

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

ALLEGATO 3

Tabella 1.a. Valutazione infettivologica preconcezionale in donne con infezione da HIV

Tabella 1a	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
• Eseguire l'inquadramento clinico, immunologico e virologico per HIV (incluse infezioni opportunistiche e relativa profilassi/terapia; cellule T CD4+; HIV RNA e genotipizzazione per mutazioni associate a resistenza); HLA B57 01 se non disponibile. • Informare della necessità di iniziare terapia ART illustrandone rischi e benefici, qualora la paziente non fosse in terapia; informare sul rischio di cambi di terapia in gravidanza. • Eseguire TORCH (Toxo + Rosolia + Citomegalovirus). • Proporre vaccinazione contro rosolia e varicella in assenza di protezione anticorpale e consigliare norme comportamentali se mai esposta a Toxoplasma e Citomegalovirus • Proporre vaccinazioni raccomandate per soggetti HIV+ se non controindicate in epoca peri-concezionale/gravidanza.	[AII]

Tabella 1.b. Valutazione preconcezionale ginecologica di donne con infezione HIV

Tabella 1b	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Discutere aspetti legati alla riproduzione e alla modalità di concepimento. • Valutare l'eventuale necessità di procreazione medica assistita (PMA). • Identificare e correggere eventuali trattamenti controindicati e i fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della gravidanza. • Informare e proporre interventi su uso di alcol, fumo, sostanze d'abuso. • Prescrivere integratori alimentari (es. acido folico). • Valutare e trattare altre patologie ginecologiche. • Eseguire PAP test e colposcopia ed eventuale ricerca e genotipizzazione HPV.	[AII] [AI]

Tabella 2. Monitoraggio di HIV RNA in gravidanza

CONDIZIONE MONITORAGGIO	RACCOMANDAZIONE	(FORZA/EVIDENZA)
Se è già in terapia e con viremia < 50 copie/mL	• Ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto.	[AII]
Se è già in terapia con viremia > 50 copie/mL, o in cambio terapia	• Mensilmente fino a viremia non rilevabile. • Due-quattro settimane dopo il cambio. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane.	[AII]
Se con inizio della terapia in gravidanza	• Due-quattro settimane dopo l'inizio della terapia. • Mensilmente fino a viremia < 50 copie/mL. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto	[AII]

Tabella 3 - Monitoraggio ostetrico durante il secondo/terzo trimestre

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
• Eseguire esame ecografico di II livello a 20 settimane oltre alla comune routine ecografica.	[AI]
• Identificare secondo gli score in uso e laddove possibile correggere eventuali fattori di rischio per parto prematuro, incluse infezioni del tratto genitale (eseguire tamponi vaginali ad ogni trimestre). Valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, con eventuale ripetizione secondo indicazione clinica.	[AI]
• Discutere con la donna/coppia la modalità del parto, indicando la via vaginale come preferibile se condizioni ostetriche e virologiche permettenti (vedi oltre sezione parto).	[AII]
• Discutere con la donna/coppia la possibilità di parto vaginale anche dopo un pregresso taglio cesareo.	[AII]

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza:	
• Iniziare immediatamente, anche nel primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione.	[AI]
• La scelta del regime dovrà tenere conto di presupposti di sicurezza, aderenza/convenienza, patologie concomitanti, interazioni e farmacocinetica, passaggio transplacentare, potenziali resistenze, livello di carica virale e tempo disponibile per la realizzazione di una soppressione virale completa.	[AII]
• In caso di presentazione in fase avanzata di gravidanza valutare regimi di combinazione ad elevata potenza.	[AIII]
Donne già in trattamento al concepimento:	
• Rivalutazione tempestiva del trattamento. Un regime in corso completamente soppressivo (carica virale non rilevabile) e basato su farmaci con sufficienti informazioni sul rischio complessivo di malformazioni (non superiore a due volte quello della popolazione generale secondo i dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry) deve essere continuato.	[AII]
• In ogni caso, l'epoca dell'eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà essere congrua con l'epoca di sensibilità ad alterazioni congenite generali e specifiche.	[AIII]
• Per i farmaci con insufficienti informazioni sul rischio malformativo, il rapporto rischio-beneficio di una modifica del trattamento entro il primo trimestre non è valutabile.	[BIII]
• Le donne in trattamento con nevirapina, buona tolleranza terapeutica e carica virale non rilevabile possono (indipendentemente dal livello di T CD4+) proseguire il regime in corso monitorandone l'eventuale tossicità.	[AII]
• Per le donne in mono- o duplice terapia con inibitori della proteasi o con altri regimi è raccomandato riportare ad un regime a 3 farmaci.	[AIII]

Tabella 5 - Modalità di parto

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Donne in terapia antiretrovirale: Modalità del parto: - Parto vaginale se HIV-RNA non rilevabile (<50 copie/ml) e cellule T CD4+ >200 cell/μL da almeno 4 settimane e se le condizioni ostetriche lo consentono. Evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale (posizionamento di elettrodo sulla testa fetale). La rottura artificiale delle membrane (e la durata di rottura) non aumenta il rischio di trasmissione Non controindicazione al parto vaginale in caso di coinfezione HIV/HCV. Aspetti terapeutici: - HIV-RNA stabilmente non rilevabile l'aggiunta di zidovudina ev intrapartum non è raccomandata. - HIV-RNA rilevabile, raccomandata zidovudina in infusione ev proseguendo i restanti farmaci ante partum secondo gli orari previsti. L'aggiunta di nevirapina in singola dose al parto per potenziare un regime di combinazione non appare raccomandabile per assenza di significativo beneficio aggiuntivo.	[AI] [AIII] [AIII] [AI] [AI]
Donne non in cART, con diagnosi di HIV al parto o con HIV-RNA > 50 copie/mL: Modalità del parto: - Taglio cesareo Aspetti terapeutici: - Donne con HIV già noto o appena identificato che si presentano in prossimità del parto ma non in travaglio: effettuare terapia altamente efficace (selezionare per rapidità di abbattimento virale, potenza/barriera genetica ed utilizzare adeguate "residui terapeutici" a causa del profilo farmacocinetico delle molecole per regimi/farmaci a dimostrato rischio di resistenza), considerando uso di raltegravir. Consulenza del neonatologo per definizione profilassi neonatale. - Donne che si presentano in travaglio che risultano positive al test rapido HIV o donne HIV+ che non abbiano eseguito terapia in gravidanza: eseguire taglio cesareo urgente ed effettuare cART. In entrambi i casi raccomandata zidovudina in infusione ev. Concordare la consulenza neonatologica per la definizione della profilassi neonatale.	[BI] [AI] [AIII] [AI] [AI]

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

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
PROM ≥ 37sett. - Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale > 50 copie/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente. PROM 34-37 sett. - Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale >50 copie/m: esecuzione di taglio cesareo urgente. PROM <34 sett. - Induzione della maturità polmonare; valutazione del timing del taglio cesareo. NB: Consigliata profilassi antibiotica, in caso di rottura prematura delle membrane < 37 settimane	[AIII]

Tabella 7 - Valutazione postpartum

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

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

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

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

Tabella 9. Segni e sintomi suggestivi di infezione da HIV in età pediatrica

PARAMETRO	NEONATO	BAMBINO
EPIDEMIOLOGICO	- Figlio di genitore con infezione da HIV - Paziente proveniente da aree endemiche anche se rischio materno ignoto	- Figlio di genitore con infezione da HIV - Paziente proveniente da aree endemiche - Paziente con Tubercolosi attiva
CLINICO	- Sepsi neonatali non responsive al trattamento in atto - Infezioni batteriche gravi (es. meningite, osteomielite) - Infezioni gravi da patogeni anomali / opportunisti: Pneumocistis, Aspergillus, Serratia, Pseudomonas - Infezione disseminata da CMV (anche non congenito) - Encefalite da herpesvirus - Linfadenopatie diffuse	- Infezioni batteriche gravi (es. meningite, osteomielite) - Infezioni ad andamento anomalo o ricorrente: ◦ 2 o più infezioni sistemiche/anno ◦ 3 o più infezioni respiratorie o infezioni batteriche gravi documentate / anno ◦ localizzazioni anomale di infezioni gravi (ascesso cerebrale, epatico) ◦ patogeni anomali / opportunisti: <i>Aspergillus</i>, <i>Serratia</i>, <i>Pseudomonas</i> ◦ quadro clinico più grave in relazione al patogeno responsabile ◦ interessamento multiorgano - Infezioni da Mycobatteri atipici o Mycobatteriosi disseminate - Diarrea cronica ed gravi infezioni intestinali da <i>Cryptosporidium</i>, <i>Campylobacter</i>, Salmonelle - Infezioni del tratto esofageo da candida (spesso disfagia) - Otitis suppurative ricorrenti e gravi > 2 mesi - Linfadenomegalia generalizzata e/o epato-splenomegalia senza altra causa - Parotidite recidivante o cronica - Precedenti ricoveri ospedalieri e sintomi aspecifici persistenti - Scarso accrescimento e/o malnutrizione senza altra causa nota
LABORATORISTICO	- Leucopenia, Linfopenia persistente - Anemia persistente (spesso Coombs positiva) - Ipergammaglobulinemia - Ipertransaminasemia - VES aumentata Dopo aver escluso le principali cause	- Leucopenia, Linfopenia persistente - Anemia persistente (spesso Coombs positiva) - Ipergammaglobulinemia - Ipertransaminasemia - VES aumentata Dopo aver escluso le principali cause

Tabella 10. Indicazioni alla terapia ARV in età pediatrica

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

Tabella 11. Gestione a lungo termine del paziente con infezione da HIV /AIDS

PARAMETRI	ALLA DIAGNOSI	AD INIZIO O CAMBIO ARV	FOLLOW UP	NOTE
Esame obiettivo, peso, altezza, percentili, pressione arteriosa	+	+	2 mesi	
Emocromo con formula, biochimica completa con AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma GT, LDH, colinesterasi, calcio, fosfato, glucosio, azotemia, creatinina, esame urine, coagulazione, PCR	+	+	2 mesi	Da ripetere in caso di complicanze, fallimento terapia, introduzione di nuovi farmaci
Valutazione viro-immunologica ed infettivologica				
Conferma positività per anti HIV (Western o immunoblotting)	+			
HIV RNA plasmatico	+	+	2 - 3 mesi	2 mesi nel primo anno ARV 3 mesi nel paziente stabile
CD4 e CD8 (% e valore assoluto)	+	+	2 - 3 mesi	2 mesi nel primo anno ARV 3 mesi nel paziente stabile
Test di resistenza genotipico con determinazione del sottotipo di HIV	+	+		In caso di fallimento ARV
HLA B5701	+			
Sierologia per Toxoplasma, CMV	+			
TPHA e RPR/VDRL	+			Nell' adolescente sessualmente attivo
Anti HAV	+			
Marcatori per HBV (HBV DNA se HBcAb+)	+			
Anti HCV e test di conferma (HCV RNA e genotipo se anti HCV+)	+			
Screening TB (Mantoux/QTF)	+			

Valutazione metabolica				
Valutazione lipodistrofia	+		1 anno	
Misurazione circonferenza addome, plicometria		+	1 anno	
OGTT ed HOMA index				Alla pubertà, durante l'età adolescenziale o in base ai risultati
Calcemia, 25 OH Vitamina D, PTH	+		1 anno	
Bone Ultrasound Assay (BUA)	+		1 anno	
DEXA della colonna lombare e del collo del femore	+			Da ripetere in base al follow up con BUA
Valutazione cardio-vascolare				
ECG ed ecocardio	+		1 anno	
Valutazione delle condizioni sociali e psicologiche: supporto psicologico se necessario	+		1 anno	Controlli più ravvicinati in adolescenti ed in corso di disclosure

Tabella 12: Vaccinazioni raccomandate in bambini con infezione da HIV

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

Tabella 13. Rischio di acquisizione dell'infezione da HIV dopo puntura accidentale o abuso sessuale

Dopo puntura accidentale	
Rischio Alto	Rischio Basso
Fonte nota per HIV	Sangue non visibile nell'ago o nella siringa
Alta prevalenza di persone HIV+ tra coloro che fanno uso di droghe per via iniettiva	Bassa prevalenza di persone Hiv+ tra coloro che fanno uso di droghe per via iniettiva
Ago di calibro grosso con sangue visibile nell'ago o nella siringa	Esposizione dell'ago a condizioni ambientali come freddo caldo congelamento
Dopo abuso sessuale	
Rischio alto	Rischio basso
Presenza di altre malattie sessualmente trasmesse	Uso del profilattico
Infezione da HIV nota	Circoncisione
Trauma della mucosa o sanguinamento	
Rapporto anale ricettivo	