

4. MONITORAGGIO DEI PAZIENTI ADULTI

4.1. *Monitoraggio virologico ed immunologico*

La determinazione quantitativa dell' HIV-RNA nel plasma rappresenta il metodo più efficace per determinare, insieme al numero dei linfociti CD4+ circolanti, il rischio di progressione dell'infezione da HIV nei pazienti non pre-trattati con farmaci antiretrovirali. Il valore della determinazione della carica virale è particolarmente evidente per livelli di linfociti CD4+ elevati.

Per decidere il momento di iniziare la terapia, la determinazione della carica virale è importante soprattutto per i pazienti con elevati livelli di linfociti CD4+, mentre è chiaramente meno rilevante quando i livelli di CD4+ siano scesi a livelli tali da raccomandare comunque l'inizio della terapia.

Per quanto riguarda invece la valutazione dell'efficacia della terapia antiretrovirale ed il suo monitoraggio, la valutazione periodica delle variazioni dell'HIV-RNA plasmatico rispetto ai valori basali ha un valore essenziale e un significato prognostico molto più attendibile rispetto alle variazioni dei linfociti CD4+.

La correlazione tra riduzione prolungata della carica virale plasmatica ed efficacia clinica è stata stabilita con certezza, anche se le variazioni dell'HIV-RNA non sempre sembrano in grado di spiegare da sole tutto l'effetto terapeutico. Alcuni studi hanno dimostrato la corrispondenza tra riduzione della carica virale nel plasma e riduzione della quantità di virus a livello degli organi linfatici e del numero delle cellule circolanti infettate dal virus. E' stato anche dimostrato che il livello più basso (*nadir*) raggiunto dal numero di copie di HIV-RNA nel plasma in seguito alla terapia antiretrovirale è predittivo della durata dell'effetto virologico (più basso e' il livello raggiunto, più lunga è la durata dell'effetto). Va considerato che possono essere necessarie 16-24 settimane (e talvolta anche di più nei pazienti che iniziano la terapia con livelli basali molto elevati) prima che l'HIV-RNA plasmatico raggiunga livelli non più rilevabili nel plasma. E' opportuno attendere questo tempo prima di giudicare inefficace un regime antiretrovirale; tuttavia, il tempo di risposta massimale può variare in funzione del tipo di combinazione utilizzata ed in funzione del livello iniziale dell'HIV-RNA plasmatico.

La determinazione della carica virale andrebbe sempre eseguita utilizzando lo stesso tipo di test, possibilmente nello stesso laboratorio. Va tenuto presente che alcuni tra i test disponibili (quelli che prevedono l'amplificazione del campione) possono fornire valori più elevati rispetto ai test che prevedono l'amplificazione del segnale. La variabilità intrinseca dei test è di circa $0.5 \log_{10}$.

Ogni determinazione della carica virale che venga utilizzata come unico criterio per decidere l'inizio o la variazione della terapia antivirale andrebbe sempre ripetuta. Inoltre, va tenuto presente che alcune infezioni acute, o alcune vaccinazioni, possono determinare un transitorio aumento della carica virale. E' quindi relativamente inutile effettuare determinazioni della carica virale in occasione di questi eventi.

Per quanto riguarda le indicazioni cliniche e l'impiego per il monitoraggio terapeutico della quantificazione dell'HIV-RNA plasmatico, può essere utilizzato, a titolo indicativo, il seguente schema:

Indicazione	Informazione	Utilità
Sindrome clinica acuta compatibile con infezione primaria da HIV	Infezione da HIV (in assenza di anticorpi)	Diagnosi
Valutazione iniziale di un paziente con infezione da HIV	Carica virale basale. Definizione del rischio di progressione (con i CD4+)	Decisione se iniziare o meno la terapia
Pazienti non in terapia (ogni sei mesi)	Valutazione di eventuali variazioni della carica virale	Decisione se iniziare o meno la terapia
Dopo 4-8 settimane dall'inizio della terapia	Valutazione della risposta iniziale alla terapia	Decisione su modificare o meno la terapia corrente
Dopo 4-6 mesi dall'inizio della terapia	Valutazione dell'effetto massimale della terapia	Decisione su modificare o meno la terapia corrente
Ogni 4-6 mesi, durante la terapia	Valutazione della persistenza della risposta virologica alla terapia	Decisione se modificare o meno la terapia corrente
In caso di progressione clinica o in presenza di una caduta significativa dei CD4+	Valutazione contemporanea della situazione virologica	Decisione se continuare o meno la terapia corrente.

I test attualmente disponibili sono in grado di quantificare l'HIV-RNA plasmatico fino a limiti inferiori pari a circa 400 - 500 copie per ml. Test dotati di maggiore sensibilità e in grado di misurare livelli più bassi di HIV-RNA (50 copie per ml) potrebbero essere disponibili in un prossimo futuro. Prima del loro uso di routine nella pratica clinica, andranno valutati attentamente sia l'applicabilità pratica che i potenziali vantaggi o svantaggi rispetto ai test attualmente disponibili.

4.2. Resistenza ai farmaci antiretrovirali

L'estrema variabilità di HIV costituisce il principale fattore per l'emergenza di varianti virali resistenti in risposta alla pressione selettiva indotta dai farmaci. La maggior parte delle mutazioni intervengono spontaneamente, a causa del gran numero di replicazioni di HIV e dell'intrinseca frequenza di errori commessi dalla trascrittasi inversa. Sotto la pressione selettiva del trattamento antiretrovirale, si instaura una situazione dinamica, con produzione continua di varianti e conseguente selezione dei ceppi virali non più sensibili ai diversi farmaci. La comparsa di "resistenza" o, meglio, di una "alterazione della sensibilità farmacologica", è un fenomeno descritto praticamente per tutti gli antiretrovirali noti ed è probabile che un certo grado di resistenza crociata esista tra tutti i membri della stessa classe farmacologica.

La resistenza agli antiretrovirali riveste un ruolo importante (anche se non esclusivo) nella perdita di efficacia del trattamento antiretrovirale. Il fenomeno della resistenza crociata tra farmaci antiretrovirali limita grandemente il numero delle opzioni terapeutiche disponibili in caso di fallimento terapeutico.

Per questi motivi — ed allo scopo di ottenere effetti antivirali sostenuti nel tempo — ogni strategia terapeutica dovrà essere disegnata in modo da prevenire o ritardare l'emergenza di ceppi virali resistenti. Al momento attuale delle conoscenze, la soppressione massimale della replicazione virale (fino a livelli plasmatici di HIV-RNA non più misurabili) costituisce l'obiettivo primario dell'intervento terapeutico, maigrado esso non sia certamente ottenibile in tutti pazienti trattati. Esso va perseguito non solo per ridurre il rischio di progressione (risultato forse raggiungibile anche attraverso una parziale riduzione della carica virale) ma essenzialmente per ridurre la possibilità di fallimento terapeutico indotto dall'emergenza di ceppi resistenti.

La resistenza ai farmaci antiretrovirali può essere misurata mediante *test fenotipici* (che valutano le capacità replicative *in vitro* di virus isolati dal paziente, in presenza di dosi crescenti di farmaci antiretrovirali), e mediante *test genotipici* (che individuano specifiche mutazioni nella sequenza dei geni virali bersaglio della terapia: cfr. ALLEGATI 4-5).

Anche se la circolazione di ceppi virali resistenti merita comunque di essere attentamente monitorizzata, l'incidenza attuale di nuove infezioni dovute a ceppi già resistenti agli antiretrovirali non sembra essere elevata al punto da consigliare oggi l'effettuazione di routine di un test di sensibilità (genotipico o fenotipico) prima di iniziare la terapia antiretrovirale.

Un' applicazione di questi test potrebbe essere ipotizzata per la scelta di terapie alternative in caso di fallimento terapeutico. Tuttavia, l' applicabilità nella pratica clinica dei test genotipici o fenotipici di resistenza, è ancora limitata dai seguenti elementi:

- non è sempre dimostrabile una correlazione diretta tra evidenza di resistenze fenotipiche o genotipiche e risposta clinica;
- la sensibilità dei test genotipici e fenotipici non permette di identificare popolazioni virali resistenti che costituiscano meno del 15-20 % della popolazione virale totale;
- i test disponibili forniscono informazioni relative esclusivamente al regime terapeutico corrente ed alle popolazioni virali predominanti, ma non possono svelare la presenza di popolazioni virali "archivate" a livello degli organi linfatici;
- l'identificazione di una mutazione specifica può senz'altro suggerire di non includere nei regimi terapeutici alternativi, farmaci con documentata cross-resistenza;
- la mancata identificazione di una mutazione non permette di escludere la presenza di piccole sottopopolazioni virali in grado comunque di emergere rapidamente di fronte ad una specifica pressione selettiva.

In attesa della validazione indipendente della loro applicabilità clinica, *non appare ancora raccomandabile l'uso routinario dei test attualmente disponibili al di fuori di protocolli sperimentali e di ricerca.*

5. CONSIDERAZIONI SU QUANDO INIZIARE LA TERAPIA NELL'ADULTO

La decisione di iniziare la terapia dovrà essere *individualizzata* sulle caratteristiche specifiche del singolo paziente, considerando l'insieme degli elementi clinici in termini di rischio beneficio per il paziente.

Essa dovrebbe essere prevalentemente basata *sulla stima del rischio di progressione* e sulla valutazione contemporanea della carica virale plasmatica e dei livelli di linfociti CD4+ e, contemporaneamente, *sulla volontà del paziente* di iniziare una terapia - sicuramente efficace nel breve/medio termine - ma complessa e difficile da seguire, che può incidere sulla qualità di vita e che non è scevra da effetti collaterali anche rilevanti.

Gli elementi patogenetici e clinici che devono essere presi in considerazione per stabilire quando è opportuno iniziare la terapia antiretrovirale comprendono:

- l'esistenza di una correlazione diretta tra livelli di HIV-RNA nel plasma, numero assoluto dei linfociti CD4+ e rischio di progressione;
- la conoscenza del ruolo fondamentale della replicazione virale nel determinare la patogenesi della malattia;
- il fatto che soltanto in casi eccezionali l'infezione da HIV non si accompagna a progressione clinica e danno immunologico;
- la possibilità che un inizio precoce della terapia possa consentire un migliore controllo della replicazione virale ed un migliore recupero immunologico;
- le limitazioni dei regimi terapeutici attuali, soprattutto in termini di difficoltà per il paziente di aderire a regimi terapeutici molto complessi; la mancanza di dati su tossicità ed efficacia a lungo termine delle terapie attuali; il numero limitato di opzioni disponibili in caso di fallimento terapeutico;
- il fatto che nessuno studio controllato sia stato finora in grado di dare risposte soddisfacenti a questo quesito, soprattutto per quanto riguarda l'inizio molto precoce della terapia;
- il fatto che, con l'allontanarsi della possibilità di eradicare l'infezione da HIV, l'obiettivo più realisticamente raggiungibile è oggi rappresentato da una cronica soppressione della replicazione virale. Nel proporre la terapia antiretrovirale andrà, quindi, illustrata al paziente la possibilità che si tratti di un impegno di durata indefinita e chiarire che la raccomandazione può, in alcuni casi, essere basata esclusivamente su considerazioni di ordine patogenetico.

A titolo puramente indicativo potrà essere utilizzato lo schema seguente, tenendo presente che ogni limite prefissato relativamente ai livelli di replicazione virale è da considerarsi arbitrario, anche considerando l'intrinseca variabilità delle determinazioni quantitative della carica virale e le differenze tra i diversi tipi di test utilizzati.

STADIO CLINICO	CD4 ⁺ E HIV RNA	RACCOMANDAZIONE
<u>Sintomatico</u>	Qualsiasi valore [A1]	Il trattamento antiretrovirale deve essere proposto e raccomandato.
<u>Asintomatico</u>	CD 4+ < 500/mm ³ [A1] <u>oppure</u> HIV RNA > 5.000-10.000 copie/ml [B1]	Il trattamento deve essere proposto, ma la forza della raccomandazione sarà individualizzata sul rischio di progressione e sulla volontà e capacità del paziente di accettare un trattamento complesso e di durata indefinibile.

Per quanto riguarda i pazienti con CD4⁺ > 500/mm³ e HIV-RNA < 5.000-10.000 copie/ml la raccomandazione attuale è di attendere per iniziare la terapia, ricontrollando i pazienti periodicamente.

6. CONSIDERAZIONI SULLA SCELTA DEL REGIME TERAPEUTICO NELL'ADULTO

Le nuove conoscenze sulla patogenesi dell'infezione da HIV indicano che, una volta presa la decisione di iniziare il trattamento, *l'uso corretto di combinazioni di farmaci antiretrovirali in grado di ridurre la carica virale plasmatica a livelli non più svelabili con i sistemi attualmente disponibili* rappresenta idealmente il sistema più efficace per ridurre la probabilità di selezionare ceppi resistenti e di andare incontro a fallimento virologico.

Studi controllati hanno anche dimostrato che una profonda e duratura soppressione della replicazione virale riduce il rischio di progressione e deve quindi rappresentare l'obiettivo ideale della terapia antiretrovirale. Questo obiettivo può oggi essere realizzato, in una notevole percentuale di pazienti non già pretrattati, attraverso l'impiego di diverse combinazioni di farmaci antiretrovirali.

Benefici clinici e/o prolungata soppressione della carica virale plasmatica sono stati osservati per i seguenti regimi terapeutici (elencati in ordine decrescente per quantità ed estensione dei dati sperimentali a tutt'oggi disponibili):

- **1 Inibitore della Proteasi (IP) + 2 inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTI)**
Questa combinazione è quella per cui si dispongono i maggiori dati da studi controllati. I regimi sono in genere complessi e l'aderenza non è sempre ottimale.
- **1 inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa (NNRTI) + 2 NRTI**
Questa combinazione rappresenta una possibile alternativa: può permettere di "ritardare" l'impiego di inibitori della proteasi, anche se i dati disponibili non sono molti e la potenza antiretrovirale può risultare lievemente inferiore rispetto a quella di combinazioni contenenti inibitori della proteasi.
- **2 Inibitori della Proteasi – IP (+/- NRTI oppure NNRTI)**
Queste combinazioni sono in genere molto potenti. Tuttavia, i dati sperimentali sono ancora relativamente pochi, ed esiste la possibilità di indurre resistenze crociate a tutti gli inibitori della proteasi in caso di fallimento terapeutico.

Non sono ancora note attività, durata dell'effetto e sicurezza d'impiego della somministrazione *contemporanea* di farmaci appartenenti a tutte e tre classi disponibili di antiretrovirali (NRTI, NNRTI, IP). Una riserva di ordine patogenetico è basata sul rischio che, in caso di fallimento terapeutico, il paziente possa sviluppare resistenze crociate a tutti i farmaci oggi disponibili.

In pazienti mai trattati in precedenza, combinazioni di tre farmaci antiretrovirali sono generalmente in grado di indurre una risposta virologica massimale entro 16-24 settimane (HIV-RNA plasmatico inferiore ai limiti di sensibilità dei test attualmente disponibili) in una percentuale di pazienti compresa tra il 60 e il 90 %. La risposta è durevole (dati disponibili: 2 anni) in una elevata percentuale (80 %) dei pazienti che riescono ad aderire completamente al regime terapeutico prescritto.

Poiché in pazienti in fase avanzata (con alta carica virale plasmatica iniziale) è stata riscontrata una notevole difformità in termini di risposta virologica (con discrete percentuali che non rispondono in modo ottimale malgrado la completa aderenza) sono in corso di valutazione clinica regimi potenzialmente dotati di superiore potenza.

Ognuno dei diversi regimi terapeutici disponibili ha potenziali vantaggi e possibili svantaggi.

E' soltanto attraverso studi clinici controllati comparativi che si potranno meglio definire i meriti relativi delle diverse combinazioni. In mancanza di dati comparativi, la scelta di un regime rispetto ad un'altro per un particolare paziente dovrà essere effettuata, di volta in volta, in base a considerazioni relative alla potenza antivirale delle singole combinazioni, alla situazione clinica del paziente ed al livello della carica virale plasmatica, ai profili di tossicità, alle interazioni con altri farmaci eventualmente assunti dal paziente, alla resistenza crociata, alla potenziale disponibilità di opzioni terapeutiche in caso di eventuale fallimento terapeutico, alle probabilità di aderenza del paziente al regime prescritto.

La mancata aderenza del paziente al regime terapeutico prescritto rappresenta una delle principali cause di fallimento terapeutico e facilita la comparsa di ceppi virali farmaco-resistenti. E' quindi essenziale che, prima di iniziare una terapia antiretrovirale o di cambiare regime, medico e paziente ne valutino insieme l'attuabilità pratica nelle circostanze specifiche (ad esempio, scegliendo il regime terapeutico che più si adatta alle caratteristiche della vita quotidiana del paziente, avendo cura di informare compiutamente il paziente sulle caratteristiche dei diversi farmaci in termini di effetti collaterali e sulla necessità di contatti continui con la struttura clinica).

Nel disegnare per il singolo paziente le *strategie terapeutiche iniziali*, dovranno essere seguite alcune regole di carattere generale:

- Non è giustificabile l'impiego di farmaci antiretrovirali in monoterapia.
- Le combinazioni di analoghi nucleosidici utilizzabili per le diverse associazioni e per le quali sono disponibili dati di efficacia e tollerabilità sono (in ordine casuale): ZDV + ddI / d4T + ddI / ZDV + ddC / ZDV + 3TC / d4T + 3TC. Non devono invece essere prescritte, per reciproca interferenza e/o tossicità additiva, le seguenti combinazioni: d4T + ZDV / ddC + ddI / ddC + d4T / ddC + 3TC.
- Farmaci con elevata capacità di selezionare rapidamente ceppi resistenti (ad esempio, farmaci ai quali il virus può diventare molto resistente grazie a *single* mutazioni) dovrebbero essere utilizzati esclusivamente nell'ambito di regimi terapeutici potenti.
- Il numero di opzioni terapeutiche oggi disponibili è limitato e sono frequenti i fenomeni di resistenza crociata tra farmaci della stessa classe: considerare che ogni scelta può condizionare le successive opzioni terapeutiche.
- E' stata dimostrata una correlazione diretta tra durata nel tempo della riduzione della carica virale indotta dai farmaci e concentrazione plasmatica dei singoli farmaci. L'assunzione di dosi più basse rispetto a quelle ottimali o la mancata assunzione di una o più dosi rischiano di causare bruschi incrementi della replicazione virale, in coincidenza dei quali aumenta significativamente la probabilità di indurre resistenze. E' quindi essenziale l'attenta valutazione delle caratteristiche farmacocinetiche dei diversi farmaci prima di proporre modalità di somministrazione diverse da quelle utilizzate negli studi controllati che hanno portato alla registrazione dei diversi farmaci.
- Vanno tenute in considerazione le interazioni farmacologiche (alcune di segno negativo, altre di segno positivo) tra le diverse classi di farmaci antiretrovirali, e tra farmaci antiretrovirali ed altri farmaci eventualmente assunti dal paziente.
- Per quanto riguarda la possibilità di utilizzare terapie meno potenti (ad esempio, bi-terapia con due analoghi nucleosidici) nei casi in cui non sia assolutamente possibile iniziare un regime che sopprima completamente la replicazione di HIV, occorre distinguere due possibili e diversi scenari:

a) Per pazienti a basso rischio di progressione (numero elevato di CD4, basse concentrazioni di HIV-RNA plasmatico), è preferibile ritardare l'inizio della terapia e sottoporre il paziente ad un monitoraggio periodico della carica virale, piuttosto che iniziare regimi terapeutici sub-ottimali.

b) Per pazienti ad immediato rischio di progressione ma che non siano in grado di sopportare/tollerare/aderire a regimi terapeutici aggressivi e complessi, potrebbe essere comunque preferibile, rispetto a nessun trattamento, offrire un trattamento anche potenzialmente non completamente soppressivo.

Per un riassunto delle caratteristiche, delle interazioni e delle controindicazioni farmacologiche dei singoli farmaci antiretrovirali attualmente disponibili (o che saranno potenzialmente disponibili nel breve termine) cfr. gli ALLEGATI 7-13.

7. DEFINIZIONE E GESTIONE CLINICA DEL FALLIMENTO TERAPEUTICO NELL'ADULTO

Il fallimento terapeutico può essere definito su base clinica, immunologica o virologica.

A parte l'evidente necessità di un aggiustamento del regime terapeutico in caso di progressione clinica della malattia - accompagnata o meno da segni virologici e immunologici di inefficacia - ogni significativa risalita della carica virale in corso di trattamento antivirale deve far sospettare la presenza di un fallimento terapeutico e indurre a riconsiderare criticamente il trattamento corrente.

La causa principale di fallimento terapeutico è l'emergenza di ceppi virali resistenti. Questa eventualità si può verificare per:

- scarsa aderenza del paziente al regime terapeutico prescritto;
- impiego di regimi terapeutici sub-ottimali;
- variazioni individuali nella farmacocinetica dei farmaci utilizzati.

Una definizione ideale di insuccesso terapeutico basata su valutazioni virologiche o immunologiche, in presenza di completa aderenza del paziente al trattamento, può essere la seguente:

- **Insufficiente risposta virologica iniziale:** in linea teorica, l'obiettivo da raggiungere è quello della inibizione massima della replicazione (HIV-RNA al di sotto dei limiti del test). Dal punto di vista pratico, è chiaro che questo obiettivo non è raggiungibile in tutti i pazienti. Spetterà al clinico valutare se l'obiettivo raggiunto - ancorchè non ottimale - possa essere comunque considerato ragionevole nel caso specifico.
- **Risalita (confermata) dell'HIV-RNA a livelli superiori alle 1000 copie / ml**, nei pazienti con risposta iniziale ottimale (HIV-RNA sceso al di sotto del limite di rilevabilità).
- **Significativa e progressiva diminuzione dei CD4+.**

E' evidente che, dal punto di vista della pratica clinica, e per decidere se modificare o meno il regime terapeutico, potranno essere utilizzati criteri meno rigidi, in funzione di fattori contingenti basati su:

- tipo di trattamento in atto (se il paziente assume farmaci che tendono con facilità a selezionare ceppi resistenti, sarà necessario utilizzare definizioni più stringenti);
- stadio clinico del paziente, livello di HIV-RNA nel plasma e susseguente rischio di progressione;
- disponibilità di regimi terapeutici alternativi (ad esempio, se il numero delle opzioni disponibili è limitato, potranno essere accettati anche livelli non ottimali di soppressione virale).

La decisione di modificare il trattamento dovrà essere accuratamente ponderata, in ragione della difficoltà di ottenere comunque risposte ottimali con le terapie di salvataggio oggi disponibili e considerando il numero ancora limitato di opzioni terapeutiche.

Nella gestione del fallimento terapeutico dovranno comunque essere seguite alcune regole di carattere generale:

- La strategia e la scelta dei farmaci alternativi potrà essere radicalmente diversa in caso di fallimento terapeutico dovuto a fattori diversi: a) tossicità; b) non aderenza; c) perdita di attività antivirale.
- In presenza di tossicità, e' evidente la necessita' di sostituire il farmaco responsabile con un'altro - possibilmente della stessa classe - con diverso spettro di tossicità, mentre va evitata, soprattutto per gli inibitori della proteasi, ogni riduzione di dosaggio, in quanto l'impiego di dosi sub-ottimali favorisce l'emergenza di varianti resistenti.
- Se la decisione di cambiare il trattamento antiretrovirale è basata sulla determinazione della carica virale, il test dovrebbe sempre essere ripetuto, è possibile che, anche in pazienti nei quali si sia realizzato un ottimale controllo della replicazione virale, si verifichino saltuari picchi replicativi che però non sono indicativi di perdita di attività antivirale.
- Nei limiti delle possibilità offerte dalle poche opzioni disponibili, non sostituire mai un singolo farmaco e non aggiungere mai un singolo farmaco ad un regime terapeutico che stia perdendo attività antivirale. E' preferibile cambiare almeno due farmaci (e, idealmente, sostituire completamente il regime terapeutico).
- Per i pazienti che abbiano poche opzioni terapeutiche residue, può essere ragionevole, continuare il regime terapeutico corrente anche in presenza di una non ottimale inibizione della replicazione virale.
- Soprattutto per pazienti in fase avanzata, regimi terapeutici considerati sub-ottimali come terapia iniziale possono essere considerati accettabili, in base a considerazioni relative a tossicità, intolleranza o non aderenza.

- Sono disponibili solo limitate informazioni sull'uso sequenziale delle diverse combinazioni disponibili. In ogni caso, nello scegliere le componenti dei regimi di salvataggio, è opportuno tenere in considerazione i fenomeni di resistenza crociata tra farmaci appartenenti alla stessa classe. Sarebbe opportuno passare ad un trattamento di combinazione che includa farmaci caratterizzati da minore resistenza crociata rispetto al trattamento corrente o farmaci appartenenti a classi diverse.
- Considerare anche la possibilità che in pazienti che siano passati attraverso diversi regimi terapeutici possano essere presenti ceppi virali resistenti a farmaci assunti anche molto tempo prima. Questi ceppi possono essere presenti in percentuali così basse da essere difficilmente svelabili, ma sono comunque in grado di riemergere rapidamente in caso di nuova assunzione di questi farmaci.
- L'uso di test di resistenza genotipica o fenotipica per l'identificazione del regime terapeutico alternativo è ancora oggetto di ricerca e non è validato per l'uso clinico corrente. Conseguentemente, l'analisi della storia terapeutica del paziente resta un elemento essenziale per scegliere il trattamento alternativo a quello corrente.

8. LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL BAMBINO CON INFEZIONE DA HIV *(in collaborazione con il Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria)*

8.1. Premessa.

La mancata consapevolezza dello stato di infezione in molte donne sieropositive, particolarmente in quelle provenienti da paesi ad alta prevalenza di infezione, e le difficoltà ad una precoce identificazione dei lattanti infetti (dovute alla non diffusa disponibilità di adeguate metodiche virologiche), limitano notevolmente la possibilità di iniziare una terapia precoce nel bambino.

Inoltre, la maggior parte dei farmaci antivirali impiegati nella pratica clinica o nei *trial* non è disponibile in formulazione pediatrica. Nei lattanti e nei bambini piccoli le difficoltà di somministrazione ne limitano quindi l'uso, e l'impossibilità di condurre studi di farmacocinetica mirati non consente di valutare le posologie ottimali. L'assenza per alcuni farmaci antiretrovirali di preparazioni pediatriche (sciroppo o sospensione) che permettano di adattare il dosaggio alle variazioni di peso, ha limitato la possibilità di effettuare studi di farmacocinetica nei neonati e nei bambini in genere. Alcuni studi di farmacocinetica sono stati condotti in neonati trattati con ZDV, 3TC, o nevirapina. La farmacocinetica del nelfinavir è stata indagata in 7 bambini e ciò ha reso possibile determinare con buona approssimazione il dosaggio ottimale in relazione a quello consigliato negli adulti. Il metabolismo di questo farmaco è molto più rapido in età pediatrica, per cui si consiglia di calcolare il dosaggio sul peso (30 mg/kg) fino a 1250 mg/dose in 3 dosi giornaliere. Per quanto riguarda gli IP non esistono ancora molte informazioni disponibili.

Il trattamento antiretrovirale della madre durante la gravidanza ed il parto e, successivamente, al bambino nel corso delle prime settimane di vita riduce significativamente il rischio di infezione perinatale (cfr. capitolo 9 di questo documento). Resta tuttavia ancora da stabilire se il tipo di trattamento ricevuto dalla madre debba influenzare la scelta dei farmaci da impiegare nel bambino che abbia comunque contratto l'infezione.

L'assunzione più volte al giorno, e per periodi protratti, di farmaci - spesso di cattivo sapore - pongono ulteriori problematiche nei bambini più grandi. Infine, la difficoltà a comunicare al bambino grande od all'adolescente la diagnosi di infezione da HIV-1 rende frequentemente i genitori riluttanti ad accettare ed a far accettare ai figli la terapia.

Le peculiarità dell'infezione da HIV-1 ed i limiti al suo trattamento in età pediatrica (particolarmente nel caso della polichemioterapia) aumentano il rischio che i bambini assumano un dosaggio sub-terapeutico di farmaco, con conseguente maggior facilità di sviluppo di ceppi virali resistenti e particolarmente aggressivi. La possibile aderenza e *compliance* alla terapia (in particolare per gli inibitori della proteasi) anche in relazione alle difficoltà a trattare un bambino per lunghi periodi di tempo, devono essere quindi valutate molto attentamente nel programmare i tempi di inizio, la scelta dei farmaci e le modificazioni del regime terapeutico.

In ogni caso, i principi generali di terapia antiretrovirale elaborati per l'adulto sono comunque validi anche per l'infezione da HIV in età pediatrica.

La terapia antivirale spesso corrisponde all'inizio della medicalizzazione del bambino ed è quindi, per lui e per la sua famiglia, un evento di grande impatto psicologico. Per ottenere risultati dal trattamento è pertanto opportuno che, al momento di intraprenderlo e in occasione di ogni sua modifica, siano effettuati colloqui approfonditi con i genitori o i tutori e con il bambino. Il tipo di scelta terapeutica, i possibili effetti collaterali, l'importanza di assumere i farmaci regolarmente vanno discussi con cura, per capire quale sia l'associazione terapeutica che presenta le migliori possibilità di successo nel caso specifico. In situazioni particolari sarà utile fornire un supporto psicologico e sociale alla famiglia e al bambino.

8.2. Raccomandazioni per il trattamento antiretrovirale nel bambino

Per la definizione della condizione clinica ed immunologica viene impiegata la classificazione suggerita dai CDC.

8.2.1 Definizioni

- **rapido calo dei linfociti CD4⁺**: riduzione del 30% del valore percentuale o assoluto in 6 mesi;
- **valore elevato di carica virale**: carica virale $>5 \log_{10}/\text{ml}$ in bambini di età ≤ 30 mesi e $>4.3 \log_{10}/\text{ml}$ in bambini >30 mesi;
- **incremento significativo della carica virale**: incremento $>0.7 \log_{10}/\text{ml}$ (oltre 5 volte in valore assoluto);

- **valore confermato di carica virale:** valutazione avvenuta in più determinazioni, da effettuarsi a distanza di almeno 2-4 settimane, utilizzando la stessa metodica, riportando i dati in chiave logaritmica e tenendo conto dell'influenza dell'età.

8.2.2. Monitoraggio della terapia

Il trattamento antiretrovirale richiede un adeguato monitoraggio clinico (mensile), immunologico (ogni 3-4 mesi) e virologico. Determinazioni della carica virale sono opportune ogni mese nei primi tre mesi di terapia e poi ogni 4-6 mesi.

8.2.3. Quando iniziare la terapia

I parametri da considerare per l'inizio della terapia antiretrovirale devono essere valutati in base all'età del bambino. Tuttavia, indipendentemente dall'età del bambino, prima di iniziare la terapia è consigliabile avere a disposizione un valore confermato della carica virale.

A. Bambini di età > 1 anno.

La terapia antiretrovirale è consigliata:

- in categoria clinica C (indipendentemente dalla categoria immunologica e dalla carica virale), per il suo significato prognostico altamente negativo;
- in categoria immunologica 3 (indipendentemente dalla categoria clinica e dalla carica virale), per il suo significato prognostico negativo;
- nelle categorie B1 e B2 qualora le manifestazioni cliniche siano modeste (ad esempio trombocitopenia od epatite di lieve entità) e siano stabili i valori di linfociti CD4⁺ e la carica virale, è possibile dilazionare il trattamento;
- nelle categorie N2 e A2 (a significato prognostico non negativo) solo in caso di:
 - rapido calo del valore dei linfociti CD4⁺, oppure
 - valore elevato confermato della carica virale, oppure
 - incremento significativo confermato della carica virale;
- nelle categorie N1 e A1 solo in caso di rapido calo del valore dei linfociti CD4⁺ associato a:
 - valore elevato confermato della carica virale, oppure
 - incremento significativo confermato della carica virale.

B. Bambini di età <1 anno.

Possono essere adottati gli stessi criteri impiegati per bambini di età >1 anno, tenendo però presente che, per la dinamica della carica virale in questo periodo di vita, non è al momento possibile stabilire un *cut-off* della viremia plasmatica al di sopra del quale consigliare il trattamento nelle categorie N1, A1, N2 e A2.

In questi bambini si ritiene comunque opportuno instaurare la terapia:

- in caso di incremento significativo e confermato della carica virale e,
- dopo i primi 6 mesi di vita, in caso di mancato declino della carica virale.

Le considerazioni sulla *compliance* sono d'importanza primaria nel valutare i tempi di inizio della terapia, particolarmente nel caso di neonati o lattanti asintomatici.

8.2.4. Come iniziare la terapia nel bambino

Deve essere sempre utilizzata una *terapia di combinazione* in grado di ridurre al minimo la replicazione virale.

In caso si abbiano *garanzie sulla buona aderenza e compliance alla terapia*, si consiglia una triplice associazione (2 NRTI + 1 IP), soprattutto se si tratta di pazienti sintomatici in categoria clinica C o in categoria immunologica 3 o con elevata carica virale.

Qualora sia possibile associare un IP possono essere impiegati:

- Nelfinavir, oppure Ritonavir, oppure Indinavir.
- La combinazione Saquinavir + Ritonavir può essere presa in considerazione nei bambini più grandi, in grado di garantire una buona compliance.

Qualora non sia possibile usare una combinazione che includa un IP, possono essere impiegate le seguenti combinazioni:

- 2 NRTI + NNRTI
- 2 NRTI

Le associazioni di NRTI (in associazione o meno con altri farmaci) raccomandate sono (in ordine casuale):

- d4T + ddl, oppure
- ZDV + 3TC (anche nella formulazione in cui i due farmaci sono associati), oppure
- ZDV + ddl, oppure
- d4T + 3TC, oppure
- ZDV + ddC (se ddC disponibile in formulazione pediatrica)

Sono invece sconsigliate, per motivi di resistenza crociata, antagonismo o sovrapposizione di tossicità, le seguenti associazioni: d4T + ZDV, ddC + ddl, ddC + d4T, ddC + 3TC.

Per il significato predittivo altamente negativo dell' *encefalopatia* da HIV-1, è consigliabile inserire nella combinazione terapeutica ZDV oppure d4T, dotate di buona capacità di attraversare la barriera ematoencefalica.

Se si ritiene di dover iniziare il trattamento entro i primi 2 anni di vita, può essere indicato considerare i farmaci precedentemente assunti dalla madre durante la gravidanza e dal neonato in epoca perinatale; se esiste il rischio di trovarsi di fronte ad un virus resistente ad alcuni farmaci, la terapia dovrebbe essere iniziata utilizzando una combinazione terapeutica non usata in precedenza.

8.2.5. Modifica della terapia nel bambino.

E' consigliabile modificare la terapia in caso di effetti collaterali gravi, scarsa tollerabilità del farmaco, scarsa *compliance*, fallimento terapeutico.

- Effetti collaterali gravi, scarsa tollerabilità al farmaco, scarsa *compliance*.

Qualora si modifichi la terapia in conseguenza di effetti collaterali, si consiglia di scegliere farmaci con una diversa tossicità e una migliore tollerabilità. Se il motivo del cambio di terapia è la scarsa *compliance*, particolare attenzione deve essere dedicata all'individuazione dei motivi che l'hanno determinata (gusto, frequenza delle somministrazioni, scarso coinvolgimento dei genitori), per essere certi che questi non persistano anche con la nuova terapia.

- Fallimento terapeutico.

In caso di fallimento terapeutico (peggioramento clinico o immunologico o virologico, mancata risposta virologica) è opportuno valutare con i genitori ed il bambino se la terapia è stata assunta regolarmente e secondo le modalità stabilite. In caso contrario, bisognerà scegliere, sulla base delle condizioni del paziente e sulla base della possibile aderenza al trattamento, se cambiare terapia completamente o solo parzialmente in base alla disponibilità farmaci.

- Peggioramento clinico.

Deve far prendere in considerazione in maniera assoluta un cambiamento della terapia in atto:

- l'ingresso in categoria clinica C, oppure
- la comparsa di sintomi o segni di coinvolgimento neurologico, oppure
- la comparsa di un segno con valore prognostico altamente negativo quale:
arresto dell'accrescimento; - perdita di peso (diminuzione di due percentili nell'arco di 3 mesi) imputabile all'infezione da HIV-1; - febbre persistente; - candidiasi cronica muco-cutanea persistente per >2 mesi.

Mentre i *disturbi neurologici* devono comunque essere considerati un indice di peggioramento, la comparsa di nuove infezioni opportunistiche (in un paziente già in categoria clinica C) non è necessariamente indice di peggioramento clinico, ma può riflettere una situazione immunologica stabilmente compromessa. In tal caso, prima di modificare la terapia, si consiglia di valutare l'andamento dei parametri immunologici e virologici.

- Peggioramento immunologico.

Un peggioramento immunologico può essere definito sulla base dei seguenti elementi.

- perdita di almeno 10 centili in 3 mesi (se i valori percentuali di base dei linfociti CD4⁺ erano >15%), oppure
- perdita di almeno 5 centili in 3 mesi (se i valori percentuali di base dei linfociti CD4⁺ erano <15%), oppure
- rapido calo dei linfociti CD4⁺

Il dato deve essere comunque *confermato* mediante due determinazioni, effettuate a distanza di almeno 2 settimane.

- Peggioramento virologico e mancata risposta virologica.

Nel bambino può essere preso in considerazione un cambiamento di terapia quando:

- vi è un incremento significativo della carica virale, oppure
- successivamente al valore più basso raggiunto dopo l'inizio della terapia si verifica un incremento > 0.7 log₁₀/ml
- la riduzione della carica virale è < 1.0 log₁₀/ml dopo 8-12 settimane di terapia con 2 NRTI + 1 IP, oppure
- la riduzione della carica virale è < 0.7 log₁₀/ml dopo 8-12 settimane di terapia con 2 NRTI

Il fatto che in alcuni bambini non sia stato possibile ottenere una diminuzione della carica virale a livelli inferiori al minimo dosabile dopo 4-6 mesi di terapia, non è di per sé un criterio sufficiente per modificare la terapia. In questo caso andranno anche considerati i valori di partenza, l'età del bambino, l'andamento della carica virale. Se questi parametri fossero stabili, dopo una riduzione di > 1.0 log₁₀/ml, sarebbe consigliabile il monitoraggio.

- Scelta del nuovo regime terapeutico.

La scelta dei nuovi farmaci da utilizzare, qualora si decida di cambiare terapia, dipende dalle motivazioni che sono alla base della scelta e dai farmaci disponibili.

Vanno tuttavia considerati alcuni principi generali.

- In un bambino in cui la terapia con 2 NRTI si sia risolta con un fallimento terapeutico (con sospetto sviluppo di resistenza) può essere presa in considerazione la possibilità di iniziare con 2 o 3 nuovi NRTI oppure di iniziare con almeno un nuovo NRTI ed un IP.
- Quando si prende in considerazione la possibilità di introdurre un IP è molto importante valutare la *compliance* e l'aderenza alla terapia che il bambino e la famiglia sono in grado di offrire. Qualora vi siano dubbi in proposito, si consiglia di non iniziare la terapia con IP.

8.2.5. Dosaggi. I dosaggi dei singoli farmaci sono riportati nell' ALLEGATO 13.

9. TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN GRAVIDANZA E PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE MATERNO-FETALE.

La possibilità di introdurre misure terapeutiche e provvedimenti ostetrici capaci di ridurre la trasmissione materno-fetale del virus raccomanda l'offerta attiva del test per HIV a tutte le gestanti e a tutte le donne che progettano una gravidanza. In relazione alle caratteristiche epidemiologiche dell'infezione nel nostro paese potrebbe essere opportuno estendere l'incoraggiamento ad eseguire il test anche al partner della donna, che spesso può essere fonte di contagio o potrebbe diventarlo durante rapporti non protetti durante la gravidanza.

Il rischio di trasmissione materno-fetale del virus è in relazione inversamente proporzionale alla concentrazione di linfociti CD4 ed è aumentato in caso di AIDS materno. Questi dati epidemiologici su ampia casistica e studi specifici, ma su di un numero più limitato di casi, indicano che la carica virale materna è uno degli elementi decisivi per il rischio di passaggio del virus al feto suggerendo l'opportunità di ridurre al minimo la carica virale materna nell'interesse fetale.

I risultati di uno studio prospettico randomizzato (ACTG 075) indicano la possibilità di ridurre la trasmissione del virus mediante somministrazione di Zidovudina alla madre durante la gravidanza, in travaglio di parto ed al neonato per le prime sei settimane di vita. Lo studio ha dimostrato una riduzione del 70% del rischio di infezione (dal 25% del gruppo placebo all'8% del gruppo trattato) con buona tollerabilità ed assenza di significativa tossicità feto-neonatale. La progressiva introduzione di questa profilassi in numerosi paesi si è immediatamente riflessa con una riduzione del tasso di trasmissione al di sotto del 10%. Rimane comunque da valutare l'impatto di questa profilassi sia sulla storia dell'infezione materna sia la possibilità di tossicità a neonatale che si riveli a lungo