

PROTOCOLLI TERAPEUTICI
per la gestione materno-infantile dell'infezione da
HIV

Sommario

1. RAZIONALE DEL DOCUMENTO	3
2. TRATTAMENTI FARMACOLOGICI	3
3. PERCORSO PRESCRITTIVO.....	15
4. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE	15
5. INDICATORI DI MONITORAGGIO	16
6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	17

1. RAZIONALE DEL DOCUMENTO

Il presente documento nasce con l'obiettivo di fornire indicazioni, in ambito materno-infantile, sulla gestione ed ottimizzazione dei trattamenti di natura farmaceutica per l'infezione da HIV, ad integrazione del documento "AGGIORNAMENTO DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER LA GESTIONE MATERNO-INFANTILE DELL'INFEZIONE DA HIV". Esso rappresenta uno strumento, redatto in base alle più recenti evidenze scientifiche, per facilitare il rispetto e la verifica dell'appropriatezza prescrittiva.

In particolare, verranno approfonditi gli schemi terapeutici indicati per la prevenzione della trasmissione materno-infantile del virus HIV ed il trattamento di pazienti pediatriche affetti da HIV, nonché i regimi indicati per la profilassi post-esposizione.

2. TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

La scelta della terapia antiretrovirale deve assicurare, in primo luogo, un bilancio favorevole tra efficacia e tossicità, nel breve, medio e, soprattutto nel bambino, nel lungo termine. L'obiettivo imprescindibile del successo viro-immunologico deve essere perseguito mediante la contestualizzazione del percorso del singolo paziente.

In merito ai protocolli terapeutici, indicati per il trattamento di donne in gravidanza affette da HIV, fare riferimento al documento "PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL PAZIENTE CON MALATTIA DA HIV/AIDS- Aggiornamento 2024" approvato con DD n. 863 del 30.09.2024.

Nelle donne, durante la fase intrapartum, è prevista la somministrazione endovenosa di zidovudina nei casi descritti in Tabella 3.

In relazione ai neonati esposti in utero ad HIV, essi devono ricevere una profilassi antiretrovirale postpartum. La zidovudina rappresenta il farmaco antiretrovirale di scelta per tutti i neonati figli di madre HIV-positiva. Un regime di profilassi a più farmaci antiretrovirali è invece raccomandato in caso di alto rischio di trasmissione verticale dell'infezione, quale madre HIV-positiva che non ha ricevuto profilassi retrovirale ante- o intrapartum, o in caso di somministrazione della sola profilassi intrapartum, o in caso di mancata soppressione virale materna al momento del parto. In questi casi è indicata la terapia a tre farmaci (zidovudina + nevirapina + lamivudina).

Nel bambino infetto da HIV, l'inizio della terapia antiretrovirale (ARV) è raccomandato al momento della diagnosi di infezione da HIV poiché nel paziente pediatrico la progressione dell'infezione è più rapida e i parametri di laboratorio sono meno predittivi del rischio di progressione, particolarmente nel lattante.

La terapia ARV in pediatria va sempre intrapresa utilizzando regimi farmacologici contenenti almeno tre farmaci di due classi diverse e deve essere sempre preceduta dall'esecuzione di un test che valuti le resistenze a livello genotipico.

Le linee guida internazionali per la gestione del bambino con infezione da HIV considerano di prima scelta i regimi contenenti 2 inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) (*backbone*) ed in aggiunta un terzo farmaco, che può essere o un inibitore delle proteasi (IP) in associazione ad un booster, un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) o un inibitore dell'integrasi (INSTI). La scelta del regime più appropriato è in parte dipendente dall'età del paziente.

Le linee guida internazionali favoriscono per il *backbone* Zidovudina o Abacavir più Lamivudina o Emtricitabina.

Tra i farmaci da associare al *backbone*, nevirapina (NNRTI) risulta il farmaco di prima scelta nel neonato.

Gli IP garantiscono invece un'ottima soppressione della replicazione virale, con minor rischio di sviluppare resistenze e la possibilità di preservare regimi basati su NNRTI per future opzioni terapeutiche. In ambito

pediatrico, l'associazione lopinavir/ritonavir (LPV/r) è la più studiata e ha dimostrato una persistente efficacia con bassa tossicità sia nel paziente naïve che in quello con pregressa esposizione ad antiretrovirali. Gli IP alternativi per i pazienti di età > 6 anni sono atazanavir/r e darunavir/r per i pazienti di età > 3 anni. Ciononostante, la terapia con IP comporta non di rado lo sviluppo di dislipidemia, lipodistrofia, insulino-resistenza ed alterazioni del metabolismo epatico di altri farmaci.

Tra gli inibitori dell'integrasi, sia il raltegravir che il dolutegravir, sono considerati come farmaci di prima scelta, in associazione ad un *backbone*, da tutte le linee guida specifiche.

I fixed dose combinations therapy sono regimi semplificati di terapia che contengono tutti i principi attivi di un regime antiretrovirale (*backbone* + terzo farmaco) in una sola compressa.

La "Dual therapy" come prima linea non è generalmente raccomandata al di fuori di studi clinici. L'eventuale decisione di passare alla "Dual therapy" in un paziente pediatrico va presa solo in casi del tutto eccezionali e va valutata caso per caso in relazione al profilo di resistenze e previa discussione con un team multidisciplinare.

Infine il clinico procederà, per i pazienti pediatrici che vanno incontro a fallimento virologico o per i quali è necessario effettuare uno switch di terapia, alla valutazione di ogni singolo caso per impostare la terapia più idonea per il paziente stesso.

In merito alla profilassi post-esposizione nel paziente pediatrico, a seguito di puntura accidentale o con sospetto abuso sessuale, l'eventuale decisione di effettuare la profilassi post-esposizione per HIV deve essere stabilita da un infettivologo pediatrico.

La profilassi post-esposizione prevede la somministrazione off-label per 28 giorni di un regime di terapia a tre farmaci. La scelta dei farmaci antiretrovirali da utilizzare dipende dall'età ma generalmente il regime prevede l'associazione di 2 NRTI (emtricitabina/tenofovir disoproxil, oppure lamivudina/zidovudina) + 1 INSTI (dolutegravir, raltegravir) oppure 1 IP con booster (lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir).

Tabella 1. Principi attivi antiretrovirali distinti in classi sulla base del meccanismo d'azione contro l'HIV.

Classi	Principi attivi
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)	doravirina (DOR), efavirenz (EFV), etravirina (ETR), nevirapina (NVP), rilpivirina (RPV)
Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTI)	abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), tenofovir alafenamide (TAF), tenofovir disoproxil (TDF), lamivudina (3TC), zidovudina (AZT)
Inibitori dell'integrasi (INSTI)	<u>I generazione:</u> raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG) <u>II generazione:</u> dolutegravir (DTG), cabotegravir (CAB), bictegravir (BIC)
Inibitori della proteasi (IP)	atazanavir (ATZ), darunavir (DRV), lopinavir Potenziatori farmacocinetici di IP: ritonavir/ cobicistat
Altri Antivirali	enfuvirtide (T-20), fostemsavir (FVT), maraviroc (MCV), lenacapavir

Tabella 2. Principi attivi, indicazioni terapeutiche, forme farmaceutiche e dosaggi rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale nella donna inpartum e nel paziente pediatrico.

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA SSN	FORMA FARMACEUTICA E DOSAGGIO
NNRTI		
doravirina	Indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (Human Immunodeficiency Virus type 1, HIV-1) senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTI).	100 mg compressa rivestita con film*
etravirina	Indicato in associazione a un inibitore della proteasi potenziato e ad altri antiretrovirali, è indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (HIV1), in pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali e in pazienti pediatrici dai 6 anni di età precedentemente trattati con antiretrovirali.	200 mg compressa*
nevirapina	Indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV-1 negli adulti, adolescenti e bambini di ogni età. La maggiore parte dell'esperienza con Nevirapina è in associazione con gli inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTIs). La scelta di una terapia successiva alla Nevirapina si deve basare sull'esperienza clinica e sui test di resistenza.	-200 mg compressa (≥ 3 anni di età) *; -400 mg compressa a rilascio prolungato (≥ 3 anni di età) *; -50 mg/5mL sospensione orale*
rilpivirina	In associazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1), in pazienti pediatrici a partire da 12 anni di età mai sottoposti a terapia antiretrovirale con una carica virale ≤ 100.000 HIV-1 RNA copie/ml. Il test di resistenza genotipica deve guidare l'uso di rilpivirina.	25 mg compressa rivestita con film*
efavirenz	Indicato in associazione nel trattamento antivirale di adulti, adolescenti e bambini dell'età di almeno tre anni infetti dal virus-1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1). Efavirenz non è stato sufficientemente studiato nei pazienti con AIDS avanzato, cioè nei pazienti con conta dei CD4 inferiore a 50 cellule/mm3 o in cui il trattamento con inibitori della proteasi si sia	600 mg compresse rivestite con film (≥ 40 kg)

	concluso senza successo. Sebbene non siano stati riportati casi di resistenza crociata di efavirenz con PI, i dati attualmente disponibili non sono sufficienti per valutare l'efficacia di terapie d'associazione basate sull'uso di PI, usate dopo l'insuccesso di una terapia con efavirenz.	
NRTI		
abacavir	Terapia di associazione antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (≥ 3mesi) .	-300 mg compressa rivestita con film*; -20 mg/ml soluzione orale
abacavir/ lamivudina	Indicato nella terapia di combinazione antiretrovirale per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini che pesano almeno 25 kg con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (Human Immunodeficiency Virus, HIV).	600 mg/300 mg compressa rivestita con film
emtricitabina	Indicato, in combinazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti e bambini di età pari o superiore a 4 mesi infetti da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1).	-200 mg capsula rigida (≥ 33 kg) *; -10 mg/mL soluzione orale
emtricitabina/ tenofovir alafenamide	Indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg) con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1).	-200 mg/10 mg compressa rivestita con film *; -200 mg/25 mg compressa rivestita con film*
lamivudina	Indicato come componente delle terapie di associazione antiretrovirale nel trattamento di adulti e bambini con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).	-150 mg compressa rivestita con film*; -300 mg compressa rivestita con film*; -10 mg/ml soluzione orale*
lamivudina/zidovudina	Indicato nella terapia di associazione antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).	-150 mg/300 mg compresse rivestite con film
tenofovir disoproxil	Indicato in adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni , infetti da HIV-1, resistenti agli NRTI o nei quali i medicinali di prima linea esercitino effetti tossici.	245 mg compressa rivestita con film *
	Indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 6 anni e di età superiore a 6 anni, per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata, infetti da HIV-1, resistenti agli NRTI o nei quali i medicinali di prima linea esercitino effetti tossici.	33 mg/g granulato
	HIV in età pediatrica nei pazienti plurifalliti (dopo	

	stadio Turner III) (L. 648/96).	
zidovudina	Indicata nella terapia antiretrovirale di associazione per il trattamento di adulti e bambini con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).	-100 mg/10 ml soluzione orale*;
	Profilassi primaria dell'infezione da HIV nei neonati.	-10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione*;
	Indicata per l'uso in donne HIV-positive in gravidanza (oltre le 14 settimane di gestazione) per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV.	-100 mg capsula rigida; -250 mg capsula rigida
INSTI		
dolutegravir	Indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 6 anni e di peso corporeo di almeno 14 kg.	50 mg compressa rivestita con film*
	Indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) negli adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 4 settimane e di peso corporeo di almeno 3 kg.	5 mg compressa dispersibile*
raltegravir	Indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).	-400 mg compressa rivestita con film (≥25 kg) *; - 600 mg compressa rivestita con film (≥40 kg) *; - 25 mg compresse masticabili (≥ 11 kg); - 100 mg compresse masticabili (≥ 11 kg); - 100 mg granulato per sospensione orale (età ≥ 28 giorni e peso ≥ 3 kg e <20kg) *
IP		
atazanavir	In associazione con una bassa dose di ritonavir, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e di pazienti pediatrici di età pari o superiore a sei anni in associazione con altri antiretrovirali.	- 200 mg capsule rigide (≥ 15 kg) * - 300 mg capsule rigide (≥ 35 kg) *
	Utilizzo di atazanavir non potenziato (unboosted) in associazione ad analoghi nucleosidici, nei pazienti con HIV in trattamento e con carica virale soppressa, che non riescono a tollerare la dose	

	booster di ritonavir (L. 648/96).	
atazanavir/cobicistat	Indicato in associazione ad altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di soggetti adulti ed adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 35 kg) infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate a resistenza ad atazanavir.	300 mg/150 mg compressa rivestita con film*
darunavir	Co-somministrato con una bassa dose di ritonavir è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento di pazienti adulti e pazienti pediatrici di età di almeno 3 anni e un peso corporeo almeno di 15 kg, affetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).	-100 mg/ml sospensione orale (≥ 15 kg) *; -600 mg compresse rivestite con film (≥ 15 kg) *; -800 mg compresse rivestite con film (≥ 40 kg) *
	Utilizzo in monoterapia in pazienti ben selezionati senza storia di fallimento virologico, rispondenti stabilmente la terapia antiretrovirale con viremia non rilevabile (< 50 copie/ml) da almeno 12 mesi, con un buon recupero immunologico e senza mutazioni di resistenza agli Inibitori della Proteasi determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale. (L.648/96)	
ritonavir	Indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1) (adulti e bambini di età pari o superiore a 2 anni).	-100 mg polvere per sospensione orale*; -100 mg compressa rivestita con film*
lopinavir/ritonavir	Indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini a partire dai 14 giorni di età con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).	-(80 mg + 20 mg) / mL soluzione orale*; -200 mg/50 mg compresse rivestite con film*; -100 mg/25 mg compresse rivestite con film*
	Utilizzo in monoterapia in pazienti ben selezionati senza storia di fallimento virologico, rispondenti stabilmente alla terapia antiretrovirale con viremia non rilevabile (< 50 copie/ml) da almeno 12 mesi, con un buon recupero immunologico e senza mutazioni di resistenza agli Inibitori della Proteasi determinata prima dell'inizio del trattamento antiretrovirale. (L.648/96)	

ALTRI ANTIVIRALI		
enfuvirtide	Indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di pazienti con infezione da HIV-1 che sono stati trattati e non hanno risposto positivamente a regimi contenenti almeno un prodotto medicinale appartenente a ciascuna delle seguenti classi di antiretrovirali: inibitori della proteasi, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, oppure che sono intolleranti alle terapie antiretrovirali precedenti. Non è raccomandato l'uso nei bambini al di sotto dei 6 anni di età poiché sono disponibili dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia.	90 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
fostemsavir	Trattamento, in associazione ad altri antiretrovirali, di pazienti adolescenti con infezione HIV e virus multi-resistente (MDR), in fallimento virologico (> 14 anni e < 18 anni e peso > 40 kg) (L.648/96)	600 mg compressa a rilascio prolungato*
maraviroc	In associazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età in poi e che pesano almeno 10 kg , già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 con tropismo per il recettore C-C per le chemochine di tipo 5 (CCR5).	-150 mg compressa rivestita con film*; -300 mg compressa rivestita con film*; - 20 mg/mL soluzione orale
REGIMI COMBINATI		
dolutegravir/lamivudina	Indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni , con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.	50 mg/300 mg compressa rivestita con film*
dolutegravir/abacavir/ lamivudina	Indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini con peso corporeo di almeno 25 kg e con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1).	50mg/600mg/300 mg compressa rivestita con film*
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide	Indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV 1) in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir.	-30 mg/120 mg/15 mg compressa rivestita con film; -50 mg/200 mg/25 mg compressa rivestita con film*
emtricitabina/ rilpivirina/tenofovir alafenamide	Indicato per il trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg) con infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) senza alcuna mutazione nota associata a resistenza alla	200 mg/25 mg/25 mg compressa rivestita con film*

	classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), a tenofovir o a emtricitabina e con una carica virale ≤ 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA.	
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide	Indicato per il trattamento dell'infezione del virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) senza alcuna mutazione nota associata con la resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir in pazienti adulti e <i>pediatrici di età pari o superiore a 2 anni, con peso corporeo di almeno 14 kg.</i>	150 mg/150 mg/200 mg/10 mg compressa rivestita con film*
doravirina/ lamivudina/ tenofovir disoproxil	Indicato per il trattamento di adolescenti <i>di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg</i> con infezione da HIV-1 senza evidenza di resistenza, pregressa o attuale, alla classe degli NNRTI, lamivudina o tenofovir e che hanno manifestato tossicità che preclude l'uso di altri regimi che non contengono tenofovir disoproxil.	100 mg/300 mg/245 mg compressa rivestita con film*
darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide	Indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti <i>(di età pari o superiore a dodici anni e con peso corporeo di almeno 40 kg).</i> L'analisi del genotipo deve guidare l'utilizzo.	800 mg/150 mg/200 mg/10 mg compressa rivestita con film*

*Medicinali presenti in Anagrafica Beni- Farmaci ed Emoderivati So.Re.Sa al 10.02.2025.

Tabella 3. Protocollo terapeutico nella donna con HIV intrapartum

Regime nella donna gravida con HIV intrapartum		
Principio attivo	Posologia	Note
Zidovudina	Somministrazione per via endovenosa alla dose di 2 mg/kg di peso corporeo per un'ora, seguita da una infusione endovenosa continua alla dose di 1 mg/kg/ora sino al clampaggio del cordone ombelicale. Nel caso si preveda un parto cesareo, l'infusione deve essere iniziata 3* ore prima dell'intervento. In caso di urgenza ostetrica garantire la dose di carico di 2 mg/kg di peso corporeo per un'ora.	Indicata in pazienti con: - no Terapia antiretrovirale (TARV) o TARV tardiva; - Scarsa compliance alla TARV; - Resistenza virale; - HIV RNA rilevabile (>50 copie/ml); - Stato HIV sconosciuto in gravida a termine in travaglio con TEST HIV positivo. Per le indicazioni suddette non è previsto attualmente il travaglio attivo. * Uso off-label ai sensi della L.94/98.

Tabella 4. Protocollo terapeutico nel neonato HIV- esposto

Profilassi primaria dell'infezione da HIV nei neonati esposti	
Principio attivo	Posologia
Zidovudina	Per os. <u>Età gestazionale ≥35 settimane:</u> 8 mg/kg/die suddiviso in più somministrazioni ad intervalli regolari fino a sei settimane d'età. <u>Età gestazionale ≥30 e <35 settimane*:</u> 2 mg/kg ogni 12 ore dalla nascita fino a due settimane d'età poi 3 mg/kg ogni 12 ore da 2 settimane a ≤ 6 settimane d'età. <u>Età gestazionale <30 settimane*:</u> 2 mg/kg ogni 12 ore dalla nascita fino a 4 settimane d'età poi 3 mg/kg ogni 12 ore da 4 settimane a ≤ 6 settimane d'età.
	Ai neonati non in grado di ricevere il trattamento per via orale deve essere somministrata per infusione endovenosa. <u>Età gestazionale ≥35 settimane:</u> 6 mg/kg/die suddiviso in più somministrazioni ad intervalli regolari fino a sei settimane d'età. <u>Età gestazionale ≥30 e <35 settimane*:</u> 1,5 mg/kg ogni 12 ore dalla nascita fino a due settimane d'età poi 2,3 mg/kg ogni 12 ore da 2 settimane a ≤ 6 settimane d'età. <u>Età gestazionale <30 settimane*:</u> 1,5 mg/kg ogni 12 ore dalla nascita fino a 4 settimane d'età poi 2,3 mg/kg ogni 12 ore da 4 settimane a ≤ 6 settimane d'età.
Principi attivi da usare in associazione	
Nevirapina*	Per os. La durata della terapia (minimo 2 settimane) è da valutare in base al rischio clinico. <u>Età gestazionale ≥37 settimane:</u> 6 mg/kg ogni 12 ore dalla nascita fino a 15 giorni d'età. <u>Età gestazionale ≥34 e <37 settimane:</u> 4 mg/kg ogni 12 ore dalla nascita fino a 7 giorni d'età poi 6 mg/kg ogni 12 ore fino a 15 giorni d'età. <u>Età gestazionale ≥32 e <34 settimane:</u> 2 mg/kg ogni 12 ore dalla nascita fino a 15 giorni d'età.
Lamivudina*	Per os. <u>Età gestazionale ≥32 settimane:</u> 2 mg/kg ogni 12 ore dalla nascita fino a 15 giorni d'età.

* Uso off-label ai sensi della L.94/98

Tabella 5. Protocollo terapeutico iniziale nel paziente pediatrico HIV- infetto

Regime antiretrovirale iniziale nel paziente pediatrico		
Principio/i attivo/i	Principio/i attivo/i da usare in associazione	Note
Dalla nascita a < 30 giorni di vita		
2 NRTIs (<i>backbone</i>) + 1 NNRTI		
Zidovudina + lamivudina	Nevirapina	
2 NRTIs (<i>backbone</i>) + 1 IP/b		
Zidovudina + lamivudina	Lopinavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir: dai ≥ 14 giorni d'età.
Da ≥ 30 giorni di vita a < 2 anni di età		
2 NRTIs (<i>backbone</i>) + 1 NNRTI		
Zidovudina (o abacavir se HLA-B*5701 negativo) + lamivudina (o emtricitabina)	Nevirapina	Abacavir: a partire dai 3 mesi d'età. Emtricitabina: a partire dai 4 mesi d'età.
2 NRTIs (<i>backbone</i>) + 1 INSTI		
Zidovudina + lamivudina (o emtricitabina)	Dolutegravir	Emtricitabina: a partire dai 4 mesi d'età.
Abacavir (Se HLA-B*5701 negativo) + lamivudina (o emtricitabina)	Dolutegravir	Abacavir: a partire dai 3 mesi d'età. Emtricitabina: a partire dai 4 mesi d'età.
2 NRTIs (<i>backbone</i>) + 1 IP/b		
Zidovudina (o abacavir se HLA-B*5701 negativo) + lamivudina (o emtricitabina)	Lopinavir/ritonavir	Abacavir a partire dai 3 mesi d'età. Emtricitabina: a partire dai 4 mesi d'età. Lopinavir/ritonavir: dai ≥ 14 giorni d'età.

Da ≥ 2 anni < 12 anni di età		
2 NRTIs (<i>backbone</i>) + 1 INSTI		
Zidovudina + lamivudina (o emtricitabina)	Dolutegravir	
Dolutegravir/abacavir/ lamivudina		Se HLA-B*5701 negativo. Rimborsato SSN solo per l'indicazione: "Indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini con peso corporeo di almeno 25 kg e con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1)."
Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide		Peso corporeo di almeno 14 kg.
2 NRTIs (<i>backbone</i>) + 1 IP/b		
Abacavir (se HLA-B*5701 negativo) + lamivudina (o emtricitabina)	Atazanavir/ritonavir	<u>Regime alternativo</u> Atazanavir: f.f. disponibili in commercio autorizzate e rimborsate SSN "In associazione con una bassa dose di ritonavir, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e di pazienti pediatrici di età pari o superiore a sei anni in associazione con altri antiretrovirali".
Abacavir (se HLA-B*5701 negativo) + lamivudina (o emtricitabina)	Darunavir/ ritonavir	<u>Regime alternativo</u> Darunavir autorizzato e rimborsato SSN "Co-somministrato con una bassa dose di ritonavir è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento di pazienti adulti e pazienti pediatrici di età di almeno 3 anni e un peso corporeo almeno di 15 kg, affetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1)."
2 NRTIs (<i>backbone</i>) + 1 NNRTI		
Abacavir (se HLA-B*5701 negativo) + lamivudina (o emtricitabina)	Nevirapina (o efavirenz)	<u>Regime alternativo</u> Efavirenz: dai 3 anni.

Da ≥ 12 anni di età		
2 NRTIs (<i>backbone</i>) + 1 INSTI		
Emtricitabina/ tenofovir alafenamide	Dolutegravir	
Dolutegravir/abacavir/ lamivudina		Se HLA-B*5701 negativo.
Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide		
2 NRTIs (<i>backbone</i>) + 1 IP/b		
Abacavir+ lamivudina	Darunavir/ ritonavir	Se HLA-B*5701 negativo.
Abacavir+ lamivudina	Lopinavir/ ritonavir	Se HLA-B*5701 negativo.

Tabella 6. Regimi di terapia antiretrovirale per la profilassi post-esposizione in età pediatrica (uso off-label ai sensi della L.94/98)

Da ≥ 2 anni < 12 anni di età	
Principi attivi	Posologia
<u>Prima linea:</u> <i>backbone:</i> emtricitabina (lamivudina) + tenofovir disoproxil terzo farmaco: raltegravir	Ogni farmaco al dosaggio previsto per età o peso.
<u>Regimi alternativi</u> <i>backbone:</i> lamivudina + zidovudina terzo farmaco: raltegravir o lopinavir/ritonavir	
Da ≥ 12 anni di età	
<u>Prima linea:</u> <i>backbone:</i> emtricitabina + tenofovir disoproxil terzo farmaco: raltegravir (o dolutegravir)	Emtricitabina: 200 mg/die Tenofovir disoproxil: 245 mg/die Raltegravir: 400 mg bid Dolutegravir: 50 mg/die Durata della terapia: 28 giorni.
<u>Regimi alternativi</u> <i>backbone:</i> emtricitabina + tenofovir disoproxil terzo farmaco: darunavir/ritonavir	Emtricitabina: 200 mg/die Tenofovir disoproxil: 245 mg/die Darunavir: 800 mg/ die Ritonavir: 100 mg/die Durata della terapia: 28 giorni.

3. PERCORSO PRESCRITTIVO

Con Delibera della Giunta Regionale n. 756 del 27/12/2024 è stato stabilito, relativamente alle terapie antivirali, che i farmaci, qualora prescritti/somministrati in Day-Service Ambulatoriale P-490 andranno rendicontati per il rimborso attraverso la procedura del File F, anche per indicazioni in L.648/96. La struttura che prescrive/somministra deve pertanto documentare il farmaco utilizzato, conseguendo il rimborso del costo effettivamente sopportato al 100% della tariffa. Successivamente, con nota Prot. PG/2025/0085693 del 19/02/2025 è stato definito che la prescrizione deve avvenire nella Piattaforma Sinfonia- Piani Terapeutici.

Nella nota è inoltre stato statuito che per la dispensazione dei farmaci orali:

- per i pazienti residenti in Campania: fornitura di massimo 2 mesi di terapia alla dimissione dalla visita ambulatoriale nell'ambito del Day-Service - P490.
- Per i pazienti residenti fuori regione: fornitura di 1 mese di terapia alla dimissione dalla prima visita ambulatoriale nell'ambito del Day-Service - P490; per il prosieguo della fornitura, il medico prescrittore dovrà indirizzare il paziente al centro di riferimento della regione di appartenenza.
- I pazienti campani seguiti da centri fuori regione potranno essere presi in carico dalle ASL di residenza o dai centri di riferimento regionali, che provvederanno anche all'inserimento del Piano Terapeutico in SINFONIA.

La gestione dei farmaci off-label (L. 94/98), dopo acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore, avverrà secondo le procedure aziendali interne di ogni singolo centro.

Il DPCM del 12 gennaio 2017 stabilisce inoltre che Il Servizio sanitario nazionale garantisce ai nati da madri sieropositive per HIV, fino al compimento del sesto mese di età, l'erogazione dei sostituti del latte materno. L'erogazione potrà avvenire nel rispetto di quanto stabilito dalla normativa regionale, in regime di distribuzione diretta presso l'ASL di appartenenza del paziente.

4. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE

Gli operatori sanitari e i cittadini possono segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da farmaci secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione ed inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.

5. INDICATORI DI MONITORAGGIO

Al fine del monitoraggio regionale è stato individuato per il paziente pediatrico con infezione da HIV il seguente set di indicatori:

Descrizione Indicatore	Indicatore	Valore Target
1. Congruenza delle prescrizioni con il PT nel paziente naïve	Prescrizioni con combinazioni previste nel PT nel naïve/ N° totale terapie nel naïve	>95/100
2. Uso di abacavir nei pazienti con HLA-B*5701 negativo	Prescrizioni con combinazioni previste nel PT nel naïve/ N° totale terapie nel naïve in pazienti HLA-B*5701 negativi	>80/100
3. Uso di regimi basati su combinazioni <i>backbone</i> (TAF+FCT oppure ABC+3TC) nei pazienti con età ≥ 12 anni	Prescrizioni con combinazioni previste nel PT nel naïve/ N° totale terapie nel naïve	>90/100
4. Uso degli inibitori di proteasi in pazienti naïve	Prescrizioni con combinazioni previste nel PT nel naïve / N° totale terapie nel naïve	< 30/100
5. Uso di Inibitori Non-Nucleosidici della Trascrittasi Inversa in pazienti naïve	Prescrizioni con combinazioni previste nel PT nel naïve/ N° totale terapie nel naïve	<30/100
6. Uso di Inibitori delle integrasi in pazienti naïve	Prescrizioni con combinazioni previste nel PT nel naïve/ N° totale terapie nel naïve	>70/100
7. Uso di Regimi a combinazione fissa approvati per l'età pediatrica	Prescrizioni con combinazioni previste dal PT nel naïve/ N° totale terapie nel naïve	>70/100
8. Soppressione virale in almeno l'80% della popolazione pediatrica generale seguita presso il centro, con una percentuale attesa più bassa (non inferiore al 70%) nella popolazione di adolescenti in terapia da almeno 6 mesi	N° pazienti in soppressione virologica/ N° totale pazienti seguiti in terapia da almeno 6 mesi	>80/100 (>70/100 nella popolazione di adolescenti)

PT: Protocollo Terapeutico ovvero in riferimento alle indicazioni inserite nel presente documento

6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Linee di indirizzo per l'offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Regione Campania. DGR 147 del 12.4.2016.
2. "Piano Nazionale di intervento contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)" approvato con Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il 26.10.2017.
3. HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. [Updated 2024 Dec 19]. In: ClinicalInfo.HIV.gov [Internet]. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services; 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586303/>.
4. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United State, available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new>.
5. Ruel TD, Capparelli EV, Tierney C, Nelson BS, Coletti A, Bryson Y, Cotton MF, Spector SA, Mirochnick M, LeBlanc R, Reding C, Zimmer B, Persaud D, Bwakura-Dangarembizi M, Naidoo KL, Hazra R, Jean-Philippe P, Chadwick EG. Pharmacokinetics and safety of early nevirapine-based antiretroviral therapy for neonates at high risk for perinatal HIV infection: a phase 1/2 proof of concept study. *Lancet HIV*. 2021 Mar;8(3): e149-e157. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30274-5. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33242457; PMCID: PMC7933083.
6. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV—United States, 2016 Published Date: April 18, 2016, Update (May 23, 2018).
7. WHO. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. December 2018.
8. <https://medicinali.aifa.gov.it/>
9. <https://www.gazzettaufficiale.it/>
10. <https://www.aifa.gov.it/legge-648-96>
11. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Ministero della Salute, EDIZIONE 2017.
12. EACS Guidelines 2024. Nov 2024.
13. DHHS. Dic 2024.