



Regione Campania

Revisioni

Versione	Autore	Data	Revisione
1.0	Commissione PDTA	15.07.2016	
2.0	Commissione PDTA	05.11.2018	
3.0	Commissione PDTA	14.10.2020	

Documento rivisto da

Revisore	Data revisione
1	
2	
3	
4	
5	

Documento approvato da

	Approvato da	Firma	Data revisione
1	DECRETO N. 69		15.07.2016
2	DECRETO N. 92		05.11.2018
3	DECRETO N.155		16.12. 2022
4			
5			

Sommario

1	Gruppo di Lavoro:	3
2	Riferimenti per l'elaborazione del PDTA	4
3	Contesto, Definizioni e Obiettivi del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (il "problema di salute")	4
4	Epidemiologia	5
5	Metodologia applicata	15
6	Fase A – Prevenzione ed educazione del paziente	15
6.1	Indicatori di processo	16
7	Fase B – Diagnosi	17
7.1	Percorso del Paziente	17
7.2	Strumenti	17
8	Fase C – Terapia	24
8.1	Percorso del Paziente	24
9	Strumenti e terapia	25
9.1	Indicatori di processo	39
10	Fase D – Riacutizzazione e Ospedalizzazione	41
11	Fase E – Assistenza Territoriale in regime residenziale e domiciliare	41
12	Monitoraggio del PDTA	43
13	Bibliografia	45

1 Gruppo di Lavoro:

D.D.n.375 del 19-04.2024

Prof. Guglielmo Borgia	Responsabile Scientifico Ce.Rif.A.R.C.
Prof. Nicola Coppola	A.O.U. "Luigi Vanvitelli" di Napoli
Prof. Paolo Maggi	A.O.R.N. "Sant'Anna e S. Sebastiano" di Caserta
Dott.ssa Giuseppina Dell'Aquila	A.O.R.N. "S. G. Moscati" di Avellino
Dott. Giovanni Di Filippo	A.O.U. "Federico II" di Napoli
Dott. Vincenzo Esposito	A.O.R.N. dei Colli" di Napoli
Dott. Angelo Salomone Megna	A.O.R.N. "San Pio" di Benevento
Dott.ssa Filomena Simeone	A.O.R.N. "Sant'Anna e S. Sebastiano" di Caserta
Dott. Alfonso Masullo	A.O.U. "S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona" di Salerno

Per la Regione Campania:

Dott. Vincenzo Giordano	Dirigente U.O.D.02 "Prevenzione e Igiene Sanitaria"
Dott. Ugo Trama	Dirigente U.O.D. 06 "Politica del farmaco e dispositivi"
Dott.ssa Raffaella Errico	Dirigente Medico in comando c/o U.O.D.02 "Prevenzione e Igiene Sanitaria"

Con la collaborazione di

Dott.ssa Spatarella Micaela - Responsabile U.O.S.D. Farmacovigilanza Ospedale "Cotugno" - A.O.R.N. "Dei Colli" di Napoli

Condiviso con **"Comitato di Coordinamento Regionale per le attività dei servizi e delle strutture del SSR interessate alla lotta contro l'AIDS"** nella seduta del **19 Luglio .2024.**

Si ringrazia per la collaborazione alla stesura del presente documento anche il Personale Dipendente U.O.D.02 "Prevenzione e Igiene Sanitaria": Sig.ra Antonella Bianco, Sig. Pasquale Arena, Dott. Giulio Martinelli, Sig. Pasquale Oliviero.

2 Riferimenti per l'elaborazione del PDTA

Linee di indirizzo per l'offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Regione Campania. DGR 147 del 12.4.2016

D.C.A. n. 32 del 25.03.2019 - Approvazione del "Documento Tecnico di indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania"

Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022. Notiziario Istituto Superiore di Sanità. Vol. 36, n. 11, Novembre 2023

Report Nuove Infezione HIV Regione Campania CERIFARC Novembre 2023

3 Contesto, Definizioni e Obiettivi del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (il "problema di salute")

Definizione

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

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

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

Obiettivi

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

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

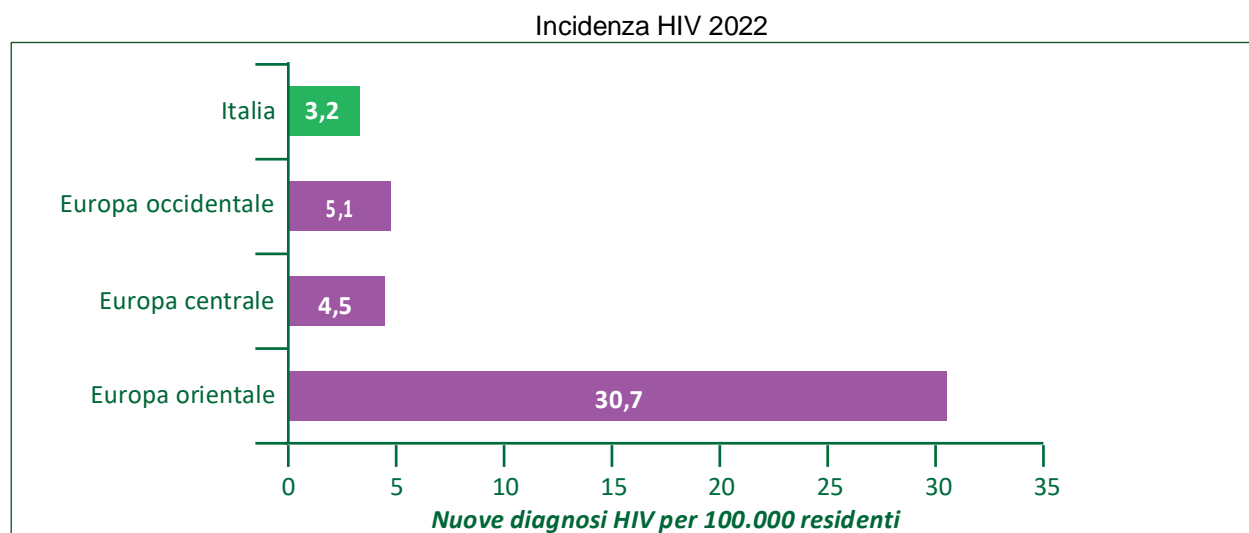
Questo documento è stato elaborato dagli Specialisti Infettivologi individuati dalle Aziende Ospedaliere della Regione Campania che riuniti in tavolo tecnico, hanno rivalutato le linee guida Nazionali ed Internazionali per adeguarle alle esigenze della Regione. Esso è rivolto prioritariamente agli Specialisti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

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

4 Epidemiologia

La **sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV**, che riporta i dati relativi alle persone che risultano positive al test HIV per la prima volta, è stata istituita con Decreto Ministeriale nel 2008 e dal 2012 ha copertura nazionale.

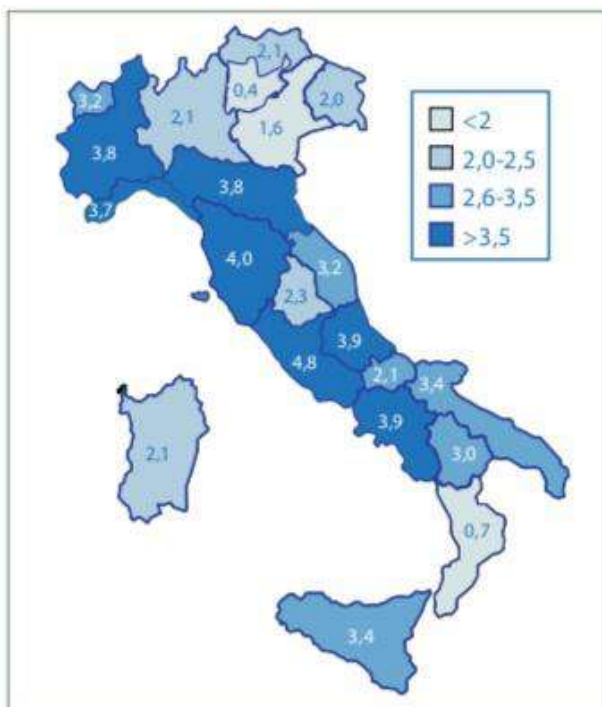
Nel 2022, sono state segnalate 1.888 nuove diagnosi di infezione da HIV pari a un'incidenza di 3,2 nuove diagnosi ogni 100.000 residenti. Dal 2012 si osserva una diminuzione delle nuove diagnosi HIV, che appare più evidente dal 2018 al 2020, con un leggero aumento negli ultimi due anni post-COVID-19. L'Italia, in termini di incidenza delle nuove diagnosi HIV, nel 2022 si colloca al di sotto della media stimata dei Paesi dell'Europa occidentale e dell'Unione Europea (5,1 casi per 100.000 residenti in entrambe le aree).



Incidenza HIV: numero di nuove diagnosi HIV per 100.000 residenti in Italia e nelle principali aree geografiche europee. *Fonti:* Sistema di Sorveglianza HIV nazionale, ECDC/WHO. *HIV/AIDS Surveillance in Europe 2023-2022 data (1)*

Nel 2022 le incidenze più alte sono state registrate in Lazio (4,8), Toscana (4,0), Abruzzo (3,9) e Campania (3,9).

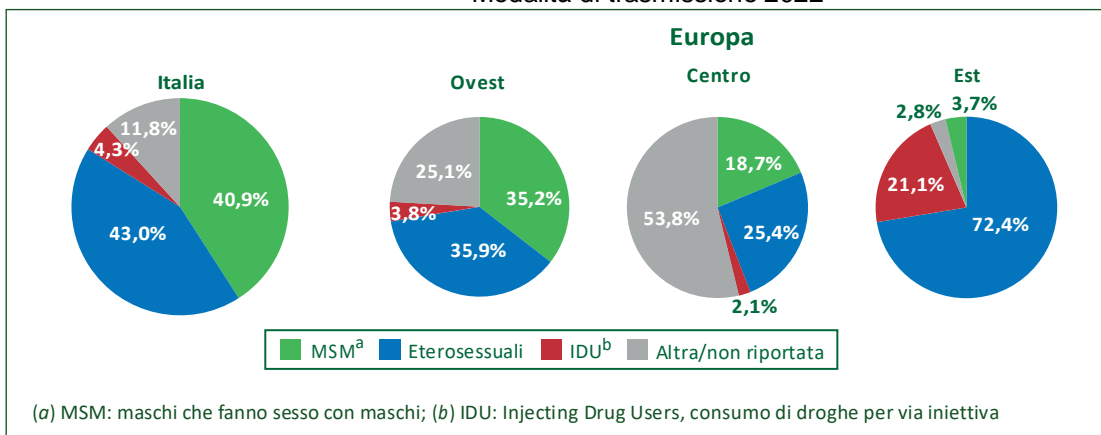
**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)
DEL PAZIENTE CON MALATTIA DA HIV/AIDS**



Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (per 100.000 residenti) per Regione di residenza (2022)

Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2022 erano maschi nel 78,7% dei casi. L'età mediana era di 43 anni per i maschi e 41 per le femmine. L'incidenza più alta è stata osservata tra le persone di 30-39 anni (7,3 nuovi casi ogni 100.000 residenti di età 30-39 anni) e 25-29 (6,5 nuovi casi ogni 100.000 residenti di età 25-29 anni); in queste fasce di età l'incidenza nei maschi è 3-4 volte superiore a quella delle femmine. Nel 2022, la maggior parte delle nuove diagnosi di infezione da HIV era attribuibile a rapporti sessuali, che costituivano l'83,9% di tutte le segnalazioni; in particolare, i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) costituiscono il 40,9%, gli eterosessuali maschi il 25,1% e le eterosessuali femmine il 17,9%.

Modalità di trasmissione 2022



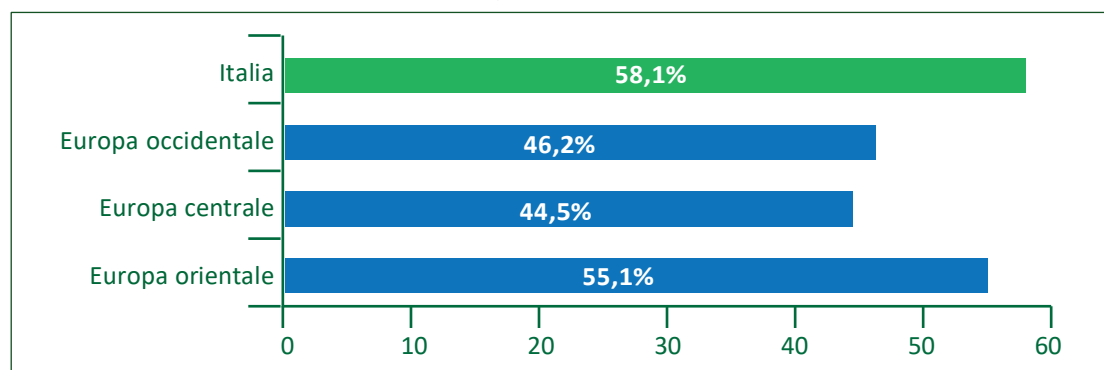
Distribuzione percentuale delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione 2022. Fonti: Sistema di Sorveglianza HIV nazionale, ECDC/WHO. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2023-2022 data (1)

Il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri è in diminuzione dal 2016 al 2020 con un lieve aumento negli ultimi due anni post-COVID-19. Nel 2022, gli stranieri costituiscono il 31,2% di tutte le segnalazioni; questa proporzione è rimasta pressoché stabile nel tempo con valori intorno al 30%. Tra gli stranieri, il 55,1% delle nuove diagnosi era attribuibile a rapporti eterosessuali (eterosessuali femmine 31,6%; eterosessuali maschi 23,5%). Dal 2015 aumenta la quota di persone a cui viene diagnosticata tardivamente l'infezione da HIV (persone in fase clinicamente avanzata, con bassi CD4 o in AIDS), ma nel 2022 si osserva una leggera diminuzione rispetto all'anno precedente. Nel 2022, il 40,6% delle persone con

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

una nuova diagnosi di infezione da HIV è stato diagnosticato tardivamente con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL e il 58,1% con un numero inferiore a 350 cell/μL. Una diagnosi HIV tardiva (CD4 <350cell/μL) è stata riportata nei 2/3 degli eterosessuali maschi (66,7%) e in più della metà delle eterosessuali femmine (59,8%).

Late presenters 2022*



(*) *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 2023-2022 data*

Nel 2022, quasi la metà delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test per sospetta patologia HIV o presenza di sintomi HIV correlati (41,2%); tale proporzione è aumentata rispetto agli anni precedenti. Altri principali motivi di esecuzione del test sono stati: comportamenti sessuali a rischio (24,3%), controlli di routine o iniziative di screening a seguito di campagne informative (8,9%) e accertamenti per altra patologia (4,5%).

La **sorveglianza dei casi di AIDS** riporta i dati delle persone con una diagnosi di AIDS conclamata. Dall'inizio dell'epidemia (1982) a oggi sono stati segnalati 72.556 casi di AIDS, di cui 47.408 deceduti entro il 2020.

Nuove diagnosi di AIDS, decessi, prevalenti/viventi e proporzione di decessi sui prevalenti

Anno	Nuove diagnosi AIDS	Morti per anno di decesso	Diagnosi AIDS prevalenti	Proporzione decessi per 100 prevalenti
<1996	33.182	23.636	14.127	35,1
1996	5.054	4.200	14.599	28,8
1997	3.385	2.144	13.784	15,6
1998	2.445	1.071	14.085	7,6
1999	2.144	1.064	15.158	7,0
2000	1.958	1.045	16.052	6,5
2001	1.823	1.033	16.830	6,1
2002	1.773	1.000	17.570	5,7
2003	1.734	1.031	18.304	5,6
2004	1.641	919	18.914	4,9
2005	1.531	862	19.526	4,4
2006	1.456	812	20.120	4,0
2007	1.408	819	20.716	4,0
2008	1.342	754	21.239	3,6
2009	1.207	715	21.692	3,3
2010	1.150	645	22.127	2,9
2011	1.058	644	22.540	2,9
2012	1.074	636	22.970	2,8

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

2013	1.078	653	23.412	2,8
2014	931	573	23.690	2,4
2015	873	561	23.990	2,3
2016	874	533	24.303	2,2
2017	802	511	24.572	2,1
2018	722	505	24.783	2,0
2019	647	514	24.925	2,1
2020	413	528	24.824	2,1
2021	448	— ^a		
2022	403	— ^a		
Totale	72.556	47.408		

(a) I morti per AIDS per gli anni 2021 e 2022 non sono stati riportati perché i dati del Registro di Mortalità dell'Istat sono disponibili solo fino al 2020

Nel 2022 sono state notificate 403 nuove diagnosi di AIDS pari a un'incidenza di 0,7 casi per 100.000 residenti; si è osservato un leggero aumento dei casi negli ultimi due anni post-COVID-19. Nelle persone che non hanno effettuato trattamenti antiretrovirali pre-AIDS, la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* è la più comune patologia di esordio (21,9% nel 2022) ed è quella che ha subito il calo più evidente nell'ultimo ventennio. Nel 2022, il 75,4% delle persone diagnosticate con AIDS non aveva ricevuto una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS.

La proporzione di persone con nuova diagnosi di AIDS che ignorava la propria sieropositività e ha scoperto di essere HIV positiva nel semestre precedente la diagnosi di AIDS è rimasta stabile nel 2022 (83,7%) rispetto al 2021 (83,9%). Il numero di decessi in persone con AIDS è rimasto stabile dal 2014 e nel 2022 è pari a 528.

Si sottolinea che dal 2020 i dati della sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e il Registro Nazionale AIDS hanno risentito dell'epidemia da COVID-19.

In Regione Campania relativamente all'HIV si evidenzia quanto segue:

Nel 2022 sono stati segnalati 217 nuovi casi di infezione da HIV. Rispetto agli ultimi tre anni c'è stato un aumento dell'incidenza dei casi di HIV (nel 2021, nel 2020, nel 2019, nel 2018, nel 2017, nel 2016 e nel 2015 sono stati registrati rispettivamente 169, 113, 159, 239, 227, 188 e 201 nuovi casi). (Figura 1) La maggior parte delle nuove diagnosi di infezione da HIV in Campania è stata effettuata presso l'A.O.R.N. Dei Colli di Napoli (Ospedale Cotugno). Allo stesso tempo e per il secondo anno consecutivo si è osservato un aumento del numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV effettuate presso l'U.O.C. di Malattie Infettive dell'A.O.U. Federico II (Figura 2).

Figura 1. Nuove diagnosi di infezione da HIV in Campania dal 2015 al 2022

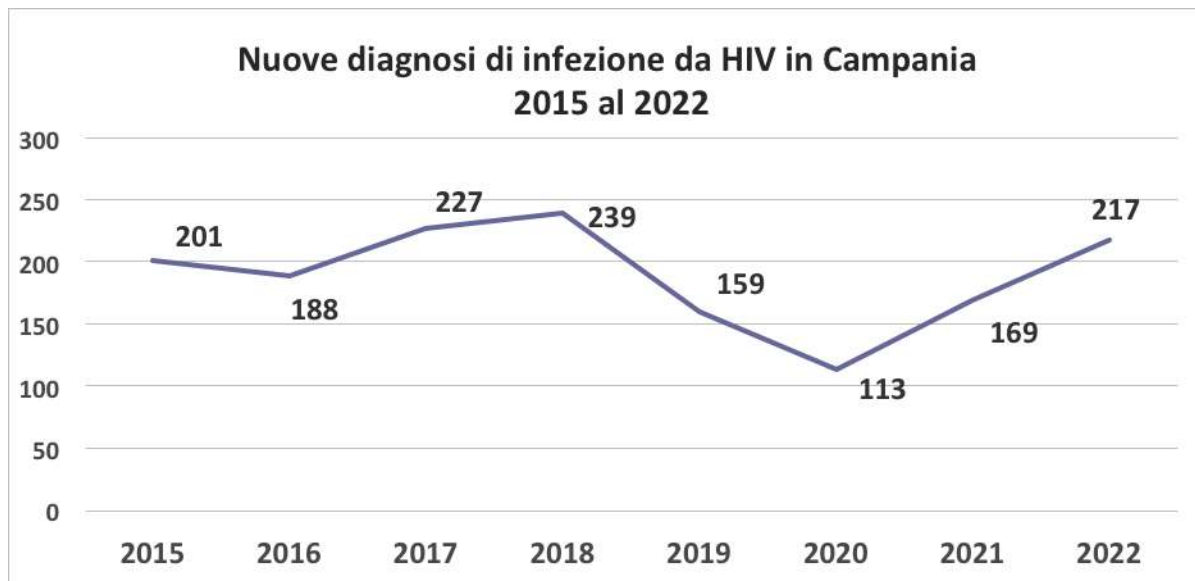
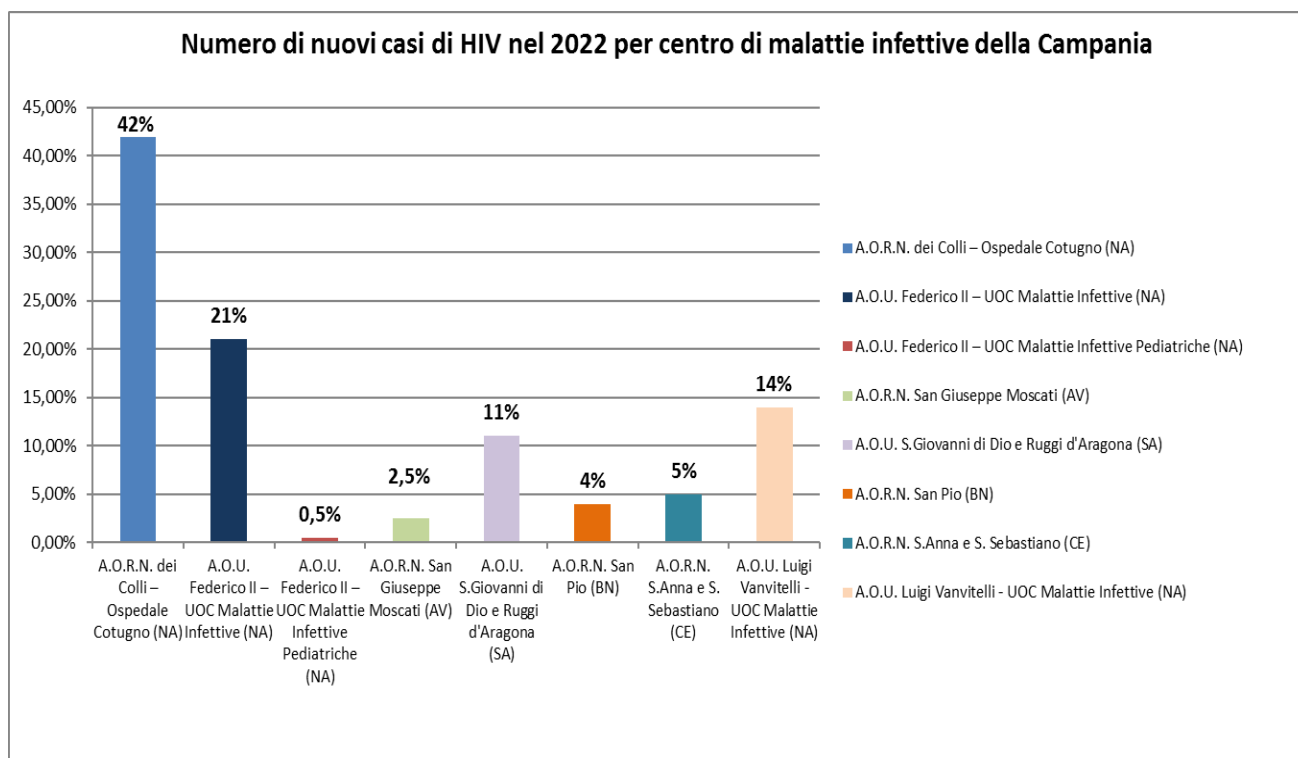


Figura 2. Numero di nuovi casi di HIV (2022) per Centro di Malattie infettive della Campania:



Nuove diagnosi di infezione da HIV diagnosticate in Campania nel 2022 indipendentemente dalla regione di residenza

Per quanto riguarda l'area geografica di provenienza, il 78% sono italiani ed il 22% stranieri (Figura 3). Rispetto agli anni precedenti e per il secondo anno consecutivo si è osservato un ulteriore incremento delle nuove diagnosi di infezioni da HIV tra gli italiani (78% del 2022 vs 64% del 2021 vs 43% del 2020). Dei casi segnalati, la maggior parte (64%) proviene dalla provincia di Napoli (Figura 4).

Figura 3. Nuove diagnosi di HIV (2022) in residenti in Campania: area geografica di provenienza

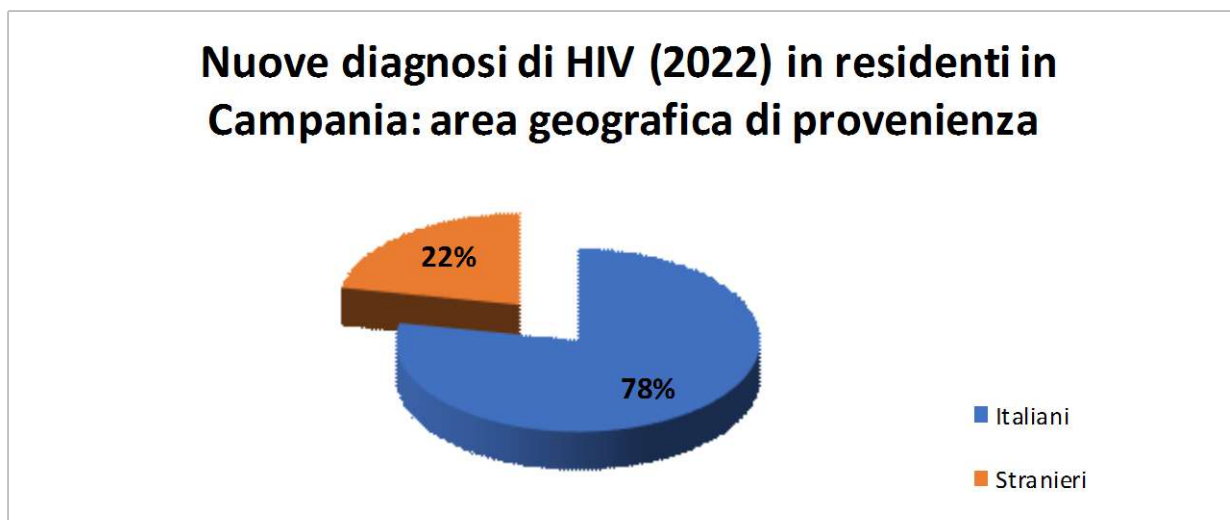
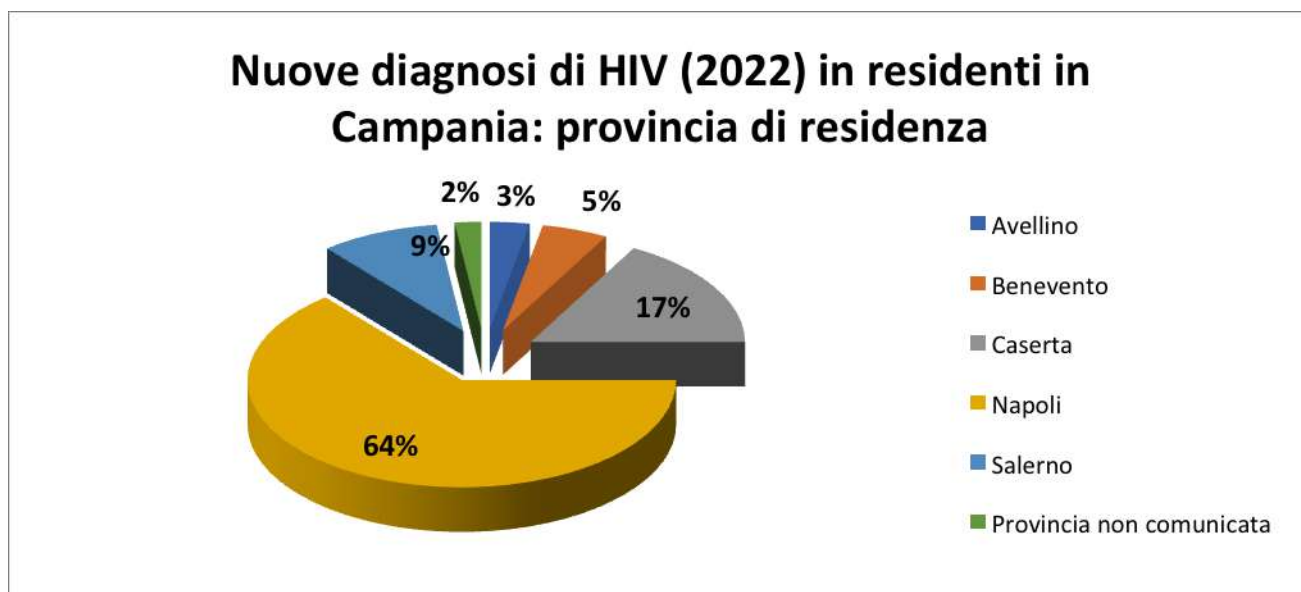


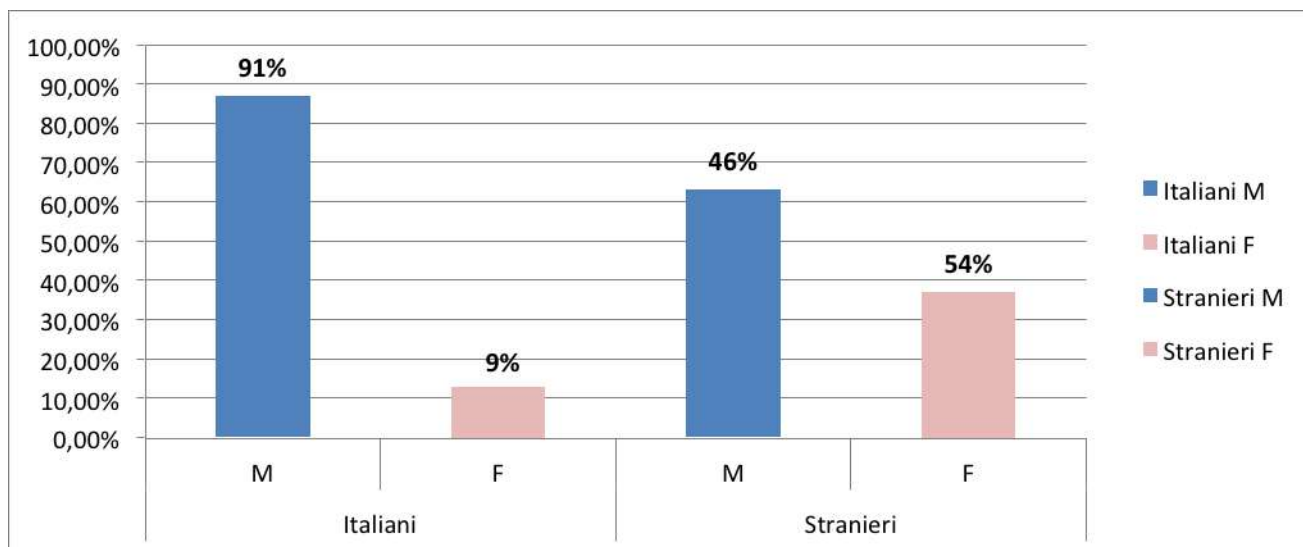
Figura 4. Nuove diagnosi di HIV (2022) in residenti in Campania: provincia di provenienza



Fra i residenti in Campania gli uomini rappresentano l'80% mentre le donne rappresentano il 20%. Tale differenza risulta ancora più marcata considerando esclusivamente i residenti italiani (91% vs 9%), mentre fra gli stranieri la differenza è meno marcata (46% vs 54%) (Figura 5).

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

Figura 5. Nuove diagnosi di HIV (2022) in residenti in Campania: stratificazione per sesso e nazionalità:



Considerando il comportamento a rischio riferito, i rapporti eterosessuali ed i rapporti omosessuali rappresentano e si confermano le modalità di trasmissione più frequenti, pertanto la trasmissione sessuale dell'infezione è il fattore di rischio in più dei $\frac{3}{4}$ delle nuove diagnosi di infezione da HIV in Campania (Figura 6 e 7).

Figura 6. Nuovi casi di infezione da HIV (2022) in Campania: frequenza dei comportamenti a rischio

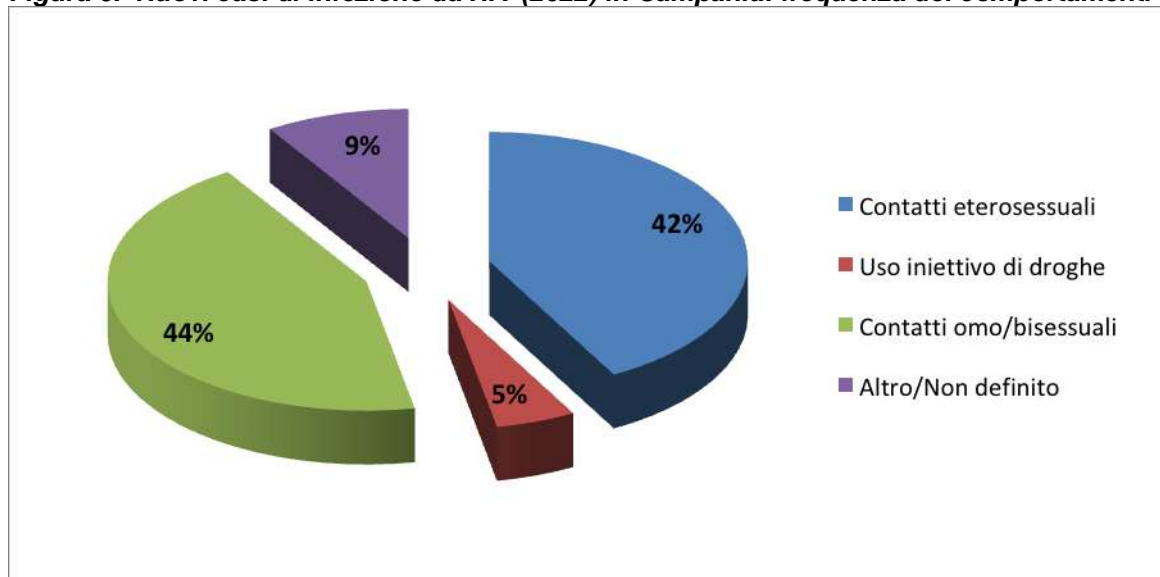
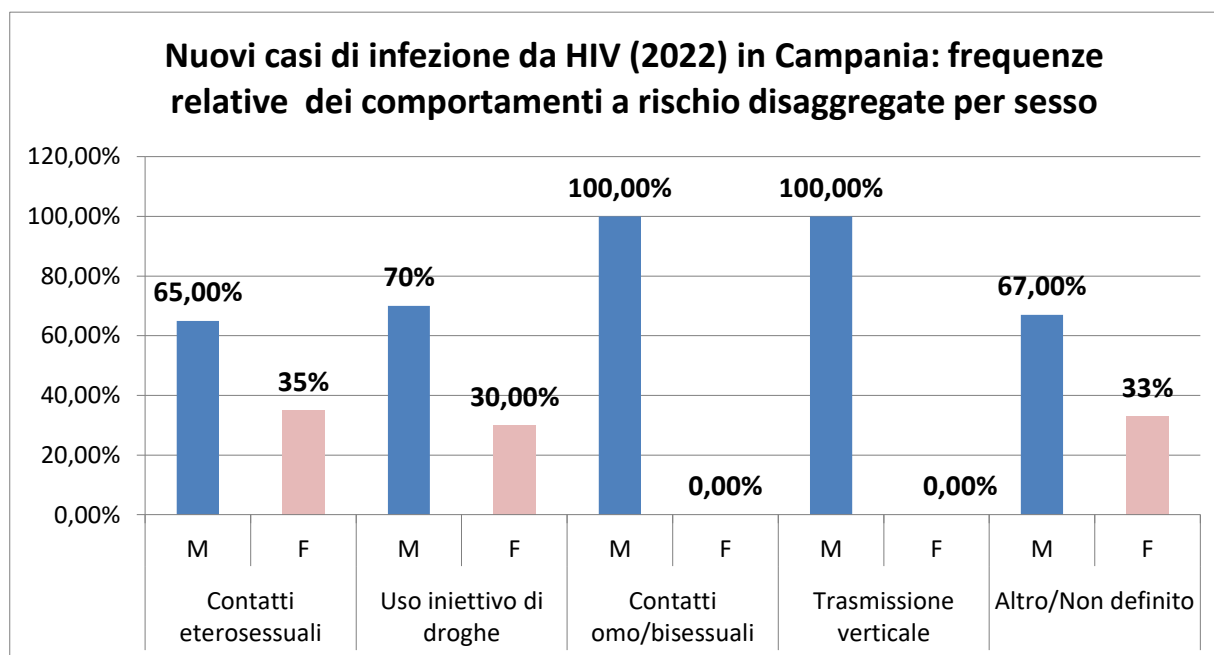


Figura 7. Nuovi casi di infezione da HIV (2022) in Campania: frequenze relative dei comportamenti a rischio disaggregate per sesso



In merito al motivo di esecuzione del test, nel 2022 il sospetto clinico per sintomi suggestivi di infezione da HIV/AIDS ha rappresentato il motivo prevalente di esecuzione del test, a differenza degli anni precedenti (31% del 2022 vs 29% del 2021 vs 21% del 2020). Allo stesso tempo lo screening per il timore dopo un rapporto sessuale non protetto e lo screening abituale costituiscono ulteriori principali motivi di esecuzione del test (Figura 8).

Nel 2022 si è osservato una riduzione della percentuale di pazienti che si presenta alla diagnosi con < 350 CD4 : 43% del 2022 vs 58% del 2021 (Figura 9).

Figura 8. Nuovi casi di infezione da HIV in Campania (2022): motivo di esecuzione del test

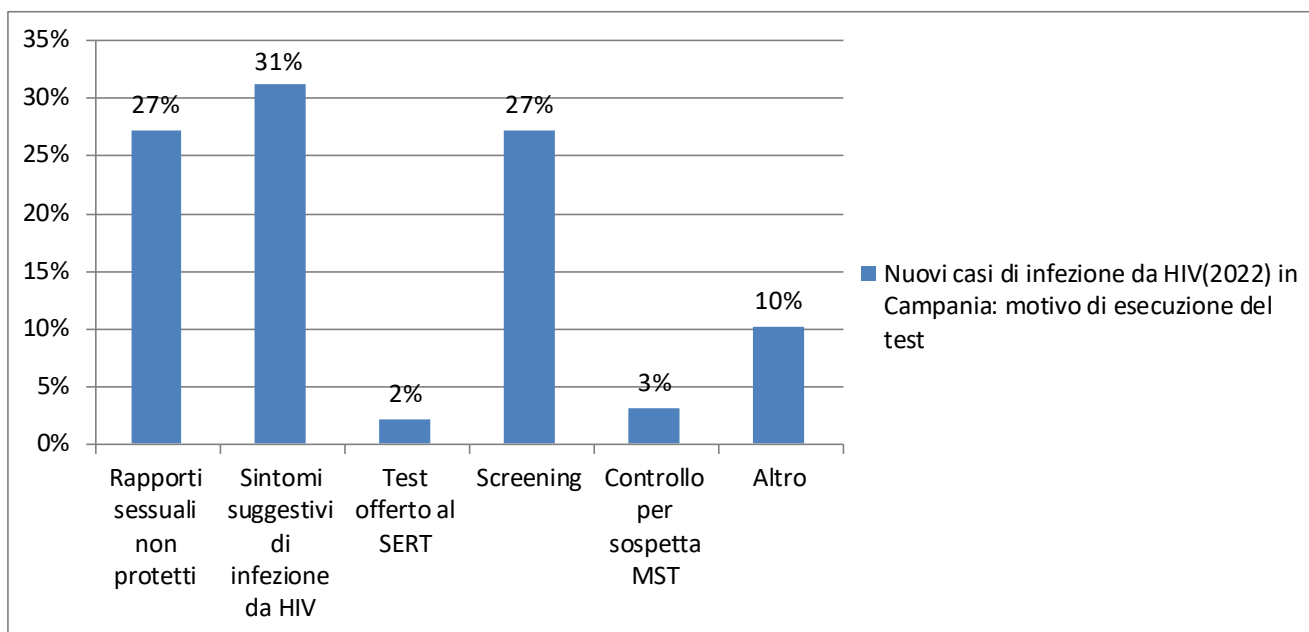
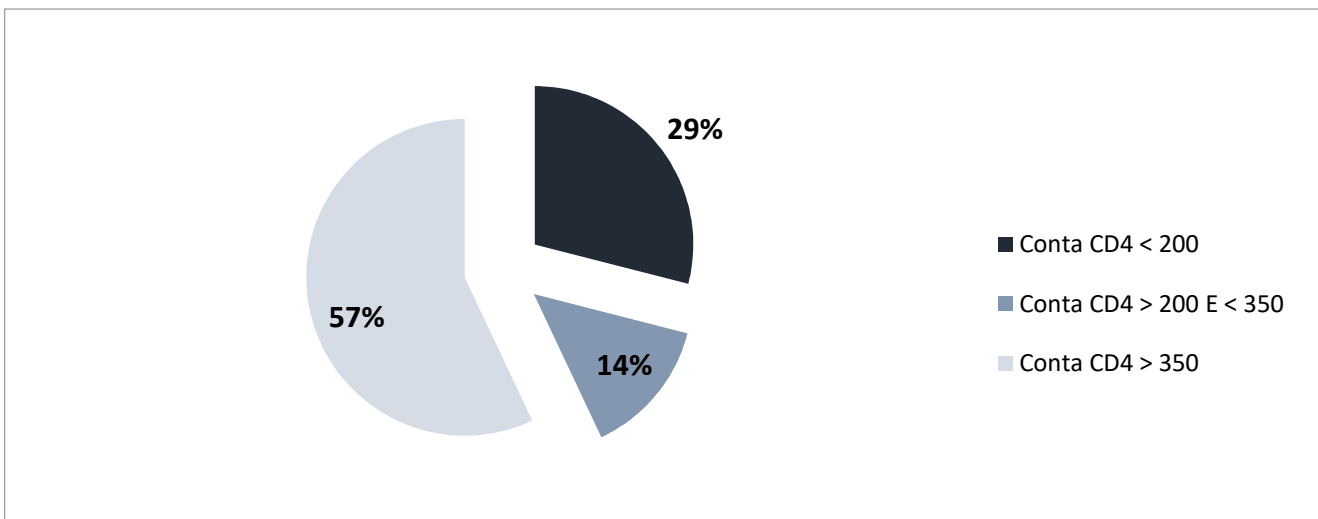


Figura 9. Nuovi casi di infezione da HIV (2022) in Campania: numero di linfociti CD4+ alla diagnosi



Conclusioni: I dati presentati mostrano che nella Regione Campania nell'anno 2022 si è verificato un incremento del numero delle nuove diagnosi, dato che per poter assumere rilevante importanza andrebbe confermato nei prossimi report. Infatti tale dato potrebbe essere ancora imputabile all'impatto della pandemia da COVID-19 che potrebbe aver indotto un ritardo diagnostico negli ultimi due anni, con un progressivo incremento delle diagnosi nei primi anni post-pandemici.

Ad ogni modo l'incidenza delle nuove infezioni risulta sostanzialmente stabile negli ultimi dieci anni.

Un altro dato particolarmente interessante riscontrato nel 2022 riguarda l'incremento delle nuove diagnosi di infezione da HIV osservato tra la popolazione di nazionalità italiana, confermando il trend già osservato nel 2021.

Nel 2022 si conferma in Campania una drastica riduzione della percentuale di soggetti che riferiscono l'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa quale fattore di rischio di acquisizione dell'infezione. In particolare, negli ultimi anni dello scorso decennio l'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa

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

risultava essere la modalità di contagio in circa il 20% delle nuove diagnosi; quest'anno si è confermato il trend in discesa degli ultimi anni con un 5% di pazienti che riferiva essere questo il comportamento a rischio associato alla trasmissione dell'infezione. Tale comportamento a rischio la cui elevata frequenza era sempre stata una caratteristica peculiare della Regione Campania, risulta ormai allineato al dato nazionale.

Per quanto le attività di screening permangono uno dei principali motivi di esecuzione del test, nel 2022 il motivo prevalente di esecuzione del test è stato rappresentato dai sintomi suggestivi di infezione da HIV.

Dato particolarmente interessante è il riscontro di una riduzione della percentuale di pazienti che si presenta alla diagnosi con < 350 CD4 (Late presenters: <350 CD4 alla diagnosi di HIV o simultanea diagnosi di HIV/AIDS), infatti a differenza degli anni precedenti si è ridotto il numero dei pazienti con <350 CD4 alla diagnosi (43% del 2022 vs 58% del 2021). Molto probabilmente tale risultato è il frutto delle numerose e diverse iniziative attuate negli ultimi anni al fine di una diagnosi precoce, evidenziando così un ruolo più importante dell'attività di screening e delle campagne di prevenzione. Seppur tale dato costituisce un risultato favorevole, bisogna ancora insistere e perseverare per raggiungere e migliorare l'obiettivo di individuare e rilevare nella maggior parte dei casi i pazienti in fase precoce di infezione. Ciò andrebbe ovviamente ad impattare sulla prognosi del paziente e sui costi derivanti da una diagnosi tardiva per la collettività.

In Regione Campania relativamente all'AIDS si evidenzia quanto segue:

Il numero annuale dei casi prevalenti di AIDS nella Regione Campania dal 2011 al 2019 è stato in costante aumento anche se di poco, con un calo nel 2020, così come risulta nella Tabella 1

Tabella 1 Diagnosi prevalenti di AIDS residenti Regione Campania- anno 2011-2020

2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
1.106	1.134	1.178	1.187	1.210	1.237	1.242	1.252	1.263	1.248

5 Metodologia applicata

Attraverso l'analisi delle singole fasi, il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenza si propone di definire le fasi, gli strumenti e i luoghi del percorso del Paziente in età adulta

Per ciascuna fase sono inoltre descritti:

- il percorso del Paziente e i luoghi di riferimento;
- gli strumenti e la terapia di riferimento;
- l'indicatore di processo di riferimento per la fase.

Relativamente al Paziente in età pediatrica, la Regione Campania con Decreto del Commissario ad Acta n.91 del 05-11-2018 (BURC n.89 del 29-11-2018), ha approvato il "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione Materno-Infantile dell'infezione da HIV".

6 Fase A – Prevenzione ed educazione del paziente

Le azioni fondamentali dal punto di vista preventivo, riducendo indirettamente la possibilità di contagio e la diffusione della malattia, sono da individuarsi nella promozione del ricorso al test di diagnosi HIV e nel counselling pre e post test da effettuarsi presso i servizi ambulatoriali e/o punti di prelievo dove si effettua il test per HIV.

Percorso di tutti gli assistiti

Offerta attiva del test

A.1 I Centri di Riferimento che effettuano il Test i HIV in anonimato e gratuitamente afferiscono alle U.O. di Malattie Infettive delle AA.OO. e AA.OO.UU. che offrono diagnosi e cura per HIV di seguito riportati:

- A.O.R.N. "San Giuseppe Moscati" di Avellino
- A.O.R.N. "San Pio" di Benevento
- A.O.R.N. "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta
- A.O.R.N. dei Colli – Ospedale Cotugno
- A.O.U. "Luigi Vanvitelli" di Napoli
- A.O.U. "Federico II" di Napoli
- A.O.U. "S. Giovanni di Dio Ruggi D'Aragona" di Salerno

Con l'approvazione del DGR n. 147 del 12.04.2016 "Linee di indirizzo per l'offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Regione Campania", al fine di una più capillare diffusione sul territorio, le Aziende Sanitarie Locali, ciascuna per il proprio territorio di competenza, devono assicurare la presenza di servizi ambulatoriali e/o punti di prelievo che rendano disponibile il test per HIV, garantendo:

- Gratuità e facilità di accesso
- Consenso e garanzia di riservatezza
- Diritto all'informazione e gestione dei risultati
- Intervento di counselling pre e post test
- Effettuazione di un unico prelievo idoneo a essere processato per il test Elisa e Western-Blot
- Esecuzione del test nei minori

A.2 L'intervento di HIV/AIDS counselling nella fase del pre test è un colloquio di breve durata tra personale sanitario medico e infermieristico e una persona che sta valutando la possibilità di sottoporsi al test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV. Tale intervento è finalizzato a comprendere se la persona ha avuto un comportamento a rischio, consentendole, qualora fosse necessario, di scegliere in modo consapevole, autonomo e responsabile di effettuare il test, accettando e firmando il consenso informato e a prepararla al risultato dell'esame.

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

Il risultato del test deve essere consegnato personalmente all'interessato identificato nell'ambito del counselling post test al fine di fornire specifiche informazioni sulla base del risultato negativo, reattivo o indeterminato.

A.3 L'intervento di HIV/AIDS counselling nella fase del post test è un colloquio finalizzato alla consegna del risultato. È strettamente collegato all'intervento di HIV/AIDS counselling pre-test, ne rappresenta anzi la prosecuzione e, laddove possibile, dovrebbe essere effettuato dallo stesso operatore in un setting adeguato. Nella fase del post test può essere necessario effettuare più di un colloquio, in particolar modo nelle situazioni, nelle quali, ad esempio, un esito incerto del test ponga la necessità di incontrare più volte la persona per la conferma definitiva del risultato.

In caso di risultato negativo il colloquio di counselling post- test è mirato a finalità preventive. Particolare attenzione va posta per le persone, che presentano comportamenti a maggiore rischio di infezione, indirizzandoli eventualmente ad altri servizi, quali quelli per il trattamento delle dipendenze, o ad altre strutture di supporto con competenze psicologiche o psichiatriche, al fine di aiutare la persona a trovare le basi motivazionali per l'acquisizione di *life skills* (*"abilità/capacità che ci permettono di acquisire un comportamento versatile e positivo, grazie al quale possiamo affrontare efficacemente le richieste e le sfide della vita quotidiana."* Definizione fornita dalla WHO - Divisione della salute mentale) per estinguere i comportamenti a rischio e contribuire alla prevenzione primaria e alla tutela della salute della persona stessa.

Si devono inoltre, fornire chiarimenti sul significato del risultato e valutare la necessità di una eventuale ripetizione dell'esame.

In caso di test reattivo confermato o indeterminato il colloquio di counselling post test, mirato a finalità informative e supportive e alla presa in carico della persona o all'invio ai centri specialistici territoriali, si deve obbligatoriamente effettuare il più presto possibile ed in privato e in forma riservata in presenza dello psicologo e del medico al fine di:

- fornire una spiegazione chiara ed essenziale sul significato del risultato,
- valutare il disagio psicologico derivante dalla notifica di sieropositività e aiutare la persona a fronteggiare i problemi emotivi emergenti,
- indicare le possibilità di supporto incluso quello psicologico,
- fornire indicazioni su come evitare i rischi di trasmissione ad altre persone.

Nel caso di test reattivo è, inoltre, necessario:

- affrontare con la persona l'opportunità di comunicare ad altri, con particolare riferimento al partner, il risultato del test. La "partner notification" costituisce, infatti, un mezzo importante di protezione del partner non infetto, in quanto consente di fornire le informazioni necessarie per intraprendere azioni protettive e rappresenta un'opportunità per effettuare un'attività educativa a scopi preventivi. Essa costituisce inoltre un mezzo importante di aiuto per i partner già infetti, in termini di accesso ad un trattamento e ad un'assistenza precoci.
- informare sul percorso assistenziale e programmare ulteriori interventi diagnostici e terapeutici, presso le U.O. di Malattie Infettive delle AA.OO. e AA.OO.UU. che offrono diagnosi e cura per HIV secondo i protocolli predefiniti.

6.1 Indicatori di processo

Nell'ambito delle strategie di prevenzione, il PNAIDS prevede, tra l'altro, l'**utilizzo della cART come strumento di prevenzione** evidenziando come il ruolo protettivo della terapia antiretrovirale sulla trasmissione di HIV sia largamente documentato.

In particolare, in circostanze e situazioni definite la profilassi Pre-Esposizione (PrEP) e Post-Esposizione (PEP), e l'estensione più ampia possibile del trattamento come Prevenzione (TasP) sono risultate di provata efficacia nel limitare l'incidenza di nuove infezioni.

La Regione Campania, al fine di implementare l'impiego appropriato di PEP e PrEP mediante servizi che considerino l'offerta di entrambe le strategie a seconda del caso, con Decreto Dirigenziale n. 334 del

17.09.2021 ha approvato il “Protocollo Attuativo sull'utilizzo della Profilassi Post-Esposizione (PEP) e della Profilassi Pre-Esposizione (PrEP).

In tale documento vengono descritti i percorsi PreP e PEP che devono adottare le AA.OO. e le AA.OO.UU. a cui afferiscono Unità Operative di Diagnosi e Cura HIV/AIDS

7 Fase B – Diagnosi

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è basata sulla rilevazione di anticorpi specifici (test di screening), confermata da un test basato su *western-* o *immuno-blotting* (test di conferma), secondo le modalità previste dal documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Italia (Rep. N. 134/CSR del 27 luglio 2011) (11A11001) (G.U. Serie Generale n. 191 del 18 agosto 2011). Come test di screening vengono raccomandati gli *immuno-assay* almeno di quarta generazione, che associano la rilevazione di antigeni virali a quella degli anticorpi.

Questa formulazione permette di rilevare la presenza di infezione anche nei casi in cui gli anticorpi non si siano ancora formati (infezione primaria) o nelle fasi avanzate in cui la profonda immunosoppressione si accompagna alla possibile perdita degli anticorpi. Nei casi in cui non sia possibile basarsi sugli anticorpi specifici, la rilevazione di acidi nucleici virali viene utilizzata per la conferma di diagnosi. *I test di conferma, come anche la rilevazione degli acidi nucleici, permettono di distinguere le infezioni da HIV-1 da quelle da HIV-2*

Nella fase di diagnosi gli obiettivi sono: aumentare il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV, curare un numero maggiore di quelli diagnosticati e garantire che coloro che vengono trattati ottengano una soppressione virale duratura

7.1 Percorso del Paziente

Alla persona con riscontro di reattività confermata per HIV deve essere offerta attivamente la possibilità di sottoporsi a visita specialistica quanto prima possibile, e comunque entro una settimana dalla comunicazione del risultato. Il personale sanitario della struttura/punto prelievo, pertanto, inviterà il paziente a recarsi presso l'U.O. di Malattie Infettive, individuata in accordo con lo stesso, previo appuntamento telefonico che dovrà essere comunicato al paziente in situ o telefonicamente.

7.2 Strumenti

I pazienti sieropositivi per HIV sono presi in carico per gli aspetti infettivologici dalle UO di Malattie Infettive delle Aziende Ospedaliere ed Universitarie sopra individuate che effettuano le prestazioni in ambulatorio, PACC, DAY HOSPITAL e/o ricovero ordinario, a seconda delle esigenze cliniche e delle vigenti normative regionali.

Vengono svolte tutte le procedure utili alla definizione diagnostica della infezione da HIV e delle patologie opportunistiche correlate all'HIV, alle patologie associate all'infezione da HIV/AIDS infettive e non infettive, al monitoraggio della terapia antiretrovirale (Tabella 2) (indagini di laboratorio e strumentali incluse TAC, RMN, PET, endoscopie, biopsie, consulenze, etc.)

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

Tabella 2. Management del paziente HIV positivo

	Alla diagnosi di HIV	Inizio della terapia	Frequenza FU	Commento
Anamnesi familiare per predisposizione per fattori di rischio (diabete, ipertensione, CVD, CKD, etc.)	+	+		
Storia clinica per terapie concomitanti e comorbidità	+	+	Ogni visita	
Anamnesi vaccinale	+	+	Annuale	
Stile di vita (uso di alcool, fumo, tossicodipendenza, abitudini dietetiche, vissuto sessuale)	+	+	6-12 mesi	più frequentemente in caso di abitudini di vita negative
Esame fisico, pressione arteriosa	+	+	6 mesi	
Peso, altezza, BMI, circonferenza addome	+	+	6-12 mesi	
Esami di laboratorio:				
• Conferma positività per anti HIV (Western o immunoblotting e/o HIV RNA)	+			
• HIV RNA plasmatico °	+	+	3-6 mesi	
• CD4 e CD8 (% e valore assoluto) °°	+	+	3-6 mesi	
• Test di resistenza genotipico con determinazione del sottotipo di HIV °°°	+	+/-	Al fallimento virologico	
• Emocromo completo, AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma GT, LDH, colinesterasi, calcio, fosfato, glucosio, azotemia, creatinina, eGFR, esame urine	+	+	3-6 mesi	
• Sierologia per Toxoplasma gondii, CMV, VZV	+		Quando indicato	
• Sierologia per sifilide	+		Annuale/quando indicato	più frequentemente in soggetti a rischio
Ricerca di infezioni sessualmente trasmesse	+		6-12 mesi	
• Anti HAV	+		Quando indicato	Controllare i soggetti a rischio (es. MSM); vaccinare non immuni
• Marcatori per HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb; HBV DNA se HBcAb+)	+	+	Quando indicato	Se negativo; vaccinare non immuni, Usare ART contenente TDF o TAF in caso di non-responder al vaccino
• Anti HCV (in caso di positività HCV RNA, genotipo)	+		Quando indicato	
• Anti HDV			Quando indicato	
• Anti HEV			Quando indicato	
• Colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi	+	+	Annuale	
• HLA B5701	+			
• R5 tropismo (facoltativo) °°°°		+/-	Al fallimento virologico	Eseguire se si usano antagonisti CCR5
• 25 OH Vitamina D, PTH	+	+	Annuale	
Misurazione del rischio cardiovascolare (Framingham score)	+	+	Annuale	
Misurazione del rischio cardiovascolare (ECG)	+	+/-	Quando indicato	
PAP test (donne) e visita ginecologica	+		1-3 anni	Donne attive sessualmente
Mammografia			1-3 anni	Donne 50-75 anni
Esame rettale e anoscopia; PAP test			1-3 anni	MSM e soggetti con displasia HPV - correlata Evidenza di beneficio non noto
Ecografia epatica e Alfa FP			6 mesi	Pazienti con cirrosi e pazienti HBsAg+, antiHCV+, MASLD
TAC torace			annuale	Pazienti tra i 55 e gli 80 anni ad alto rischio (ovvero con esposizione al fumo di almeno 30 anni-pacchetto e fumatori attuali oppure fumatori pregressi che hanno smesso di fumare da meno di 15 anni).
Valutazione del rischio di frattura (FRAX nei pazienti >40 anni)	+	+	Ogni 2 anni	
DEXA della colonna lombare e del collo del femore			Ogni 2 anni	pazienti a rischio (a)
Valutazione dei fattori di rischio maggiori per osteoporosi	+	+	Ogni 2 anni (se > 50 anni, ogni anno)	
Test neurocognitivi	+	+	Quando indicato	
Valutazione delle condizioni sociali e psicologiche: supporto psicologico se necessario	+	+	Quando indicato	
Vaccinazioni°°°°°	+			Secondo PNPV vigente
Rx torace	+		Quando indicato	
PPD se CD4 >400 o se CD4<400 IGRA in popolazioni ad alto rischio	+		Quando indicato	

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

°Viremia

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) si pone come marcatore surrogato e di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della

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

risposta terapeutica (marcatore di efficacia). La viremia è l'indicatore più importante di risposta terapeutica [AI] e l'ottenimento di viremia stabilmente non rilevabile rappresenta l'obiettivo della cART.

Le metodiche basate su amplificazione in Real-Time rappresentano oggi una scelta di primaria importanza per la rilevazione e la misura della viremia (AI)*. Le metodiche basate su amplificazione in Real-Time non risultano, in genere, significativamente differenti in termini di sensibilità e riproducibilità. Tali indagini sono riservate a laboratori di virologia molecolare di alta specializzazione.

Diagnostica virologica di HIV-2: Sono disponibili commercialmente alcuni test specifici per la misura di HIV-2 RNA che non cross-reagiscono con HIV-1 RNA. Tali metodi possono essere utili per il monitoraggio della terapia anti-HIV-2, tenendo presente, peraltro, una sensibilità più bassa rispetto al test per HIV-1 (solitamente non in grado di scendere al di sotto delle 250 cp di HIV-2 RNA/mL).

Monitoraggio della viremia nella gestione del paziente con HIV:

- **Naïve alla cART:** entro e non oltre le 2-4 settimane prima dell'inizio della terapia.
- **Inizio della terapia o cambio terapeutico per fallimento virologico:** entro le 2-4 settimane dall'inizio della terapia ma non più tardi di 8 settimane dall'inizio o dalla modifica
- **Pazienti in regime terapeutico stabilizzato con soppressione virologica:** ogni 3-4 mesi. Se il paziente è in soppressione virologica stabile da almeno 2-3 anni, è possibile, estendere l'intervallo fra le determinazioni della viremia fino a 6 mesi.
- **Cambio di terapia per semplificazione o tossicità:** dopo 4-8 settimane dal cambio.
- **In caso di mancato raggiungimento della soppressione virologica a sei mesi dall'inizio della cART, oppure in caso di incremento della viremia dopo iniziale soppressione:** la frequenza del monitoraggio della carica virale dipenderà dalle circostanze cliniche, come l'aderenza e la disponibilità di ulteriori opzioni di trattamento. Oltre al monitoraggio della carica virale, devono essere valutati numerosi fattori aggiuntivi, come l'aderenza del paziente ai farmaci prescritti, l'esposizione al farmaco non ottimale o le interazioni farmacologiche. I pazienti che non riescono a raggiungere la soppressione virale devono essere sottoposti a test di resistenza per aiutare nella selezione di un regime alternativo

°° **Diagnostica immunologica**

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

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

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

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

Si suggerisce la seguente tempistica nel monitoraggio dei CD4:

- **Prima di iniziare la cART- Alla presa in carico del paziente e se la terapia viene differita, ogni 3-6 mesi**
- **Dopo l'inizio della cART o dopo modificazione della cART per fallimento virologico: ogni 1-3 mesi. Successivamente ogni 3-6 mesi**
- **Dopo 2 anni di cART (HIV-RNA stabilmente soppresso, T CD4+ stabilmente tra 300-500 cellule/ μ L): Ogni 4-6 mesi**
- **Dopo 2 anni di cART (HIV-RNA stabilmente soppressa, T CD4+ stabilmente >500 cellule/ μ L): 6-12 mesi**

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

°°°Test di resistenza

La trasmissione di ceppi di HIV resistenti ai farmaci è ben documentata ed è associata a una risposta virologica non ottimale all'ART. Il rischio di contrarre virus resistenti ai farmaci è correlato alla prevalenza della resistenza ai farmaci nelle persone con HIV che intraprendono comportamenti ad alto rischio all'interno di una determinata comunità. Nei paesi ad alto reddito, circa il 10-17% degli individui ART-naive presenta mutazioni di resistenza ad almeno un farmaco antiretrovirale. Fino all'8%, ma generalmente <5%, dei virus trasmessi mostra resistenza a più di una classe di farmaci. La resistenza trasmessa è generalmente più frequente per inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) o inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). La trasmissione della resistenza agli inibitori della proteasi (PI) è molto meno comune e, ad oggi, agli inibitori dell'integrasi (INSTI) è rara.

I test di resistenza genotipica e fenotipica vengono utilizzati per valutare i ceppi virali e selezionare le strategie di trattamento, attualmente forniscono informazioni sulla resistenza a NRTI, NNRTI, PI e INSTI. Il test di resistenza all'INSTI è particolarmente importante nei pazienti che presentano un fallimento virologico durante l'assunzione di un regime contenente INSTI. I test per la resistenza agli inibitori di fusione possono essere ordinati separatamente. Attualmente non esiste un test di resistenza disponibile in commercio per l'anticorpo monoclonale, ibalizumab, che inibisce l'attacco dei linfociti T CD4.

✓ **Pazienti naive alla terapia antiretrovirale:**

- Il test di resistenza ai farmaci per l'HIV è raccomandato all'ingresso per guidare la selezione del regime di ART. Se la terapia viene posticipata, si può prendere in considerazione la ripetizione del test al momento dell'inizio della ART.
- Il test genotipico, piuttosto che fenotipico, è il test di resistenza da preferire per guidare la terapia nei pazienti mai trattati con ARV.
- Nei casi in cui sia necessario iniziare un regime ARV senza l'esito del test di farmaco resistenza, poiché in corso di esecuzione (pazienti con infezione da HIV acuta o recente, donne in gravidanza, test and treat), l'inizio della ART non dovrebbe essere ritardata; il regime potrà essere modificato una volta riportati i risultati.
- Il test genotipico standard di resistenza ai farmaci in persone naive all'ARV prevede il test per le mutazioni nei geni della trascrittasi inversa (RT), della proteasi (PI) e dell'integrasi (INSTI).

✓ **Pazienti experienced:**

- Il test di resistenza è raccomandato come strumento per selezionare i farmaci attivi quando si cambiano i regimi di ARV a causa del fallimento virologico in pazienti con HIV RNA >1.000 copie/mL.
- In caso di HIV RNA >500 copie/mL ma <1.000 copie/mL, il test potrebbe non avere successo ma dovrebbe comunque essere considerato.
- I test convenzionali di resistenza ai farmaci in caso di carica virale plasmatica <500 copie/mL non sono generalmente raccomandati, poiché i test di resistenza non possono essere eseguiti in modo coerente a bassi livelli di HIV RNA.
- Quando un paziente presenta un fallimento virologico mentre riceve un regime a base di INSTI, è necessario eseguire un test genotipico per la resistenza a INSTI (che potrebbe dover essere ordinato separatamente) per determinare se includere un farmaco di questa classe nei regimi successivi.
- Il test di farmacoresistenza nel contesto di fallimento virologico deve essere eseguito in corso di assunzione di ARV o, se ciò non è possibile, entro 4 settimane dall'interruzione della terapia. Se sono trascorse più di 4 settimane dall'interruzione degli ARV, il test di resistenza può comunque fornire informazioni utili per guidare la terapia; tuttavia, è importante riconoscere che le mutazioni di resistenza precedentemente selezionate possono non essere rilevate a causa della mancanza di pressione selettiva del farmaco.
- Il test genotipico è preferito al test di resistenza fenotipica per guidare la terapia in soggetti con risposta virologica subottimale o fallimento virologico durante i regimi di prima o seconda linea e in soggetti in cui è noto o non si prevede che i pattern di mutazione di resistenza siano complessi.
- L'aggiunta del test di resistenza fenotipica a quella genotipica è raccomandata per le persone con pattern di mutazione di resistenza ai farmaci complessi noti o sospetti.

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

- *Tutti i risultati dei test di resistenza ai farmaci precedenti e attuali, se disponibili, dovrebbero essere presi in considerazione quando si costruisce un nuovo regime per un paziente.*
- ✓ **Impiego del test di resistenza in PR e RT nella gestione di donne con HIV in gravidanza.**
 - *Il test di resistenza genotipica è raccomandato per tutte le donne in gravidanza con HIV prima dell'inizio della terapia e per quelle che sono in gravidanza con livelli rilevabili di HIV RNA durante la terapia. Una volta che i risultati sono disponibili, il regime ARV può essere modificato secondo necessità.*
- ✓ **Valutazione della presenza della farmaco-resistenza nel DNA provirale**
 - *Può essere preso in considerazione quando il test di resistenza ai farmaci dell'HIV RNA convenzionale non ha successo o non è disponibile per i pazienti che iniziano la terapia. I risultati devono essere interpretati con cautela, poiché questo test potrebbe non rilevare alcune o tutte le mutazioni di resistenza ai farmaci precedentemente esistenti.*
 - *Una valutazione della presenza di farmaco-resistenza a livello del DNA provirale appare utile in presenza di paziente plurifallito per il quale non si disponga dei test genotipici precedenti.*
- ✓ **Il test per la determinazione della farmaco resistenza per HIV 2**
 - *Mancano test standardizzati per la resistenza (sia genotipica che fenotipica). I test home made disponibili, anche se non validati, rappresentano un valido ausilio diagnostico se eseguiti in laboratori specializzati. L'esecuzione del test di resistenza è indicata, sia all'inizio della terapia, sia, ancor di più, in caso di fallimento virologico.*

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

Un test del tropismo del co-recettore deve essere eseguito ogni volta che si considera l'uso di un antagonista del co-recettore CCR5.

Il test del tropismo del corecettore è raccomandato per i pazienti che mostrano fallimento virologico in corso di ARV includente un antagonista del CCR5.

Si preferisce un test del tropismo fenotipico per determinare l'utilizzo del co-recettore dell'HIV-1.

Un test del tropismo genotipico dovrebbe essere considerato come un test alternativo per predire l'utilizzo del co-recettore dell'HIV-1.

Un test del tropismo del DNA provirale può essere utilizzato per i pazienti con HIV-1 RNA non rilevabile quando si considera l'uso di un antagonista CCR5 in un nuovo regime (ad esempio, come parte di un cambio di regime o di una semplificazione).

°°°°° Vaccinazioni

L'infezione da HIV riduce la capacità di risposta del sistema immunitario, con aumento della morbilità e della mortalità per tutta una serie di patologie che possono comportare esiti anche rilevanti. Alcune di queste patologie sono però oggi prevenibili grazie alla disponibilità di vaccini specifici. Tuttavia, nei pazienti con maggiore immunocompromissione la risposta ai vaccini è sub ottimale e non garantisce la protezione vaccinale, così come anche la durata della protezione indotta da una vaccinazione, può essere ridotta nei pazienti con infezione da HIV. Pertanto, è opportuno effettuare le vaccinazioni necessarie con il miglior timing possibile, quando il sistema immunitario non si sia troppo compromesso, ovvero quando si è raggiunta una sufficiente immunoricostruzione a seguito di una terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART).

A tal riguardo, è importante sottolineare come, con l'avvento della HAART, il paradigma vaccinazioni→immunoattivazione→aumento della replicazione di HIV è stato del tutto superato al punto che, oggi, sia le linee guida nazionali che internazionali, oltre che il Piano Nazionale di Prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025 e attualmente in uso, prevedono un elenco dettagliato di vaccinazioni raccomandate nel paziente HIV positivo.

Il ripristino dell'immunità a seguito della HAART, oltre che aumentare la risposta ai vaccini, riduce, infatti, il rischio di eventi avversi e spostata, nella maggioranza dei casi, il rapporto rischio/beneficio a favore delle vaccinazioni. La risposta vaccinale correla infatti con la conta dei linfociti CD4+, riducendosi progressivamente nelle fasi avanzate dell'infezione da HIV. Il numero dei CD4+ condiziona, quindi, l'efficacia

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

e la sicurezza dei vaccini vivi e l'efficacia dei vaccini inattivati. Sono, infatti, **controindicate tutte le vaccinazioni con microrganismi vivi in pazienti con conta di CD4 al di sotto di 200/µl oppure con infezione sintomatica**, mentre i vaccini inattivati possono essere utilizzati in sicurezza nelle persone con infezione da HIV. Possono però essere necessarie più dosi di vaccino o richiami più frequenti (ridotta efficacia).

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

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

È fortemente raccomandato che ciascun centro che si occupa del trattamento di pazienti HIV positivi, si doti di un percorso per la vaccinazione di questi pazienti, intesi come soggetti fragili.

Vaccini Inattivati

- **anti EPATITE A** raccomandato per le persone HIV+ con condizioni di rischio aumentato, non immuni verso HAV: viaggiatori in aree endemiche, contatti familiari o sessuali di malati, MSM, utilizzatori di sostanze per via iniettiva, esposti per motivi professionali, emofilici, trapiantati di fegato, epatopatici cronici.
- **anti EPATITE B**: Raccomandato per tutte le persone con infezione da HIV, non immuni verso HBV.
- **antinfluenzale**: La vaccinazione, con vaccino inattivato, contro l'influenza è raccomandata per tutte le persone con infezione da HIV.
- **antipneumococco**: raccomandata in tutti i pazienti HIV positivi: almeno 1 dose di PCV 13 + 1 dose di PPV 23 dopo almeno 8 settimane; se già vaccinato in precedenza con PPV 23, somministrare PCV 13 a distanza di 1 anno B: considerare una dose di PPV 23 dopo almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23.
- **anti-Haemophilus Influenzae. di tipo B**: raccomandato solo in presenza di condizioni aggiuntive di rischio.
- **Anti-meningococco B ed ACWY**: raccomandato in tutti i pazienti HIV positivi.
- **Anti HPV**: Raccomandato nei pazienti HIV indipendentemente dall'età.
- **Anti-Zoster**: La vaccinazione è raccomandata in soggetti HIV positivi a partire dai 18 anni. Il vaccino utilizzato è quello **ricombinante adiuvato** non contenente componente virale viva. Viene somministrato in 2 dosi a distanza di 2 mesi e non oltre i sei mesi. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo il ciclo di vaccinazione primaria.
- **antipoliomielite**: raccomandata con virus inattivato (tipo Salk) in caso di viaggio in zone endemiche.
- **anti Tetano Difterite e Pertosse (T, Td, Tdap)**: raccomandato con le stesse indicazioni della popolazione generale.

Vaccinazione anti-Covid 19

Nelle persone con HIV e/o immunodepressione, la **vaccinazione anti-Covid** è **importante, sicura e raccomandata**.

In una situazione di pandemia, è indicata la vaccinazione, indipendentemente dalla della conta dei CD4 e della carica virale di HIV. La scelta del tipo di vaccino consigliato ricade in relazione all'andamento epidemiologico e al tipo di formulazione disponibile secondo PNPV 2023-2025.

Persone con infezione da HIV in fase avanzata (conta dei CD4 < 200 cellule/µL) e/o con viremia di HIV rilevabile hanno risposte immunitarie umorali più scarse e sono candidate a ricevere dosi di richiamo di COVID-19. I vaccini bivalenti COVID-19 sono indicati solo nelle persone con HIV che hanno ricevuto almeno una vaccinazione primaria contro il COVID-19.

Tutti aumentano la protezione contro diverse varianti e aiutano a mantenere una protezione ottimale contro il Covid-19.

In merito alla vaccinazione contro il vaiolo delle scimmie (Mpox) si richiamano le Circolari Ministeriali del 19/08/2024 Prot n. 0024775-19/08/2024-DGPRES-MDS- avente per OGGETTO: "Aggiornamento sulla malattia mpox - Dichiarazione di "Emergenza di salute pubblica internazionale (PHEIC - Public Emergency of International Concern)" da parte dell'OMS in data 14 agosto 2024" e del 30/01/2024 prot. n° 2986-

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

30/01/2024-DGPRE relativa al piano di distribuzione del vaccino antivaiole MVA-BN/Imvanex con indicazione ad utilizzare il vaccino secondo le raccomandazioni ufficiali per i vaccini MVA-BN fornite dal Ministero della Salute

La Regione Campania con nota prot.n. 0490571 del 07-10-2022, richiamando la Circolare Ministeriale del 05/08/2022 Prot.n.35365-05/08/2022-DGPRE-DGPRE-P, aveva già dato indicazioni ad interim sulla strategia vaccinale contro il vaiolo delle scimmie (MPX), elencando le prime categorie alto rischio a cui veniva offerta inizialmente la vaccinazione, come profilassi pre-esposizione:

- *Personale di laboratorio con possibile esposizione diretta a orthopoxvirus (laboratori microbiologici e virologici);*
- *Persone gay, transgender, bisessuali e altri uomini che hanno rapporti sessuale con uomini (MSM), che rientrano nei seguenti criteri di rischio: Storia recente (ultimi 3 mesi) con più partner sessuali, partecipazione a eventi di sesso di gruppo, partecipazione a incontri sessuali in locali/club/cruising/saune, recente infezione sessualmente trasmessa (almeno un episodio nell'ultimo anno), abitudine alla pratica di associare gli atti sessuali al consumo di droghe (Chemsex).*

Tali soggetti a più alto rischio potrebbero essere identificati tra coloro che afferiscono agli ambulatori PrEP-HIV dei centri di malattie infettive e dei Check Point, ai centri HIV e ai centri per il trattamento delle malattie sessualmente trasmissibili.

Al momento, in Campania l'unico centro vaccinale antivaiole attivo è presso l'ospedale Cotugno – AORN Ospedali dei Colli.

Vaccini vivi attenuati

- **Vaccinazione contro morbillo-parotite-rosolia (MPR) e contro la varicella (HVZ):** raccomandate a tutte le persone HIV+ suscettibili, con CD4 \geq 200cell/ μ L.
- **Vaccinazione per Gastroenterite da Rotavirus:** indicato nei bambini HIV positivi come nella popolazione generale con CD4 \geq 200 cell/ μ L. In caso di contatti a rischio con vaccinati con vaccini vivi se il contatto sviluppasse una varicella post-vaccinale, è raccomandato trattare con acyclovir il soggetto HIV+ esposto. In caso di vaccinazione per Rotavirus è necessario evitare il contatto con le feci di bambini vaccinati per almeno 14 giorni, in particolare dopo la prima dose di vaccino.
- **Antitubercolare: controindicata** la vaccinazione con BCG in tutti i pazienti HIV positivi indipendentemente dalla conta dei CD4 per il dimostrato rischio di sviluppare una malattia tubercolare.

Vaccinazioni per soggiorni in aree a particolare endemia

- **Febbre gialla:** (virus attenuato). Premesso che i dati di efficacia sono limitati nelle persone HIV+ in particolare per quanto riguarda la durata della protezione. La vaccinazione è controindicata nelle persone HIV+ sintomatiche o se il numero di CD4 è $<$ 200 cell/ μ L. Per valori compresi tra 200 e 499 cell/ μ L è possibile vaccinare previa approfondita valutazione rischio/beneficio. Oltre tale soglia raccomandato per soggiorni in aree endemiche.
- **Colera:** consigliato. Il vaccino inattivato, somministrato per os. Un numero di CD4+ $>$ 100 cell/ μ L appare sufficiente a determinare una risposta accettabile dopo due dosi di vaccino.
- **Encefalite Giapponese:** (virus inattivato) raccomandata per soggiorni in aree endemiche.
- **Encefalite da zecche:** (virus inattivato) raccomandato per soggiorni in aree endemiche.
- **Dengue** (vaccino tetravalente vivo attenuato per la prevenzione della malattia da Dengue causata da uno qualsiasi dei quattro sierotipi del virus). Autorizzato per un uso indipendente da una precedente infezione con DENV. Controindicato in soggetti con infezione da HIV sintomatica o infezione da HIV asintomatica se accompagnata da evidenze di compromissione della funzione immunitaria. Il vaccino è già disponibile in alcune Regioni del nostro Paese nell'ambito della medicina dei viaggi. La scheda prevede due dosi a distanza di tre mesi e pertanto l'eventuale vaccinazione prima di un viaggio verso una zona endemica andrebbe programmata per tempo

8 Fase C – Terapia

8.1 Percorso del Paziente

Valutare la disponibilità del paziente ad iniziare/mantenere la ART

Obiettivo: aiutare il paziente ad iniziare e/o mantenere la ART⁽ⁱ⁾

L'inizio della ART è raccomandato a tutti i pazienti indipendentemente dalla conta di CD4, al fine di ridurre la morbilità e la mortalità associate all'infezione da HIV, e di prevenire la trasmissione di HIV (studi START e TEMPRANO, HPTN 052, PARTNER). Vi è una chiara evidenza che iniziare la ART lo stesso giorno della diagnosi di infezione da HIV è fattibile ed accettabile per il paziente. Tuttavia, la valutazione della disponibilità ad iniziare la ART è essenziale per permettere al paziente di esprimere le sue preferenze e non percepire una forzatura nell'inizio immediato del trattamento, in assenza di indicazioni cliniche.

Poiché si tratta di una terapia a vita, un trattamento efficace prevede la preparazione del paziente ad iniziare e a mantenersi aderente a lungo termine. La traiettoria fra la consapevolezza del problema e il mantenimento in ART può essere suddivisa in cinque stadi. Conoscendo tali stadi il clinico è in grado di utilizzare tecniche appropriate per assistere il paziente nell'inizio della ART e nel suo mantenimento.

Lo stadio di preparazione del paziente può essere identificato con l'utilizzo della tecnica WEMS⁽ⁱⁱ⁾ iniziando la discussione con una questione aperta/invito:

"Vorrei parlare dei farmaci per l'HIV." [pausa] "Cosa ne pensa?"

In base alla risposta del paziente, si identifica il suo stadio di preparazione e si interviene di conseguenza⁽ⁱⁱⁱ⁾

Un inizio immediato della ART (es. lo stesso giorno) può essere considerato, specialmente nelle situazioni seguenti:

- In una situazione di infezione primaria da HIV, specialmente in caso di segni clinici e sintomi di meningoencefalite (*ad horas*). In questa situazione il clinico può iniziare la ART immediatamente dopo un test positivo per HIV e prima di un test di conferma, come l'HIV-VL.
- Il desiderio del paziente di iniziare la ART immediatamente.
- In una situazione in cui la perdita al follow-up è più probabile se la ART non è iniziata lo stesso giorno.

Stadi di Preparazione all'inizio della ART

Precontemplazione: <i>"Non ne ho bisogno, mi sento bene"</i> <i>"non ci voglio pensare"</i>	Supporto: Mostrare rispetto per l'attitudine del paziente. Provare a comprendere le convinzioni del paziente sulla salute e sulle terapie. Stabiire fiducia. Fornire informazioni concise e individualizzate. Programmare il prossimo appuntamento.
Contemplazione: <i>"La sto valutando e mi sento combattuto su quello che devo fare"</i>	Supporto: Consentire l'ambivalenza. Aiutare il paziente a valutare <i>pros</i> e <i>cons</i> . Valutare il bisogno di informazioni del paziente e supportarne la ricerca. Programmare il prossimo appuntamento.
Preparazione: <i>"Voglio iniziare, penso che i farmaci mi permetteranno di fare una vita normale"</i>	Supporto: Rinforzare la decisione del paziente. Decidere con il paziente qual è il regime migliore. Educare il paziente all'aderenza, alle resistenze e agli effetti collaterali. Discutere l'integrazione con la vita quotidiana. Valutare l'auto-efficacia. Domandare: Quanto è fiducioso di poter prendere le medicine di cui abbiamo parlato (specificare) una volta che le ha iniziate? Considerare l'addestramento pratico: <ul style="list-style-type: none"> • Addestramento sull'assunzione dei farmaci anche con sistemi di monitoraggio es. portapillole elettronici • Terapia direttamente osservata con supporto educativo • Uso di supporti: sveglia al cellulare, portapillole • Utilizzare strumenti di supporto /persone ove appropriato
Azione: <i>"Voglio iniziare adesso"</i>	Controllo finale: Con un piano terapeutico stabilito il paziente è in grado di assumere la ART? La ART è disponibile?
Mantenimento: <i>"Continuerò" o "Ho difficoltà a continuare per lungo tempo"</i> Caveat: Una persona può regredire ad uno stadio iniziale, anche da "mantenimento" a "precontemplazione"	Valutazione dell'aderenza: ogni 3-6 mesi ^(iv) Valutazione dell'aderenza: per i pazienti con buona aderenza: mostrare rispetto per il loro successo Valutazione della percezione del paziente su quanto è in grado di aderire e di proseguire il trattamento Domandare: Nei prossimi 3-6 mesi, quanto è fiducioso di continuare a prendere le medicine? Per un paziente senza sufficiente aderenza: usare tecniche di <i>mirroring</i> ^(v) sui problemi, porre domande aperte per identificare convinzioni disfunzionali. Valutare: Stadio di preparazione e fornire aiuto basato sullo stadio del paziente. Valutare: Barriere e facilitatori ^(vi) Programmare il prossimo appuntamento e fornire supporto

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

Diverse barriere possono ostacolare l'inizio della ART e la successiva aderenza. Esse vanno indagate, vanno inoltre valutati i problemi e le possibili soluzioni.

Considerare la ricerca sistematica di:

- Depressione^(vii);
- Problemi cognitivi^(viii);
- Alcolismo^(ix)
- Tossicodipendenza

Nel contesto del miglioramento dell'aderenza al trattamento farmacologico il counselling motivazionale, effettuato da operatori sanitari formati (o con documentata esperienza), è tra i presidi più efficaci: esso si avvale di strategie basate sul sostegno, sul problem-solving e sulla promozione del decision-making, con l'obiettivo di aiutare il paziente a sviluppare ed accrescere la motivazione intrinseca, in modo tale da favorire una condizione in cui egli possa percepire il cambiamento come dovuto a forze interne e non come imposto dall'esterno. Nei casi di particolare resistenza alla terapia farmacologica è auspicabile attivare un approccio multidisciplinare e personalizzato (trattamento psicologico/psichiatrico, supporto di assistenti sociali) per affrontare le diverse cause della non-aderenza.

- Algoritmo adattato da Fehr et al.
- WEMS: Waiting (> 3 sec), Echoing, Mirroring, Summarising*
- Il paziente può essere a differenti stadi di preparazione: precontemplazione, contemplazione o preparazione. La prima tappa è la valutazione dello stadio, successivamente il supporto/intervento conseguente. Nel caso di presentazione avanzata (conta CD4 < 350 cells/ μ L), l'inizio della ART non dovrebbe essere ritardato. Il paziente dovrebbe essere strettamente monitorizzato e supportato in modo ottimale. Il controllo successivo andrebbe programmato a breve (1-2 settimane).
- Si suggeriscono le seguenti domande per valutare l'aderenza: "Nelle ultime 4 settimane, quante dosi avete saltato della vostra terapia per l'HIV? Ogni giorno, più di una volta alla settimana, una volta alla settimana, una volta ogni due settimane, una volta al mese, mai? "Avete saltato più di una dose di seguito?"
- Mirroring*: riflettere su cosa un paziente ha detto o ha dimostrato non-verbalmente (es. rabbia o disappunto) SENZA introdurre nuovo materiale facendo domande o dando informazioni.
- Aderenza a terapie a lungo termine.
- Vedi [Mental Health in PLWH, Depression: Screening and Diagnosis](#). Le meta-analisi mostrano una consistente relazione tra depressione e non aderenza alla ART non limitata ai pazienti con depressione clinica. Di conseguenza è importante la valutazione e l'intervento finalizzati a ridurre la severità dei sintomi depressive, anche a livello subclinico.
- Vedi [Algorithm for Diagnosis and Management of Cognitive Impairment in PLWH without Obvious Confounding Conditions](#)
- Consumo di alcol A DIGIUNO, chiedere quanto spesso assumono 6 o più unità se donne, o 8 o più unità se uomini, in una singola occasione l'ultimo anno? Mai = 0, meno di una volta al mese = 1, mensilmente = 2, settimanalmente = 3, più o meno quotidianamente = 4. Fermarsi se la risposta è 0 (mai). Proseguire se le risposte sono 1, 2, 3 o 4.

9 Strumenti e terapia

FARMACI E FARMACOVIGILANZA

Nell'ambito delle terapie antiretrovirali per il trattamento dell'HIV/AIDS, i progressi della ricerca scientifica hanno reso disponibili numerosi farmaci efficaci contro l'infezione da HIV che hanno contribuito notevolmente al miglioramento della qualità di vita delle persone con HIV e reso la loro aspettativa di vita paragonabile a quella della popolazione generale.

La terapia combinata si basa, attualmente, sull'utilizzo di farmaci appartenenti alle seguenti classi:

- **Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI):** Abacavir(ABC), Zidovudina(AZT), Lamivudina(3TC), Emtricitabina(FTC), Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), Tenofovir Alafenamide fumarato (TAF)

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

- **Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI):** Efavirenz(EFV), rilpivirina(RPV), nevirapina (NVP), doravirina(DOR) e etravirina(ETR)
- **Inibitori della proteasi (PI):** darunavir(DRV), atazanavir(ATZ), fosamprenavir(FOS)
- **Inibitori dell'integrasi (INSTI):** Elvitegravir(EVG), Raltegravir(RAL), Dolutegravir(DOL), Bictegravir(BIC), cabotegravir(CAB)
- **Inibitori dell'entry:** Enfuviritide(T-20), Maraviroc(MCV), fostemsavir (FTV), ibalizumab (IBAL)
- **Inibitori del capsido:** Lenacapavir (LEN)

La cART è una terapia giornaliera e cronica; pertanto, può essere gravata dalla comparsa di tossicità a medio-lungo termine. Generalmente, gli effetti indesiderati più frequenti sono di lieve entità (modica debolezza, arrossamento della pelle, orticaria, nausea, diarrea, cefalea, dolori muscolari, dolore nella sede di inoculazione nel caso della terapia iniettabile) e insorgono soprattutto nei primi giorni di trattamento e tendono a regredire nel tempo.

Analizzando la distribuzione degli eventi per SOC (System Organ Class), è emerso che le reazioni avverse più frequentemente segnalate hanno riguardato le SOC Patologie gastrointestinali (20%), seguita da Disturbi psichiatrici (13%), Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (12%), Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (10%) e Patologie del sistema nervoso (9%). La SOC patologie renali e urinarie rappresenta il 4% degli eventi segnalati mentre quella patologie cardiache solo l'1% delle reazioni avverse segnate.

In considerazione del profilo di tollerabilità dei farmaci utilizzati per il trattamento dell'HIV, la segnalazione delle reazioni indesiderate sospette che si verificano durante il trattamento è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali impiegati. Agli operatori sanitari è richiesto, quindi, di segnalare qualsiasi reazione indesiderata sospetta compilando la scheda di segnalazione, reperibile sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) al link <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse> e inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure direttamente on-line sul sito AIFA attraverso il seguente link <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>.

INIZIO DELLA ART IN PAZIENTI SENZA PRECEDENTE ESPOSIZIONE ALLA ART ⁽ⁱ⁾

L'ART è raccomandata in tutti gli adulti con infezione da HIV, indipendentemente dalla conta dei CD4 ⁽ⁱ⁾

- In alcune situazioni (es. bassa conta di CD4 o gravidanza), La ART va iniziata immediatamente.
- In persone con infezioni opportunistiche, l'inizio della ART può essere differito (vedi indicazioni specifiche).
- Una possibile eccezione all'inizio immediato della ART può essere rappresentata dagli *HIV controllers*, persone con alta conta di CD4 e HIV-VL < 1000 copie/mL, sebbene anche in tali pazienti l'inizio della ART ha mostrato di incrementare la conta di CD4, diminuire l'infiammazione, il rischio di eventi clinici e prevenire la trasmissione di HIV.
- Il test di resistenza genotipica è raccomandato prima di iniziare la ART, idealmente al momento della diagnosi di HIV. Il test genotipico non dovrebbe ritardare l'inizio della ART (che può essere rimodulata alla luce dei suoi risultati).
- Se la ART dev'essere iniziata prima che il risultato del test genotipico sia disponibile, si raccomanda la scelta di un regime di prima linea con un'alta barriera di resistenza, includente un PI/b o un INSTI di seconda generazione.
- Un inizio della ART rapido, possibilmente lo stesso giorno della diagnosi, piuttosto che un inizio differito fino all'arrivo delle indagini complementari dipende dalla situazione, dalle condizioni cliniche, dalle indicazioni mediche ad iniziare la terapia con maggiore urgenza e dal rischio di perdita del paziente al follow-up. Per ridurre il rischio di perdere il contatto con il paziente tra la diagnosi e l'inizio della ART, le barriere strutturali che possono ritardare il processo dovrebbero essere rimosse.

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

REGIME INIZIALE: ADULTI ART-NAIVE

Regimi	Requisiti indispensabili	Guida aggiuntiva (note a piè di pagina)
Regimi raccomandati		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo	I (ABC: HLA-B*57:01, rischio cardiovascolare) III Incremento ponderale (DTG)
TAF/FTC/BIC		III Incremento ponderale (BIC, TAF)
TAF/FTC o TDF/XTC + DTG		II Incremento ponderale (DTG, TAF) III (TDF: tipi di profarmaco. Tossicità renale e ossea. Dosaggio TAF)
TAF/FTC o TDF/XTC + RAL qd o bid		II Incremento ponderale (RAL, TAF) III (TDF: tipi di profarmaco. Tossicità renale ed ossea. Dosaggio TAF) IV (RAL: dosaggio)
1 NRTI + INSTI		
XTC + DTG o 3TC/DTG	HBsAg negativo; HIV-VL < 500,000 copie/mL; Non raccomandato dopo fallimento PrEP	II Incremento ponderale (DTG) V 3TC/DTG non dopo fallimento PrEP
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC o TDF/XTC + DOR o TDF/3TC/DOR		II Incremento ponderale (TAF) III TDF: tipi di profarmaco. Tossicità renale ed ossea. Dosaggio TAF VI (DOR: caveat se, HIV-2)
Regimi alternativi		
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC o TDF/XTC + EFV o TDF/FTC/EFV	Prima di andare a letto o 2 ore prima di cena	II Incremento ponderale (TAF) III (TDF: tipi di profarmaco. Tossicità renale ed ossea. Dosaggio TAF) VII (EFV: eventi avversi neuro-psichiatrici. HIV-2 o HIV-1 gruppo O)
TAF/FTC or TDF/XTC + RPV o TAF/FTC/RPV o TDF/FTC/RPV	Conta CD4 > 200 cells/ μ L HIV-VL < 100,000 copie/mL Non se in terapia con farmaci che aumentano il pH gastrico Con il cibo	II Incremento ponderale (TAF) III (TDF: tipi di profarmaco. Tossicità renale ed ossea. Dosaggio TAF) VIII (RPV: HIV-2)
2 NRTIs + PI/r or PI/c		
TAF/FTC o TDF/XTC + DRV/c o DRV/r o TAF/FTC/DRV/c	Con il cibo	II Incremento ponderale (TAF) III (TDF: tipi di profarmaco. Tossicità renale ed ossea. Dosaggio TAF) IX (DRV/r: rischio cardiovascolare) X (Regimi boosterati e interazioni farmacologiche)

Guida aggiuntiva

- I. ABC è controindicato se HLA-B*57:01 positivo. Anche se HLA-B*57:01 negativo, la sorveglianza sul rischio di HSR resta mandatoria. ABC dovrebbe essere utilizzato con cautela nelle persone ad alto rischio cardiovascolare (> 10%).
- II. Il trattamento con INSTIs o TAF potrebbe essere associato ad incremento ponderale
- III. In alcune nazioni, TDF è etichettato come 245 mg anziché 300 mg per riflettere la quantità di profarmaco (tenofovir disoproxil) piuttosto che quella di sale di fumarato (tenofovir disoproxil fumarato). Sono disponibili formulazioni generiche di TDF che, anziché fumarato, utilizzano sali di fosfato, maleato, e succinato. Possono essere intercambiabili.
Se disponibili, le combinazioni contenenti TDF possono essere sostituite con le stesse combinazioni contenenti TAF. TAF è utilizzato a 10 mg quando co-somministrato con farmaci che inibiscono P-gp, e a 25 mg quando co-somministrato con farmaci che non inibiscono P-gp.

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

La decisione di utilizzare TDF o TAF dipende dalle caratteristiche individuali, come dalla disponibilità dei farmaci.

Se il regime ART non include un booster, TAF e TDF hanno un rischio simile di eventi avversi renali a breve termine che portino a discontinuazione, e di fratture ossee.

TAF*** dovrebbe essere considerata come prima scelta **** rispetto a TDF in persone con:

- CKD o a rischio di CKD
 - co-somministrazione di farmaci nefrotossici o precedente tossicità da TDF, osteoporosi/osteopenia progressiva
 - elevato FRAX score o fattori di rischio ossei, anamnesi di fratture da fragilità ossea.
- IV. RAL può essere prescritto come RAL 400 mg bid o RAL 1200 mg (2 cpl 600 mg) qd. Nota: RAL qd non dovrebbe essere assunto in presenza di un induttore (i.e. farmaci anti TB, antiepilettici) o cationi divalenti (i.e. calcio, magnesio, ferro). In questi casi RAL dovrebbe essere usato bid.
- V. Infezioni da HIV contratte nel contesto di un fallimento di PrEP possono essere associate a mutazioni di resistenza. In questo caso può essere utilizzato 3TC/DTG solo se non vi è resistenza documentata al test genotipico.
- VI. DOR non è attiva contro HIV-2. DOR non ha dimostrato una non-inferiorità agli INSTI. Vi è un rischio di mutazioni di resistenza in caso di fallimento virologico. Sono necessari i risultati della resistenza genotipica prima di iniziare DOR.
- VII. EFV: non va prescritto se in anamnesi è presente una storia di tentato suicidio o una malattia mentale; non è attivo contro HIV-2 e HIV-1 di gruppo O.
- VIII. RPV non è attiva contro HIV-2.
- IX. Un singolo ampio studio ha mostrato incremento di rischio di CVD con uso cumulativo di DRV/r, non confermato in studi più piccoli.
- X. Regimi boosterati con RTV o COBI sono a maggior rischio di interazioni farmacologiche.

*** Vi sono dati limitati sull'uso di TAF con eGFR < 10 mL/min

**** Opinioni di esperti in attesa di dati clinici

INFEZIONE PRIMARIA (PHI): SCELTA DEL REGIME TERAPEUTICO

- Il trattamento della PHI è raccomandato in tutti i pazienti.
- I pazienti dovrebbero essere preferibilmente arruolati in trial clinici o, comunque, in studi clinici sulla terapia dell'infezione acuta.
- Ogni utilizzo precedente di PrEP o PEP dovrebbe essere individuato e preso in considerazione nella scelta del regime iniziale.
- Un test di resistenza è raccomandato in tutti i casi, e andrebbe eseguito il prima possibile dopo la diagnosi di PHI.
- La terapia può essere iniziata prima di aver ottenuto i risultati del test di resistenza utilizzando regimi basati su PI/b o INSTI con alta barriera di resistenza (DTG o BIC). Non sono necessari regimi con più di tre farmaci attivi. Un potenziale vantaggio nell'utilizzo di DTG o BIC è la più veloce soppressione virologica. Non sono invece stati dimostrati vantaggi nell'associare PI/b con INSTI. Di conseguenza, dovrebbe essere considerata un'associazione di TDF o TAF/FTC + DRV/b o DTG o BIC. Se necessario, il regime può essere modificato alla luce dei risultati del test di resistenza, o nel momento in cui è stata ottenuta la negativizzazione della VL.
- I dati nazionali e locali sulla prevalenza e i pattern di farmacoresistenza trasmessi (se disponibili e sufficientemente rappresentativi) possono essere presi in considerazione nella scelta del regime terapeutico.

STRATEGIE DI SWITCH PER PAZIENTI VIROLOGICAMENTE SOPPRESSI

Si definisce soppressione virologica la presenza di HIV-VL < 50 copie/mL per almeno sei mesi

Indicazioni:

1. **Documentata tossicità causata da uno o più farmaci inclusi nel regime antiretrovirale utilizzato.**
2. **Prevenzione della tossicità a lungo termine.**
3. **Gestione delle interazioni farmacologiche**
4. **Gravidanza pianificata o desiderio di concepimento**

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

5. **Aging e/o co-morbilità con possibile impatto negativo di uno o più farmaci inclusi nel regime antiretrovirale utilizzato**
6. **Semplificazione:** ridurre il *pill burden*, evitare restrizioni alimentari, migliorare l'aderenza e ridurre le necessità di monitoraggio.
7. **Protezione dall'infezione da HBV** o dalla sua riattivazione.
8. **Fortificazione del regime:** incrementare la barriera virologica al fine di prevenire fallimenti virologici in persone con ridotta aderenza.
9. **Riduzione dei costi, anche ricorrendo a formulazioni generiche del regime utilizzato correntemente, se disponibili.**

Terapie Dual:

In persone con soppressione virologica (vedi sopra) questi regimi dovrebbero essere riservati in caso di:

- a) anamnesi negativa per resistenze
- b) pazienti immuni per HBV o non immuni per HBV ma vaccinati.

Terapie Dual supportate da ampi studi randomizzati o meta-analisi:

- DTG + RPV
- XTC + DTG
- XTC + DRV/b
- Long-acting CAB + RPV con iniezioni ogni due mesi (vedi sezione Farmaci Long Acting).

Nei trial clinici queste strategie non sono state associate a un maggior tasso di fallimenti virologici rispetto ai regimi a tre farmaci. Ci sono stati pochi casi di resistenze in regimi con DTG + RPV e CAB + RPV

Terapia Dual intramuscolare Long-acting CAB + RPV:

- L'uso del lead-in orale (1 mese) è opzionale
- Le iniezioni sono somministrate ogni 2 mesi
- In caso di bridging considerare i seguenti aspetti:
 - La ricca vascolarizzazione del muscolo favorisce il rilascio del farmaco dal deposito, pertanto la tecnica iniettiva è critica al fine di assicurare che CAB e RPV non siano depositati nel tessuto adiposo sottocutaneo (dove il flusso ematico e il rilascio dal deposito sono ridotti con conseguente potenziale decremento dell'iniziale concentrazione di farmaci). Di conseguenza si raccomanda l'uso di un ago più lungo se si somministra CAB/RPV a persone con BMI ≥ 30 kg/m².
 - Un altro fattore che può aumentare potenzialmente il rilascio del farmaco dal deposito è l'elevata attività fisica che incrementa il flusso ematico muscolare.
 - Modelli di analisi multivariata che utilizzano dati da trial di fase 3 hanno mostrato che una combinazione di ≥ 2 fattori al baseline (incluse preesistenti RAMs per la RPV, il sottotipo HIV A6/A1 e/o BMI ≥ 30 kg/m²) incrementavano il rischio di fallimento virologico (Orkin C et al. Clin Infect Dis 2023).
 - Raccomandazioni sul dosaggio in caso di mancata iniezione: la dose può essere somministrata da 7 giorni prima a 7 giorni dopo quella prevista. Se una dose bimestrale è stata omessa entro i 2 mesi il trattamento può riprendere normalmente; se è stata omessa da oltre 2 mesi la dose di CAB/RPV 600/900 mg deve essere somministrata prima possibile, seguita da una seconda dose dopo 4 settimane, successivamente il trattamento può riprendere normalmente. Se un paziente programma di omettere una visita programmata per l'iniezione per più di 7 giorni, può essere utilizzata la formulazione orale CAB/RPV 30/25 mg 1/die fino a 2 mesi per rimpiazzare una mancata visita per iniezione (schedula di dosaggio ogni 2 mesi).

Fase di inizio

(iniziare il giorno dell'ultima somministrazione orale)

Giorno 0: CAB 600 mg/ RPV 900 mg
Mese 1: CAB 600 mg/ RPV 900 mg

Fase di continuazione

Dal mese 2 in poi:
CAB 600 mg/ RPV 900 mg ogni 2 mesi

I seguenti fattori al baseline, quando combinati, sono associati con un rischio di fallimento virologico e resistenza: mutazioni archiviate RPV-associate, sottotipo HIV A6/A1; BMI ≥ 30 kg/m²

Strategie non raccomandate

- a. Monoterapie
- b. Combinazioni con due o tre NRTIs
- c. Specifiche combinazioni a due farmaci: 1 NRTI + 1 NNRTI o 1 NRTI + 1 unboosted PI, 1 NRTI + RAL, MVC + RAL, PI/b + MVC, ATV/b + RAL.
- d. Terapia intermittente, sequenziale o interruzioni prolungate.

In uno studio randomizzato open-label a 48 settimane, 4 giorni consecutivi alla settimana di terapia triplice erano non-inferiori a 7 giorni alla settimana, 48 weeks nel contesto di uno stretto monitoraggio e counseling con visite ogni 3 mesi.

1) FALLIMENTO VIROLOGICO (VF)

Definizione:

INCOMPLETA SOPPRESSIONE: HIV-VL > 50 copie/mL a 6 mesi dall'inizio della terapia in pazienti non precedentemente in ART. In pazienti con HIV-RNA molto elevato al baseline HIV-VL (> 100,000 copie/mL), la soppressione virologica può richiedere più di 6 mesi.

REBOUND: HIV-VL > 50 copie/mL confermata in pazienti con precedente HIV-VL non dosabile.

Misure generali: Rivalutare la potenza attesa del regime, tenendo in considerazione tutti i genotipi storici disponibili. Valutare l'aderenza, la tollerabilità, le DDIs, le interazioni con il cibo, gli aspetti psicosociali. Effettuare test di resistenza preferibilmente quando la terapia in fallimento è in corso (generalmente disponibili di routine per HIV-VL > 200-500 copie/mL; in laboratori specializzati per livelli di viremia inferiori) e ottenere la storia dei test di resistenza per valutare le mutazioni archiviate. Test del tropismo in caso di MVC. Considerare il TDM. Rivalutare la storia di ART, identificare le opzioni di trattamento, i farmaci/combinazioni attivi e potenzialmente attivi.

Gestione del VF:

se HIV-VL > 50 e < 200 copie/mL: controllare e rinforzare l'aderenza. Ricontrollare HIV-VL dopo 1-2 mesi (i). Se il genotipo non mostra mutazioni di resistenza (ii): mantenere la ART in atto se contiene INSTI ad alta barriera di resistenza (BIC, DTG) o PI/b, diversamente monitorare attentamente.

Se HIV-VL > 200 copie/mL confermate: la decisione terapeutica dipenderà dai risultati dei test di resistenza (genotipici): in assenza di mutazioni di resistenza: controllare e rinforzare l'aderenza, eseguire TDM, discutere il cambio ad un diverso regime. Se si riscontrano mutazioni di resistenza: switch a un regime soppressivo basato su anamnesi farmacologica e del genotipo; una discussione tra esperti delle diverse discipline è suggerito in caso di resistenza multiclasse. Obiettivo del nuovo regime: HIV-VL < 50 copie/mL entro 6 mesi, prima se possibile.

In caso di dimostrate mutazioni di resistenza:

Misure generali:

Utilizzare un nuovo regime includente almeno 2 e preferibilmente 3 farmaci attivi (includendo farmaci attivi da classi precedentemente utilizzate) in base alle mutazioni di resistenza rilevate dalle analisi genotipiche attuali e precedenti.

- Se il genotipo mostra solo limitate mutazioni agli NRTI es. M184V e/o 1-2 TAMs⁽ⁱⁱⁱ⁾ il nuovo regime può includere 2 NRTI (3TC o FTC più TDF o TAF) e 1 PI/b attivo (es. DRV/b) o BIC o DTG (RAL o NNRTI non raccomandati).
- Se il genotipo mostra resistenze multiclasse (es. ≥ 2 classi): utilizzare nuovi regimi con:
 - Almeno 1 PI/b pienamente attivo (es. DRV/b) o INSTI di seconda generazione pienamente attivo (BIC, DTG)
 - più 1 o 2 farmaci ancora pienamente attivi nonostante la resistenza ad altre molecole della stessa classe (es. 1 o 2 NRTI e/o DOR)
 - e/o una classe non precedentemente utilizzata es. INSTI, NNRTI, PI/b, valutata con test genotipico.

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

- Se non può essere costruito un regime includente 2-3 farmaci attivi con NRTI, NNRTI, PI/b e INSTI, un farmaco con nuovo meccanismo di azione, come fostemsavir, lenacapavir o ibalizumab (se disponibile per uso compassionevole) può essere selezionato per ottenere un regime a 2-3 farmaci attivi.
 - In ogni caso non è raccomandata una monoterapia.
 - Se sono disponibili < 2 farmaci attivi, valutare le situazioni caso per caso eventualmente differendo il cambio di terapia tranne che in pazienti con bassa conta dei CD4 (< 100 cells/ μ L) o con alto rischio di peggioramento clinico per i quali l'obiettivo è il mantenimento della funzione immunitaria con una riduzione almeno parziale di HIV-VL (riduzione di > 1 log₁₀ copie/mL) riciclando farmaci già utilizzati.
 - Altre considerazioni:
 - L'interruzione di trattamento non è raccomandata
 - La continuazione di 3TC o FTC anche in presenza di una documentata mutazione di resistenza (M184V/I) potrebbe essere di beneficio.
 - Se sono disponibili molte opzioni, I criteri preferenziali includono: la semplicità del regime, la valutazione del rischio di tossicità, le interazioni farmacologiche, e il risparmio di future terapie di salvataggio.
-
- i. In assenza di resistenza e in pazienti pienamente aderenti al trattamento, considerare che una viremia non sopprimibile è in genere dovuta a proliferazione cellulare.
 - ii. Considerare che alcune mutazioni possono revertire e/o scomparire in assenza di pressione farmacologica. Riferirsi sempre al genotipo cumulativo.
 - iii. Thymidine Analog Mutations (TAMs) sono mutazioni non-polimorfiche selezionate dagli analoghi timidinici ZDV e/o d4T. Per informazioni più dettagliate sulle resistenze agli NRTI riferirsi a: HIV Drug Resistance Database hivdb.stanford.edu/ o French ANRS resistance web page www.hivfrenchresistance.org

Terapie Dual supportate solo da piccolo trial clinici:

Questi regimi dovrebbero essere utilizzati solo in persone non elegibili ad altri trattamenti di combinazione per intolleranza o resistenza

- DRV/b + RPV
- DRV/b + DTG

ARV IN GRAVIDANZA

Trattamento della donna gravida con HIV o della donna che considera una gravidanza

Scenari di trattamento

Donna gravida / Donna con desiderio di concepimento

Donna che programma una gravidanza o diviene gravida mentre è già in ART

- Mantenere la ART: l'obiettivo principale della ART durante la gravidanza è mantenere l'efficacia di trattamento, sia per la salute della donna, sia per prevenire la trasmissione al prodotto del concepimento.
- La ART può essere modificata temporaneamente per la durata della gravidanza optando per uno dei regimi raccomandati in caso di trattamento di donna gravida naïve (vedi tabella).
- La decisione di modificare la ART dovrebbe essere individualizzata tenendo conto dell'anamnesi farmacologica della paziente, dell'aderenza e della tollerabilità, e va soppesata in relazione ai rischi potenziali da esposizione alla ART, o alla farmacocinetica subottimale in gravidanza.

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

- Se I dati di tollerabilità ed efficacia in gravidanza della ART selezionata sono insufficienti, ciò dovrebbe essere spiegato alla donna gravida e la sua decisione/disponibilità a cambiare la terapia dovrebbe essere tenuta in conto considerando che:
 - Più basse concentrazioni sieriche sono state osservate in pazienti in terapia boosted con COBI, DRV/r qd e RPV
 - Vi sono dati insufficienti in gravidanza per BIC, EVG, DOR, RAL qd, e regimi dual.
- Le donne gravide dovrebbero essere monitorate mensilmente o bimestralmente (in relazione all'aderenza e alla durata della soppressione virologica) e il più vicino possibile alla data prevista per il parto. HIV-VL dovrebbe essere testato ogni due mesi durante la gravidanza, includendo le 36 settimane di gestazione.

Donna che diviene gravida mentre è naïve al trattamento

Iniziare la ART il prima possibile è altamente raccomandato (vedi tabella 3)

Donna con follow-up tardivo che inizia nel secondo o terzo trimestre

Iniziare immediatamente la terapia (vedi tabella 3) e considerare RAL o DTG come scelta di preferenza per ottenere un rapido declino di HIV-VL ed assicurare che HIV-VL sia non dosabile fino al parto.

Donna con HIV-VL ancora dosabile al terzo trimestre

Eseguire test di resistenza e considerare di shiftare a regime includente INSTI (RAL or DTG) o di aggiungere tali farmaci se non già utilizzati per ottenere un rapido declino di HIV-VL.

Donna con HIV-VL > 50 copie/mL alla settimana 34-36 di gravidanza.

Pianificare parto cesareo alla settimana 38, vedi "Travaglio" e "Allattamento al seno".

Donna diagnosticata con HIV durante il travaglio.

vedi "Travaglio" e "Allattamento al seno".

Travaglio

1. Donna con HIV-VL > 50 copie/mL alla settimana 34-36:

- Pianificare parto cesareo alla settimana 38
- ZDV iv: durante travaglio e parto: 2 mg/kg in dose di carico seguita da infusione continua iv di 1 mg/kg/ora fino al parto.
 - Parto cesareo programmato: iniziare ZDV iv 3 ore prima dell'intervento.
 - Parto cesareo non programmato: considerare la somministrazione di dose di carico, poi procedere al parto.

2. Donna diagnosticata con HIV durante il travaglio:

- Se possibile eseguire parto cesareo
- ZDV iv: Durante il travaglio e il parto: 2 mg/kg in dose di carico seguita da infusione continua iv di 1 mg/kg/ora fino al parto. Considerare la somministrazione di dose di carico, poi procedere al parto. La PEP dovrebbe essere somministrata a tutti i nuovi nati da madre con HIV secondo le linee guida locali.

Allattamento al seno

- L'argomento dovrebbe essere discusso con la donna gravida il prima possibile, fornendo istruzioni e supporto alla madre.
- **Sconsigliamo l'allattamento al seno** perché, nelle nazioni economicamente sviluppate il metodo ottimale per prevenire la trasmissione materno-fetale nel bambino nato da madre con HIV è la nutrizione con latte formulato.

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

- Per ridurre il potenziale disagio fisico ed emozionale associato ad ingorgo mammario, oltre che l'allattamento al seno occulto, andrebbe prescritta cabergolina per bloccare la lattazione post-parto.
- **In situazioni in cui la donna sceglie l'allattamento al seno, raccomandiamo il colloquio con un team interdisciplinare che includa specialisti in HIV, pediatri e ostetrici/ginecologi.**
 - Si raccomanda un follow-mensile durante l'intero periodo dell'allattamento al seno e l'intensificazione del monitoraggio clinico e virologico sulla madre e sul bambino. Dovrebbero essere eseguite misurazioni sulle concentrazioni di farmaco nel latte materno per guidare la pratica clinica.
 - Un HIV-VL materno > 50 copie/mL dovrebbe determinare la cessazione dell'allattamento al seno, l'utilizzo di cabergolina e il supporto di un team interdisciplinare e di uno specialista in nursing.
 - L'immediato consulto del team interdisciplinare dovrebbe essere fornito in caso di segni e sintomi di mastite, o infezione della bocca o dell'intestino del bambino.
 - Al momento, non vi è un'evidenza che supporti la PrEP nel neonato allattato al seno.
 - Dopo il termine dell'allattamento al seno il bambino dovrebbe essere sottoposto a diagnostica di routine.

Farmaci Antiretrovirali

Tabella 3: Regime antiretrovirale per donne gravide ART-naïve

Le donne gravide ART-naïve dovrebbero iniziare il trattamento il prima possibile. La decisione sul regime ART dovrebbe essere discussa con la paziente ed individualizzata tenendo conto della tollerabilità, delle possibili problematiche di aderenza, ponderate nei confronti dei rischi potenziali dell'esposizione ad ART, o della farmacocinetica subottimale in gravidanza.

Le donne gravide che iniziano la ART dovrebbero essere monitorizzate mensilmente o bimestralmente (in relazione all'aderenza e alla lunghezza della soppressione virologica) e il più vicino possibile alla data prevista del parto. L'HIV-VL dovrebbe essere testato ogni due mesi durante la gravidanza, includendo le 36 settimane di gestazione.

Regime	Principali prescrizioni	Guida aggiuntiva (vedi note in calce)
Regimi raccomandati		
2 NRTIs + INSTI (PREFERITI)		
ABC/3TC + DTG o ABC/3TC/DTG	discutere una terapia con DTG con le donne che considerano la gravidanza o il suo utilizzo nelle prime 6 settimane di gravidanza se HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo	I (ABC: HLA-B*57:01, può ritardare l'inizio della ART) II (DTG: difetti del tubo neurale nel periconceppimento)
TDF/XTC o TAF/FTC + DTG	discutere una terapia con DTG con le donne che considerano la gravidanza o il suo utilizzo nelle prime 6 settimane di gravidanza. TAF/FTC non è raccomandato nelle prime 14 settimane di gravidanza	II (DTG: difetti del tubo neurale nel periconceppimento) III (Tenofovir sali) IV (TAF & gravidanza)
TDF/XTC o TAF/FTC + RAL 400 mg bid	TAF/FTC non è raccomandato nelle prime 14 settimane di gravidanza	III (Tenofovir sali) IV (TAF & gravidanza) V (RAL in gravidanza, dosaggio bid)
2 NRTIs + PI/r		
TDF/XTC o TAF/FTC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	Con il cibo. TAF/FTC non è raccomandato nelle prime 14 settimane di gravidanza	III (Tenofovir sali) IV (TAF & gravidanza) VI (DRV dosaggio) VII (COBI boosting)
Regimi alternativi		

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

2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + RAL 400 mg bid	HBsAg negativo HLA-B*57:01 negativo	I (ABC: HLA-B*57:01, può ritardare l'inizio della ART) V (RAL in gravidanza, dosaggio bid)
2 NRTIs + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo HIV-VL < 100,000 copie/mL Prima di andare a letto o due ore prima di cena	I (ABC: HLA-B*57:01, può ritardare l'inizio della ART) VIII (EFV HIV-2 & gruppo O)
TDF/XTC o TAF/FTC + EFV o TDF/FTC/EFV	Prima di andare a letto o due ore prima di cena TAF/FTC non è raccomandato nelle prime 14 settimane di gravidanza	III (Tenofovir sali) IV (TAF & gravidanza) VIII (EFV HIV-2 & gruppo O)
TDF/XTC o TAF/FTC + RPV o TDF/FTC/RPV o TAF/FTC/RPV	Conta CD4 > 200 cells/ μ L HIV-VL < 100,000 copie/mL Non in corso di terapie con agenti che aumentano il pH gastrico. Con il cibo. TAF/FTC non è raccomandato nelle prime 14 settimane di gravidanza	II (Tenofovir sali) IV (TAF & gravidanza) IX (esposizione a RPV durante il 2° e 3° trimestre, HIV-2) X (Interazioni)
2 NRTIs + PI/r		
ABC/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo Con il cibo	I (ABC: HLA-B*57:01, può ritardare l'inizio della ART) VI (DRV dosaggio) VII (COBI boosting)

Guida aggiuntiva:

- I. ABC è controindicato se HLA-B*57:01 positivo. Anche se HLA-B*57:01 negativo, la sorveglianza sul rischio di HSR resta mandatoria. Se il test per HLA-B*57:01 determina un ritardo nell'inizio della ART, considerare altri backbone raccomandati.
- II. L'ultima analisi ad interim della coorte osservazionale Tsepamo ha mostrato che c'era un piccolo incremento non significativo dei difetti del tubo neurale tra le donne che assumevano DTG dal concepimento, rispetto ad altre esposizioni ad antiretrovirali.
- III. In alcune nazioni, TDF è etichettato come 245 mg anziché 300 mg per riflettere la quantità di profarmaco (tenofovir disoproxil) piuttosto che quella di sale di fumarato (tenofovir disoproxil fumarato). Sono disponibili formulazioni generiche di TDF che, anziché fumarato, utilizzano sali di fosfato, maleato, e succinato. Possono essere intercambiabili.
- IV. TAF/FTC non è raccomandato nelle prime 14 settimane di gravidanza poiché lo studio randomizzato IMPACT 2010/VESTED, che valutava la safety e l'efficacia virologica di questa combinazione, reclutava solo donne tra 14-28 settimane di gravidanza
- V. Non ci sono stati casi di difetti del tubo neurale tra 1991 report prospettici di esposizione a RAL, 456 dei quali erano in periodo preconcezionale. Nessun dato su RAL 1200 mg qd: non raccomandato.
- VI. DRV/r 800/100 mg qd non raccomandato in gravidanza per livelli diminuiti. DRV/c non è raccomandato in gravidanza per esposizioni significativamente inferiori di DRV e COBI nel 2° e 3° trimestre di gravidanza
- VII. Il boosting con COBI non è raccomandato dopo il 2° trimestre di gravidanza (insufficienti livelli di farmaco).
- VIII. EFV non è attivo contro HIV-2 e HIV-1 di gruppo O.
- IX. Esposizione a livelli di RPV durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza; Considerare il monitoraggio più frequente della VL. RPV non è attiva contro HIV-2.
- X. Alle donne gravide vengono spesso prescritti anti-H2 o inibitori di pompa protonica per la nausea. Sono raccomandati ad ogni visita una attenta valutazione delle terapie concomitanti e il fornire alle gravide informazioni sulle potenziali interazioni.

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

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

(da: *Linee Guida Italiane 2017*)

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

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

ART: Co-infezione TB/HIV

Principi:

I pazienti TB-HIV co-infetti dovrebbero iniziare una terapia standard anti TB con 2 mesi di rifampicina/isoniazide/pirazinamide/etambutolo seguiti da 4 mesi con rifampicina/isoniazide (la scelta dei farmaci e la lunghezza del trattamento dipendono dalla sensibilità ai farmaci e dal sito di infezione).

Tutti i pazienti con co-infezione TB/HIV dovrebbero iniziare la ART indipendentemente dalla conta dei CD4. La supervisione del trattamento e l'aderenza alla terapia sono molto importanti. Se il paziente è già in ART, vanno controllate le potenziali DDIs e, se queste sono significative, va considerato lo switch a uno dei regimi raccomandati per co-infezione TB/HIV.

Tempistica di inizio ART suggerita nella co-infezione TB/HIV

La ART dovrebbe essere iniziata appena possibile (entro due settimane dall'inizio del trattamento anti TB) indipendentemente dalla conta dei CD4.

Tuttavia, se sono presenti segni e sintomi di meningite da TB, l'inizio della ART può essere differito.

Vigilare su una possibile reazione da IRIS in pazienti che iniziano la ART a basse conte di CD4 e con precoci inizi della ART. Una profilassi con prednisone per 4 settimane al momento dell'inizio della ART (prednisone 40 mg qd per 14 giorni, poi 20 mg qd per 14 giorni) può prevenire IRIS paradosse associate a TB in pazienti con CD4 < 100 cells/ μ L in trattamento anti TB. I corticosteroidi dovrebbero essere considerati per il trattamento della IRIS sintomatica, con dosaggi e durate personalizzati in relazione alla risposta.

Regimi ARV

Tabella 4. Regimi antiretrovirali nella co-infezione TB/HIV

Queste raccomandazioni sono per pazienti che iniziano la ART con infezioni da Mycobacterium tuberculosis sensibile. Nel trattamento di MDR-TB o XDR-TB, una revisione attenta delle DDIs e delle potenziali tossicità è mandatoria prima di iniziare la ART.

Regime	Principali prescrizioni	Guida aggiuntiva (vedi note in calce)
Regimi raccomandati con rifampicina		
2 NRTIs + NNRTI		
TDF/XTC + EFV o TDF/FTC/EFV	Prima di andare a letto o due ore prima di cena	I (sali di tenofovir) II (EFV: tendenza al suicidio. HIV2 o HIV-1 gruppo 0)
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo HIV-VL < 100,000 copie/mL Prima di andare a letto o due ore prima di cena	III (ABC: HLA-B*57:01) II (EFV: tendenza al suicidio. HIV-2 o HIV-1 gruppo 0)
Regimi alternativi con rifampicina		
2 NRTIs + INSTI		
TDF/XTC + DTG bid		I (Sali di tenofovir) IV (DTG: dosaggio)
TDF/XTC + RAL bid		I (Sali di tenofovir) V (RAL: dosaggio)
ABC/3TC + RAL bid	HBsAg negativo HLA-B*57:01 negativo	III (ABC: HLA-B*57:01) V (RAL: dosaggio)
Altre combinazioni con rifabutina		
2 NRTIs + PI/r		
TDF/XTC + DRV/r, ATV/r o LPV/r	Con il cibo	VI (rifabutina: dosaggio)
ABC/3TC + DRV/r, ATV/r, o LPV/r	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo HIV-VL < 100,000 copie/mL Con il cibo	III (ABC: HLA-B*57:01) VI (rifabutina: dosaggio)

Guida aggiuntiva

- I. Sono disponibili forme generiche di TDF che, anziché fumarato, usano sali di fosfato, maleato e succinato. Possono essere intercambiabili. In alcune nazioni, TDF è etichettato come 245 mg anziché 300 mg per riflettere la quantità di profarmaco (tenofovir disoproxil) piuttosto che quella di sale di fumarato (tenofovir disoproxil fumarato).
- II. EFV: non va prescritto se in anamnesi è presente una storia di tentato suicidio o una malattia mentale; non è attivo contro HIV-2 e HIV-1 di gruppo O.
- III. ABC è controindicato se HLA-B*57:01 positivo. Anche se HLA-B*57:01 negativo, la sorveglianza sul rischio di HSR resta mandatoria. ABC dovrebbe essere utilizzato con cautela nelle persone ad alto rischio cardiovascolare (> 10%).
- IV. DTG dovrebbe essere dosato a 50 mg bid se prescritto con la rifampicina poiché l'esposizione a rifampicina abbassa quella a DTG. Questo aggiustamento di dosaggio andrebbe mantenuto per 2 settimane dopo la fine della terapia con rifampicina poiché gli effetti induttivi persistono dopo la sospensione di un forte induttore.
- V. RAL 400 o 800 mg bid. Con RAL 400 bid un ampio studio di fase 3 ha mostrato non-inferiorità alla settimana 24, ma non ha dimostrato non-inferiorità alla settimana 48 rispetto ad EFV. Con 800 mg bid solo dati limitati da uno studio di fase 2 con potenziale incremento nella tossicità epatica.
- VI. Per una guida su ARV e dosaggio di rifabutina, vedi: *TB Drug Doses, DDI table on Anti-tuberculosis drugs and ARVs*.

• Persone Transgender 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 loro partner sessuali (AI).
- I centri HIV dovrebbero essere provvisti di un modello di cura *gender-affirmative* per ridurre le potenziali barriere alla aderenza alla ART e per massimizzare le probabilità di raggiungere una soppressione virologica sostenuta (AII).
- Prima di iniziare la ART andrebbe effettuato un test di gravidanza per le persone transgender con potenzialità di concepimento (AIII).
- Alcuni antiretrovirali possono avere interazioni farmacologiche con la terapia ormonale *gender-affirming*. Gli effetti clinici e i livelli ormonali dovrebbero essere monitorati di routine con appropriati aggiustamenti del dosaggio di estradiolo, testosterone, o bloccanti degli androgeni, se necessario (AIII).
- Terapie ormonali *gender-affirming* sono associate ad iperlipemia, elevato rischio cardiovascolare ed osteopenia. Di conseguenza i clinici dovrebbero scegliere regimi ART che non aumentino il rischio di questi eventi avversi (AIII).

Tabella 5 – GAHT (gender-affirming hormone therapy) e ARV

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

Note: vedi tabelle DHHS per informazioni addizionali sulle DDIs tra ARV e farmaci *gender affirming*.

ARV = terapia antiretrovirale; BIC = bictegravir; DOR = doravirina; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; ETR = etravirina; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; GAHT = terapia ormonale *gender-affirming*; IBA = ibalizumab; INSTI = inibitori delle integrasi; MVC = maraviroc;

NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NVP = nevirapina; PI = inibitori delle proteasi; PI/c = inibitori delle proteasi/cobicistat; PI/r = inibitori delle proteasi; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirina; T-20 = enfuvirtide.

Livello di Raccomandazione: A = Forte; B = Moderato; C = Opzionale

Livello di Evidenza: I = Dati da trials randomizzati controllati; II = Dati da trials ben disegnati non randomizzati o studi di coorte osservazionali con *outcomes* clinici a lungo termine; III = Opinione di esperti.

Farmaci Long Acting

Sono disponibili formulazioni di farmaci antiretrovirali *long-acting*, come ibalizumab (Trogarzo), cabotegravir (Vocabria), rilpivirina (Recambys).

È prevedibile che questi regimi avranno una rapida diffusione per i loro vantaggi in termini di semplificazione terapeutica, di prevenzione e gestione degli effetti collaterali e delle DDIs, di interazione con il cibo, di accettabilità da parte dei pazienti, e di farmacoeconomia. Tuttavia, trattandosi di farmaci iniettabili che andranno somministrati dal personale infermieristico specializzato degli ambulatori e DH HIV che, attualmente, operano con dotazioni di personale spesso estremamente ridotte, si rinvia ad altro documento generato da questa commissione l'individuazione schemi organizzativi, risorse umane ed economiche per poter affrontare al meglio questo capitolo importante ed innovativo della farmacologia anti HIV.

9.1 Indicatori di processo

QUALITÀ DELLA VITA

Nell'ambito degli obiettivi del WHO per la gestione della cura per l'HIV (aumentare il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV, curare un numero maggiore di quelli diagnosticati e garantire che coloro che vengono trattati ottengano una soppressione virale duratura), si aggiunge la necessità di garantire ad oltre il 90% delle persone con soppressione virale, una buona qualità della vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL). Questa è una misura multidimensionale, che fa riferimento alla percezione soggettiva, che un individuo ha della propria posizione nei confronti di tutti gli aspetti della salute fisica, dello stato psicologico, del benessere di ruolo e sociale, oltre che della sua capacità di adempiere ai compiti della vita quotidiana in maniera soddisfacente.

La regolare valutazione di CD4+ e HIV-RNA non sono sufficienti per valutare l'HRQoL. Il soggetto stabilmente viro-soppresso è, infatti, ad elevato rischio per malattie non-HIV relate, patologie cronico-degenerative, cardio- e cerebro-vascolari, metaboliche, ossee, renali ed epatiche legate allo stato di infiammazione cronica ed all'invecchiamento della popolazione. La scelta delle strategie terapeutiche per la malattia da HIV, quindi, deve oggi essere basata non più soltanto sulla capacità dei farmaci di indurre un completo recupero viro-immunologico nel breve/medio termine, ma deve favorire l'aderenza e l'assenza di tossicità sul lungo termine, avere la capacità di ripristinare l'omeostasi immunitaria e ridurre quindi l'infiammazione cronica e il rischio di patologie correlate, avendo un impatto positivo nel tempo qualità di vita complessiva della persona con HIV. Un altro aspetto fondamentale da tenere sotto controllo è quello dell'impatto della qualità della vita sull'aderenza alle terapie. La depressione è comune causa di scarsa aderenza. La prevalenza complessiva è stimata tra il 20 e il 40% ed è ancora più elevata nelle donne (dal 30 al 60%). A questo si aggiungono fattori peculiari di alcune specifiche categorie di pazienti (donne, trans gender, tossicodipendenti, migranti, carcerati, etc.), che possono inficiare la scelta della terapia, la retention in care e l'aderenza. Infatti, la gravidanza, la coinfezione con HCV, le comorbidità, l'invecchiamento, la frailty, l'alcolismo e l'uso di sostanze stupefacenti possono ridurre la HRQoL. Potrà essere, quindi, necessario offrire il supporto psicologico/sociale, valutare la necessità di medici specialisti non infettivologi e altre figure professionali (es. assistente sociale, counsellors), trattare l'epatite C, inviare presso centri specialistici per il trattamento delle dipendenze.

Il miglioramento o il mantenimento di elevati livelli di benessere psico-fisico, rientra, quindi, tra gli obiettivi primari della cART; la scelta e l'inizio della cART devono tenere conto non solo della tollerabilità dei singoli farmaci, delle risorse psicologiche del paziente, dello stile di vita, della tutela della privacy, ma anche evitare effetti collaterali futuri, in condizioni di "fatica" da trattamento, su richiesta esplicita del paziente (quando le condizioni cliniche lo consentono). La ottimizzazione dei regimi antiretrovirali migliora la HRQoL e pertanto ottimizzare, laddove possibile la ART, riducendo il numero di compresse e la frequenza delle somministrazioni, rappresenta una strategia imprescindibile.

In tal senso La HRQoL deve essere continuamente indagata. Sarebbe auspicabile introdurre routinariamente nella pratica clinica i PROs (Patient Related Outcomes), che rappresentano la descrizione dello stato di salute proveniente dal paziente stesso, senza alcuna interpretazione da parte di clinici o del personale sanitario, e che gli permettono di ripensare alle proprie esperienze e di valutarle in modo più oggettivo.

All'uopo in clinica vengono utilizzati molti questionari. Tra gli strumenti generici, i più completi, che rispondono a specifici requisiti come l'essere compilati direttamente dal paziente, in un intervallo di tempo inferiore ai 10 minuti o con meno di 40 voci, al fine di ottenere dati scientificamente validi, sono:

- Il questionario COOP/WONCA è basato su 9 domande su benessere fisico, attività sociali, emozioni, modifiche dello stato di salute, attività quotidiane e salute generale;
- L'EQ-5D, ampiamente utilizzato nella ricerca sull'infezione da HIV, e fortemente raccomandato, ma sconsigliato in soggetti con infezione da HIV asintomatica, si raccomanda il suo utilizzo insieme ad un questionario HIV-specifico, il MOS-HIV, per ottenere dati sulla qualità di vita specifici per PLWH;
- Health Utilities Index (HUI), disponibile in due versioni, costituite da 15 o 16 voci riguardanti la valutazione di visione, deambulazione, manualità, emotività, cognizione, udito, linguaggio e dolore;
- Il McGill Quality of Life Questionnaire consiste di 16 domande su supporto, benessere esistenziale, sintomi fisici e psicologici, include la dimensione esistenziale, ma mancano informazioni su sensibilità e attendibilità;

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

- Insieme a SF-20, SF-36 e Medical Outcomes Study (MOS), l'SF-12 è uno strumento di misurazione generica, basato su domande su funzionalità fisica, limitazioni della funzionalità fisica, limitazioni della funzionalità mentale, dolore fisico, salute generale, vitalità, funzionamento sociale, salute mentale;
- Il WHOQOL-BREF è costituito da 26 domande su salute fisica, salute mentale, relazioni sociali e ambiente, viene solitamente completato in meno di 5 minuti. Sono ampiamente riportate buone proprietà psicometriche e buone correlazioni con la severità di malattia e lo status immunologico.
- Per quanto concerne le misure di valutazione della HRQoL specifiche per l'infezione da HIV, gli strumenti più discussi e validati sono:
 - L'ACTG SF-21: 21 voci su funzionalità fisica, energia/fatica, funzionamento sociale, capacità cognitive, dolore, percezione dello stato di salute e benessere psicologico;
 - L'HIV-QL31 è uno strumento di 31 voci comprendenti attività sessuale, dolore, aspetti psicologici, relazioni sociali, limitazioni causate da HIV, sintomatologia e impatto del trattamento farmacologico;
 - Il MOS-HIV è lo strumento HIV-specifico più utilizzato. Contiene 35 domande che indagano funzionalità fisica, dolore, funzionalità sociale, limitazioni della funzionalità correlate alla presenza della patologia, benessere psicologico, energia/fatica, funzionalità cognitiva, preoccupazione per il proprio stato di salute, modificazioni dello stato di salute, salute generale e qualità di vita complessiva;
 - L'MQOL-HIV è costituito da 40 voci che analizzano aspetti appartenenti a 10 ambiti: salute fisica, funzionalità fisica, salute mentale, funzionalità sociale, funzionalità cognitiva, supporto sociale, status economico, attività sessuale, intimità di coppia e accesso all'assistenza sanitaria;
 - Il PROQOL-HIV contiene 43 domande su 8 ambiti: salute fisica e sintomatologia, impatto della terapia, preoccupazione emotiva, preoccupazione circa il proprio stato di salute, modificazioni corporee, relazioni intime, relazioni sociali e stigma;
 - L'HIV-SQUAD contiene 24 voci che valutano la HRQoL, un elenco di sintomi e una scala visuo-analogica per misurare l'aderenza. La coerenza interna relativamente alla componente fisica è risultata accettabile, mentre risultano evidenze contrarie per la componente psicologica.
 - Il WHOQOL-HIV BREF è formato da 31 voci che coprono funzionalità fisica e psicologica, livello di autonomia, relazioni sociali, ambiente e spiritualità.

COSTI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

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

Come principio generale nella scelta della terapia nel paziente naive, *a parità di criterio di validità clinica, in assenza di controindicazioni, è fortemente raccomandato privilegiare i regimi a minor costo.*

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

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL PAZIENTE CON MALATTIA DA HIV/AIDS

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

FARMACI EQUIVALENTI IN HIV/AIDS

Premessa

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

Entrata in commercio dei farmaci equivalenti

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

Raccomandazioni d'impiego

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

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

10 Fase D – Riacutizzazione e Ospedalizzazione

Il ricovero è riservato ai pazienti con patologie acute, opportunistiche e non, e/o tumori in atto.

11 Fase E – Assistenza Territoriale in regime residenziale e domiciliare

Al fine di migliorare la qualità della vita delle persone affette da infezione HIV in una fase post acuta è possibile l'attuazione di una forma di assistenza sanitaria e sociale erogata al domicilio del paziente in modo continuo ed integrato, al fine di fornire cure appropriate da parte del medico di famiglia e di altri operatori (medici, psicologi, infermieri, assistenti sociali, fisioterapisti) dei servizi ospedalieri, territoriali e delle associazioni di volontariato secondo le necessità rilevate".

L'intervento domiciliare oltre che erogare le cure sanitarie si concretizza nel:

- supporto formativo: fornire un supporto formativo e di educazione sanitaria al soggetto e alla sua famiglia
- umane: favorire il mantenimento delle relazioni umane
- aderenza: facilitare l'aderenza alle terapie antiretrovirali

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

Con la Delibera di Giunta n.01 del 12-01-2022 la regione Campania ha approvato il “Percorso attuativo dell’assistenza domiciliare per pazienti affetti da HIV/AIDS”, definendo un nuovo modello organizzativo di assistenza territoriale per le persone con infezione da HIV, che vede agire in modo complementare l’assistenza domiciliare dedicata all’HIV/AIDS, l’ADI generica e/o altre tipologie di assistenza, anche di tipo residenziale, alternative alla ospedalizzazione previste dalla normativa regionale, secondo un approccio multidisciplinare, che garantisca alla persona la necessaria continuità assistenziale.

Per la piena applicazione della suddetta delibera, di seguito vengono riportati i compiti della Regione, delle AA.OO, AA.OO.UU. e AA.SS.LL.:

Compiti della Regione

- Programmazione dei percorsi formativi presso ciascuna ASL rivolti agli operatori sanitari individuati per le cure domiciliari di I e II livello coinvolti nell’Équipe Distrettuale ADI per la gestione di questa tipologia di pazienti.
- predisporre un sistema di monitoraggio

Compiti delle AA.OO. e AA. OO. UU.

Alla Direzione Sanitaria spetta:

- La costituzione e l’attivazione dell’Équipe Multidisciplinare Ospedaliera per le cure domiciliari di III livello e le cure palliative e terminali
- la verifica e follow-up dei PAI attuati per l’assistenza domiciliare in collaborazione con l’A.S.L. di residenza dell’assistito,
- la rendicontazione periodica alla ASL delle prestazioni rese nell’ambito del PAI dall’Équipe Multidisciplinare Ospedaliera, ai fini della corresponsione degli oneri dovuti
- il coordinamento di tutte le strutture coinvolte nell’assistenza al paziente HIV,
- la collaborazione alla formazione degli operatori dell’Équipe Distrettuale dell’ADI impegnati nell’assistenza a persone con infezione da HIV
- l’adozione delle indicazioni del presente documento per l’assistenza domiciliare, nell’ambito dei rispettivi PDTA Aziendali recepiti dalla Regione.

Impegni delle Aziende Sanitarie Locali

Alla Direzione Sanitaria Aziendale in accordo con il Distretto di competenza spetta:

- La individuazione/constituzione e l’attivazione dell’Équipe Distrettuale dell’ADI per le cure di I e II livello,
- La verifica ed il follow-up dei PAI dei pazienti assistiti dai servizi territoriali in collaborazione con l’Azienda Ospedaliera che segue il paziente,
- L’impegno e la liquidazione delle prestazioni erogate dall’Équipe Multidisciplinare Ospedaliera secondo la rendicontazione ospedaliera
- Garantire la partecipazione alla formazione degli operatori dell’Équipe Distrettuale dell’ADI impegnati nell’assistenza a persone con infezione da HIV

12 Monitoraggio del PDTA

MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA

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

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

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

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

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

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

Il presente PDTA necessita, tuttavia, di un percorso di monitoraggio della sua applicazione per valutare eventuali incongruenze e suggerire percorsi di adeguamento agli standard, laddove vi siano carenze o criticità, coniugando efficacia terapeutica e compatibilità economiche.

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

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

- Diffusione delle informazioni e raccomandazioni contenute nelle linee guida nazionali e nel PDTA regionale a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico dei pazienti con infezione da HIV/AIDS;
- Verifica del tasso di appropriatezza nell'impiego dei regimi raccomandati per l'inizio della ART;
- Audit interni per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva, in particolare per i farmaci ad elevato costo
- Controllo della distribuzione dei farmaci ai pazienti con l'obiettivo di non superare, **di norma**, il limite prescritto di fornitura per un fabbisogno di 120 giorni per singolo ritiro; deroga a tale limite è ammessa in caso di documentazione comprovante l'impossibilità a recarsi al centro prescrittore (ad esempio periodo di lavoro all'estero, su navi, etc.).
- Controllo sulla applicazione dell'obbligatorietà di una puntuale e corretta segnalazione dei nuovi casi di sieropositività secondo i flussi indicati nelle apposite circolari.

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

1. Numero totale di pazienti trattati nel periodo di riferimento con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata.
2. Numero totale di pazienti di nuova registrazione trattati nel periodo di riferimento con possibilità di identificazione del singolo paziente e della terapia dispensata.
3. Consumo trimestrale di farmaci antiretrovirali distinto per singola specialità farmaceutica.

MONITORAGGIO REGIONALE

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

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

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

Il Referente aziendale ha il compito di verificare periodicamente tale adempimento.

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

1. Favorire terapia ART in tutti i pazienti naive

<u>Numero soggetti naive avviati ad ART</u>	<u>>90</u>
Numero totale pazienti naive	100

2. **congruenza delle prescrizioni con il PDTA nel paziente naive**

<u>Prescrizioni con combinazioni raccomandate nel PDTA nel naive</u>	<u>>90</u>
N° totale terapie nel naive	100

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

<u>Trattamento con STR in prima linea</u>	<u>>80</u>
Trattamenti totali di 1° linea	100

4. **Mantenimento in cura in follow-up ad un anno di almeno il 90% dei pazienti naive dell'anno precedente**

5. **Soppressione virale in almeno il 90% dei pazienti di cui al punto 4**

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

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

Deve essere identificato a livello di ASL o Ospedale un meccanismo organizzativo che preveda un processo di monitoraggio degli indicatori delle fasi e in particolare

- l'estrazione trimestrale delle informazioni relative agli indicatori
- il monitoraggio trimestrale degli indicatori stessi
- l'individuazione annuale delle criticità nella gestione dei pazienti
- la revisione e l'affinamento annuale del PDTA.
- Monitoraggio dell'appropriatezza
- Monitoraggio economico
- Monitoraggio delle modalità organizzative

13 Bibliografia

Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Edizione 2017. Available at: <http://www.salute.gov.it/hiv>

US Department of Health and Human Services (DHHS). **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV** Downloaded from <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections>

European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe Version 12.0 (Oct 2023). Available at: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>

Piano nazionale di interventi contro HIV e AIDS (PNAIDS) 2017-2019 - A cura di Ministero della Salute Italiano
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf