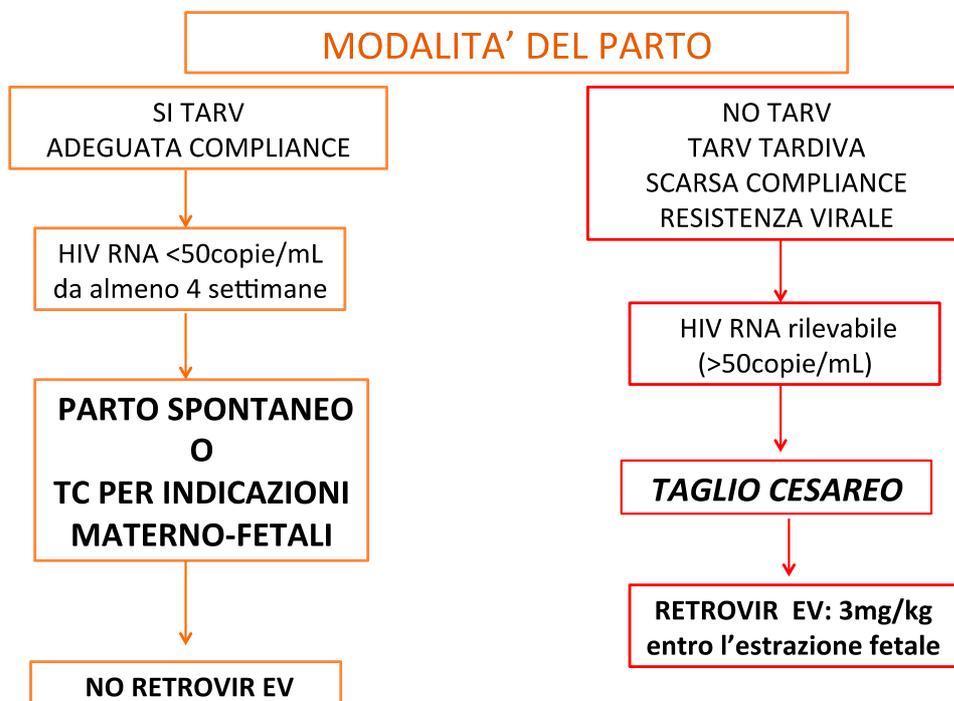
Tabella 7 - Valutazione postpartum

		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Trattamento	va sempre raccomandata la prosecuzione del trattamento nel post-partum)	[AI]
Allattamento	Evitare l'allattamento materno, in accordo con le linee guida dei Paesi dove l'allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile.	[AI]
Contracezione	Proporre alla paziente un idoneo metodo contraccettivo.	[AII]
Vaccinazioni	Vaccinazione anti-rosolia e anti varicella, anti epatite B/epatite A nelle donne suscettibili	AIII]

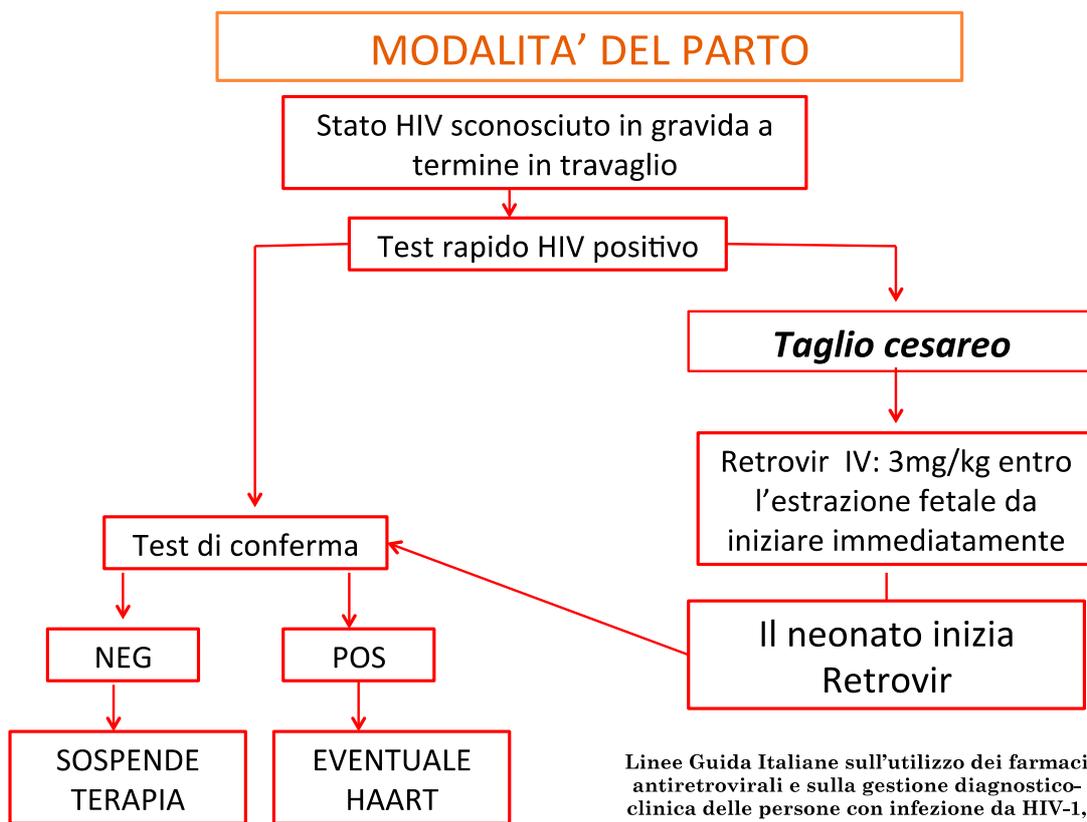
PROTOCOLLO MATERNO – FIGURE



Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Ministero della Salute, EDIZIONE 2017



Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Ministero della Salute, EDIZIONE 2017



Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Ministero della Salute, EDIZIONE 2017

Tabella 8. Timing delle valutazioni nel paziente esposto ad HIV in utero

Data	Tipo di valutazione
Alla nascita*	Valutazione clinica, emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, PCR Sottopopolazioni linfocitarie Ig Ab anti HIV HIV RNA
Al primo accesso presso il Centro di Infezioni Perinatali (circa 2 settimane di vita)	Emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, esame urine Sottopopolazioni linfocitarie (solo <u>se non</u> effettuato alla nascita) Ig (solo <u>se non</u> effettuato alla nascita) Ab anti HIV (solo <u>se non</u> effettuato alla nascita) HIV RNA
Ogni settimana in corso di profilassi antiretrovirale (4-6 settimane)	Valutazione clinica ed auxologica, emocromo con formula, esame urine
A 2 mesi	Valutazione clinica ed auxologica, emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, PCR HIV RNA
A 6 mesi (se HIV RNA negativo alla precedenti determinazioni)	Valutazione clinica ed auxologica, emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, PCR HIV RNA
A 18 mesi	Valutazione clinica ed auxologica, emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, PCR Sottopopolazioni linfocitarie Ig Ab anti HIV HIV RNA
A 24 mesi (solo se Ab HIV ancora positivi a 18 mesi)	Valutazione clinica ed auxologica, emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, PCR Sottopopolazioni linfocitarie Ig Ab anti HIV HIV RNA

*Prima di iniziare la profilassi antiretrovirale deve essere effettuato prelievo almeno per emocromo e indici di funzionalità d'organo

Tabella 9. Protocollo terapeutico standard con zidovudina per os nel neonato HIV-esposto

Età gestazionale (settimane)	Zidovudina x os	Durata profilassi (dalla nascita)
≥ 35	4 mg/kg/dose ogni 12 ore	4-6 settimane*
≥ 30 - < 35	2 mg/kg/dose ogni 12 ore nelle prime due sett. 3 mg/kg/dose ogni 12 ore dalla terza sett. al termine della profilassi	6 settimane
< 30 sett	2 mg/kg/dose ogni 12 ore nelle prime quattro sett. 3 mg/kg/dose ogni 12 ore nella quinta e sesta sett.	6 settimane

*Lo schema con zidovudina per 4 settimane anziché 6 può essere utilizzato in caso di madre che ha ricevuto una terapia standard antiretrovirale in gravidanza, con buona aderenza e carica virale soppressa in modo persistente. In tutti gli altri casi è raccomandata una durata della profilassi di 6 settimane.

Tabella 10. Protocollo terapeutico standard con zidovudina ev nel neonato HIV-esposto*

Età gestazionale (settimane)	Zidovudina ev	Durata profilassi (dalla nascita)
≥ 35	3 mg/kg/dose ogni 12 ore	4-6 settimane*
≥ 30 - < 35	1.5 mg/kg/dose ogni 12 ore nelle prime due sett. 2.3 mg/kg/dose ogni 12 ore dalla terza sett. al termine della profilassi	6 settimane
< 30 sett	1.5 mg/kg/dose ogni 12 ore nelle prime quattro sett. 2.3 mg/kg/dose Ogni 12 ore nella quinta e sesta sett.	6 settimane

*In caso di neonato in cui non sia possibile la somministrazione del farmaco per os.

**Lo schema con zidovudina per 4 settimane anziché 6 può essere utilizzato in caso di madre che ha ricevuto una terapia standard antiretrovirale in gravidanza, con buona aderenza e carica virale soppressa in modo persistente. In tutti gli altri casi è raccomandata una durata della profilassi di 6 settimane.

Tabella 11. Protocollo terapeutico di combinazione a due farmaci nel neonato HIV-esposto ad alto rischio di contagio*

	Dosaggio	Durata profilassi (dalla nascita)
SCHEMA A DUE FARMACI:** 1. Zidovudina 2. Nevirapina	1. Dose standard (vedi Tabella 9) 2. Peso alla nascita 1.5-2 kg: 8 mg/dose per os <i>(attenzione: nessun calcolo per il peso del neonato è necessario; si tratta di una dose fissa e non di un dosaggio in mg/kg)</i> Peso alla nascita >2 kg: 12 mg/dose per os <i>(attenzione: nessun calcolo per il peso del neonato è necessario; si tratta di una dose fissa e non di un dosaggio in mg/kg)</i>	1. 6 settimane 2. Tre dosi nella prima settimana di vita: entro 48 ore di vita 48 ore dopo la 1° dose 96 ore dopo la seconda dose

*Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Last updated: October 5, 2017) (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>).

**Lo schema a 2 farmaci con le tre dosi di nevirapina è utilizzato nello studio NICHD-HPTN 040/PACTG 1043.

EG=età gestazionale

Tabella 12. Protocollo terapeutico di combinazione a tre farmaci nel neonato HIV-esposto ad alto rischio di contagio*

	Dosaggio	Durata profilassi (dalla nascita)
SCHEMA A TRE FARMACI:**		
1. Zidovudina	1. Dose standard (vedi Tabella 9)	1. 6 settimane
2. Nevirapina	2. ≥ 37 sett di EG: 6 mg/kg/dose per os per due volte al giorno Da 34 a < 37 sett di EG: 4 mg/kg/dose per os per due volte al giorno dalla nascita per tutta la prima sett di vita , seguita da 6 mg/kg/dose per os per due volte al giorno dalla seconda alla sesta sett di vita	2. 2-6 sett***
3. Lamivudina	3. ≥ 32 sett di EG: 2 mg/kg per os per due volte al giorno dalla nascita a 4 settimane di vita, seguite da 4 mg/kg per os due volte al giorno dalla 4° alla 6° sett.	3. 2-6 sett***

*Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Last updated: October 5, 2017) (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0>).

**Lo schema a 3 farmaci con il dosaggio di nevirapina qui indicato è in corso di valutazione nello studio IMPAACT P1115.

***La durata ottimale della profilassi con Nevirapina non è nota. Alcuni autori suggeriscono di continuarla per 6 sett, altri di interrompere la somministrazione dopo 2 sett in caso di HIV RNA del neonato negativo (studio IMPAACT in corso).

EG=età gestazionale

Tabella 13. Segni e sintomi suggestivi di infezione da HIV in età pediatrica.

PARAMETRO	NEONATO	BAMBINO
EPIDEMIOLOGICO	<ul style="list-style-type: none"> - Figlio di genitore con infezione da HIV - Paziente proveniente da aree endemiche anche se rischio materno ignoto 	<ul style="list-style-type: none"> - Figlio di genitore con infezione da HIV - Paziente proveniente da aree endemiche - Paziente con Tuberculosis attiva
CLINICO	<ul style="list-style-type: none"> - Sepsi neonatali non responsive al trattamento in atto - Infezioni batteriche gravi (es. meningite, osteomielite) - Infezioni gravi da patogeni anomali / opportunisti: Pneumocistis, Aspergillus, Serratia, Pseudomonas - Infezione disseminata da CMV (anche non congenito) - Encefalite da herpesvirus - Linfadenopatie diffuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni batteriche gravi (es. meningite, osteomielite) - Infezioni ad andamento anomalo o ricorrente: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 2 o più infezioni sistemiche/anno ◦ 3 o più infezioni respiratorie o infezioni batteriche gravi documentate / anno ◦ localizzazioni anomale di infezioni gravi (ascesso cerebrale, epatico) ◦ patogeni anomali / opportunisti: <i>Aspergillus</i>, <i>Serratia</i>, <i>Pseudomonas</i> ◦ quadro clinico più grave in relazione al patogeno responsabile ◦ interessamento multiorgano - Infezioni da Mycobatteri atipici o Mycobatteriosi disseminate - Diarrea cronica ed gravi infezioni intestinali da <i>Cryptosporidium</i>, <i>Campylobacter</i>, Salmonelle - Infezioni del tratto esofageo da candida (spesso disfagia) - Otitis suppurative ricorrenti e gravi > 2 mesi - Linfadenomegalia generalizzata e/o epato-splenomegalia senza altra causa - Parotidite recidivante o cronica - Precedenti ricoveri ospedalieri e sintomi aspecifici persistenti - Scarso accrescimento e/o malnutrizione senza altra causa nota
LABORATORISTICO	<ul style="list-style-type: none"> - Leucopenia, Linfopenia persistente - Anemia persistente (spesso Coombs positiva) - Ipergammaglobulinemia - Ipertransaminasemia - VES aumentata <p>Dopo aver escluso le principali cause</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Leucopenia, Linfopenia persistente - Anemia persistente (spesso Coombs positiva) - Ipergammaglobulinemia - Ipertransaminasemia - VES aumentata <p>Dopo aver escluso le principali cause</p>

Tabella 14. Indicazioni alla terapia ARV in età pediatrica

ETÀ	CRITERIO	INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONE
< 12 Mesi		Sempre indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale.	Fortemente raccomandato
1-5 anni	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	Fortemente raccomandato
	Immunologico	CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	Fortemente raccomandato
	Virologico	HIV-RNA > 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ > 25%	Raccomandato
>5 anni	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	Fortemente raccomandato
	Immunologico	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	Fortemente raccomandato
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/μL	Raccomandato

Tabella 15. Farmaci di prima linea per l'inizio della terapia antiretrovirale nel bambino

	<1ANNO	1-3 ANNI	3-6 ANNI	6-12 ANNI	>12 ANNI
Backbone	ABC/AZT +3TC/FTC	ABC/AZT +3TC/FTC	ABC +3TC/FTC	ABC +3TC/FTC	TDF+FTC ABC+3TC
3° farmaco	LPV /r NVP	LPV /r NVP	LPVr EFV RAL	ATVr LPVr EFV RAL	ATVr DRVr LPVr EFV DTG

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection disponibile a: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 3/8/2017

Tabella 16. Gestione a lungo termine del paziente con infezione da HIV /AIDS

PARAMETRI	ALLA DIAGNOSI	AD INIZIO O CAMBIO ARV	FOLLOW UP	NOTE
Esame obiettivo, peso, altezza, percentili, pressione arteriosa	+	+	2 mesi	
Emocromo con formula, biochimica completa con AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma GT, LDH, colinesterasi, calcio, fosfato, glucosio, azotemia, creatinina, esame urine, coagulazione, PCR	+	+	2 mesi	Da ripetere in caso di complicanze, fallimento terapia, introduzione di nuovi farmaci
Valutazione viro-immunologica ed infettivologica				
Conferma positività per anti HIV (Western o immunoblotting)	+			
HIV RNA plasmatico	+	+	2 - 3 mesi	2 mesi nel primo anno ARV 3 mesi nel paziente stabile
CD4 e CD8 (% e valore assoluto)	+	+	2 - 3 mesi	2 mesi nel primo anno ARV 3 mesi nel paziente stabile
Test di resistenza genotipico con determinazione del sottotipo di HIV	+	+		In caso di fallimento ARV
HLA B5701	+			
Sierologia per Toxoplasma, CMV	+			
TPHA e RPR/VDRL	+			Nel adolescente sessualmente attivo
Anti HAV	+			
Marcatori per HBV (HBV DNA se HBcAb+)	+			
Anti HCV e test di conferma (HCV RNA e genotipo se anti HCV+)	+			
Screening TB (Mantoux/QTF)	+			
Valutazione metabolica				
Valutazione lipoditrofia	+		1 anno	
Misurazione circonferenza addome, plicometria		+	1 anno	
OGTT ed HOMA index				Alla pubertà, durante l'età adolescenziale o in base ai risultati
Calcemia, 25 OH Vitamina D, PTH	+		1 anno	
Bone Ultrasound Assay (BUA)	+		1 anno	
DEXA della colonna lombare e del collo del femore	+			Da ripetere in base al follow up con BUA

Valutazione cardio-vascolare				
ECG ed ecocardio	+		1 anno	
Valutazione delle condizioni sociali e psicologiche: supporto psicologico se necessario	+		1 anno	Controlli più ravvicinati in adolescenti ed in corso di disclosure

Tabella 17: Vaccinazioni raccomandate in bambini con infezione da HIV

Vaccinazione	Indicazione	Note
Poli, Difto, Tetano, Pertosse, Haemphilus, HBV	Tutti i pazienti	Tempi e dosi secondo calendario nazionale. E' utile una valutazione del titolo anticorpale per valutare la necessità di dosi supplementari
Morbillo, Parotite, Rosolia	Se CD4+ > 15% e > 200	Vaccino a virus vivi attenuati
Varicella	Se CD4+ > 15% e > 200	Vaccino a virus vivo attenuato
Influenza	Tutti i pazienti > 6 mesi	Possibile risposta anticorpale ridotta
Pneumococco	Tutti i bambini	I bambini HIV + hanno maggiore rischio di sviluppare malattie complicate ed invasive da Pneumococco. Utilizzare PVC 13-valente
Meningococco C	I bambini HIV con altri fattori di rischio come asplenia, deficit del complemento, vaggi in aree endemiche vaccinare con due dosi di MCV4 a distanza di 8-12 settimane anche se già vaccinati con MenC	Si consigliano richiami ogni 5 anni in caso di persistenza di fattori di rischio (es. asplenia)
Meningococco B		Autorizzato
Papilloma virus (HPV)	Soggetti 9-12 anni	Da considerare anche nei maschi

Tabella 18. Costo dei farmaci antiretrovirali in formulazioni pediatriche

Nome Commerciale	Nome farmacologico	Costo €/anno per paziente
ATRIPLA cpr 600/200/245 mg	Efavirenz / Emtricitabina / Tenofovir	6597
EPIVIR sciroppo 10 mg/ml	Lamivudina	1112
EMTRIVA sciroppo 10 mg/ml	Emtricitabina	545,5
EMTRIVA cpr 200 mg	Emtricitabina	1786
EVIPLERA cpr 25/200/245 mg	Rilpivirina / Emtricitabina / Tenofovir	6622,92
INTELENCE cpr 100 mg	Etravirina	4379,99
ISENTRESS cpr 400 mg	Raltegravir	4854,50
KALETRA sciroppo 80/20 mg/ml	Lopinavir/r	2860,9
KIVEXA cpr 600/300 mg	Abacavir / Lamivudina	4256
LAMIVUDINA cpr 300 mg	Lamivudina	122,88
NORVIR sciroppo 80 mg/ml	Ritonavir	1797
NORVIR cpr 100 mg	Ritonavir	277,40
PREZISTA sosp orale 100 mg/ml	Darunavir	6955,2
PREZISTA cpr 600 mg	Darunavir	5839,99
RETROVIR sciroppo 100mg/10ml	Zidovudina	436
REYATAZ cpr 200 mg	Atazanavir	3682,85
SUSTIVA cpr 600 mg	Efavirenz	1221,78
TIVICAY cpr 50 mg	Dolutegravir	5477,19
TRIUMEQ cpr 50/300/300 mg	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina	7425,32
TRUVADA cpr 200/245 mg	Emtricitabina / Tenofovir	4854,13
VIRAMUNE sciroppo 10 mg/ml	Nevirapina	530
VIREAD cpr 245 mg	Tenofovir	3.063,57
ZIAGEN sciroppo 20 mg/ml	Abacavir	2155,7
ZIAGEN cpr 300 mg	Abacavir	2.483,95

Tabella 19. Costi delle associazioni di farmaci ARV più comunemente usati in età pediatrica

Associazione di farmaci antiretrovirali	Costo €/anno/paziente
Lattanti e bambini < 6 anni	
Lopinavir/r + Lamivudina + Zidovudina	4408,9
Lopinavir/r + Lamivudina + Abacavir	6127,9
Bambini > 6 anni ed adolescenti	
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Lamivudina	12.019
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabina + Tenofovir	10.970
Dolutegravir + Emtricitabina + Tenofovir	10.331