



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)
PER LA GESTIONE MATERNO-INFANTILE DELL'INFEZIONE DA HIV**

INDICE

INTRODUZIONE

pag. 4

PDTA DELLA GRAVIDA CON INFEZIONE DA HIV

pag. 5

A. INDIVIDUAZIONE PRECOCE DELLE DONNE INFETTE DA HIV (Early Detection)

B. DONNA CON INFEZIONE DA HIV

C. RETE REGIONALE DI ASSISTENZA ALLE GRAVIDE HIV POSITIVE O AFFETTE DA ALTRE IST

a) IL MODELLO SPOKE – HUB

D. PERCORSO ASSISTENZIALE DELLA GESTANTE CON INFEZIONE DA HIV

a) PROTOCOLLO PER L'ASSISTENZA IN GRAVIDANZA DI DONNE
CON INFEZIONE HIV

b) PROTOCOLLO DI COUNSELING PER LE MODALITA' DEL PARTO
E MODALITA' OPERATIVE

c) PROTOCOLLO FASE POST PARTUM E PUERPERIO

PDTA DEL NEONATO NATO DA MADRE CON INFEZIONE DA HIV

pag. 15

a) CENTRO DI CURA E FOLLOW UP DEL NEONATO ESPOSTO
AD HIV IN UTERO

b) MANAGEMENT DEL PAZIENTE ESPOSTO IN UTERO AD HIV

c) TIPO DI PROFILASSI ANTIRETROVIRALE

d) MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA

e) ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO INFEZIONI PERINATALI
A.O.U. FEDERICO II PER IL NEONATO ESPOSTO AD HIV IN UTERO

- a) DIAGNOSI CLINICO E VIRO-IMMUNOLOGICA
DEL BAMBINO CON INFEZIONE DA HIV
- b) VALUTAZIONE DELLE RESISTENZE A FARMACI ANTI-RETROVIRALI
- c) QUANDO INIZIARE LA TERAPIA?
- d) CON QUALI FARMACI INIZIARE LA TERAPIA?
- e) FALLIMENTO DELLA TERAPIA ARV
- f) MANAGEMENT DEL PAZIENTE HIV POSITIVO
- g) COMUNICAZIONE DI DIAGNOSI IN ETA' PEDIATRICA
- h) ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE
- i) TRANSIZIONE DEL PAZIENTE ALLA MEDICINA DELL'ADULTO
- l) VACCINAZIONI IN BAMBINO CON HIV
- m) PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DI FARMACI
- n) COSTI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

ALLEGATI:

- Allegato 1 – Scheda Centri HUB**
- Allegato 2 – Flowcharts**
- Allegato 3 - Tabelle**

INTRODUZIONE

Il Protocollo Diagnostico, Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento di governo dei processi produttivi ospedalieri dal punto di vista clinico, assistenziale ed organizzativo pensato per migliorare la gestione del paziente con specifiche malattie.

L'infezione da HIV ancora oggi riveste un ruolo rilevante in termini epidemiologici, economici e di impatto sulla qualità della vita dei pazienti trattati. L'elaborazione di uno specifico PDTA materno-infantile scaturisce dalla peculiare gestione delle donne infette durante la gravidanza ed al momento del parto, del neonato nato da madre infetta e del bambino con infezione da HIV.

Il *“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 e recepito dalla Regione Campania con DCA n° 59 del 05.07.2018, incentiva la promozione di protocolli gestionali specifici che contemplino un approccio multidisciplinare integrato infettivologo-ostetrico-pediatra sia nell'ambito dell'assistenza alla gravidanza nelle donne con HIV/AIDS *che dell'assistenza dei minori con HIV/AIDS* e che garantiscano un corretto e completo supporto e controllo della donna gravida e del nascituro relativamente alle problematiche cliniche e psicologiche, anche favorenti un successivo inserimento nel continuum of care.

Il presente documento, che fa seguito alla pubblicazione del PDTA per la gestione del paziente adulto con infezione da HIV (Regione Campania Decreto N. 69 DEL 15.07.2016 pubblicato sul BURC n° 54 del 8.8.16), affronta specificamente alcune peculiarità del contesto materno-infantile dando indicazioni su come diagnosticare l'infezione in base alle differenti fasce d'età del paziente, come iniziare il trattamento specifico anti-retrovirale (ARV), come trattare le eventuali complicanze dell'infezione da HIV e come prevenirne la trasmissione dell'infezione da madre a figlio. Tutte queste caratteristiche richiedono che il medico ginecologo e/o pediatra abbia specifiche competenze e conoscenze approfondite sul virus, sull'ospite, sulla farmacologia e sulle interazioni farmacologiche anche rispetto alla possibile comorbidità dei pazienti ed ai fattori legati all'età del soggetto.

Il PDTA materno-infantile dell'infezione da HIV/AIDS si propone di perseguire i seguenti obiettivi:

- individuare precocemente le donne infette per ottimizzarne la gestione per ridurre la progressione della malattia e il rischio di trasmissione ad altri soggetti adulti ed al prodotto del concepimento;
- standardizzare ed ottimizzare la gestione del paziente, per migliorare l'efficacia dei trattamenti disponibili;
- migliorare l'accessibilità dei pazienti ai servizi sanitari;
- razionalizzare l'utilizzo delle risorse impiegate;
- garantire la sostenibilità economica della patologia;
- ottimizzare la gestione a lungo termine di bambini ed adolescenti con infezione e terapia ARV di lungo termine.

Esso è rivolto prioritariamente a tutti gli Specialisti in Ginecologia, Pediatria e Infettivologia della Regione Campania, agli operatori sanitari delle strutture pubbliche, del privato accreditato e degli ospedali classificati.

A. INDIVIDUAZIONE PRECOCE DELLE DONNE INFETTE DA HIV (Early Detection)

La Giunta della Regione Campania, con delibera n° 147 del 12/04/2016 ha emanato le *“linee di indirizzo per l’offerta attiva e le modalità di esecuzione del test per HIV”* per l’identificazione precoce (early detection) delle persone con infezione da HIV attraverso una politica di offerta attiva del test sierologico, gratuito ed in anonimato, al fine di ridurre le conseguenze e le complicanze da infezione da HIV negli individui affetti.

Ai sensi della succitata DGR 147/2016 al paragrafo B.4 e dell’allegato 10A del DPCM del 12 gennaio 2017 *“Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”*(Gazzetta Ufficiale n° 65 del 18.3.2017 – suppl. ord. n° 15) il test per HIV va inserito tra gli accertamenti diagnostici eseguiti in epoca pre-concezionale, nell’ambito degli accertamenti diagnostici eseguiti nei primi tre mesi di gravidanza e ripetuto nel terzo trimestre. Il test va sistematicamente offerto ai partner delle donne in gravidanza o che intendano iniziarne una.

La conoscenza dello stato sierologico relativo ad HIV nelle donne in fase preconcezionale o quanto più precocemente in gravidanza consente il ricorso in tempi utili a schemi di profilassi materno-fetale che riducono drasticamente la trasmissione del virus al nascituro.

La paziente va immediatamente inviata ad un Centro di Diagnosi e Cura dell’infezione da HIV presso una delle U.O. di Malattie Infettive delle AA.OO. e AA.OO.UU. previo appuntamento telefonico con la struttura individuata al fine dell’adozione degli specifici protocolli diagnostici e terapeutici.

Allo stato i Centri di Diagnosi e Cura dell’infezione da HIV afferiscono alle U.O. di Malattie Infettive delle AA.OO. e AA.OO.UU. di seguito riportate:

A.O. “Moscati” di Avellino

A.O. “Gaetano Rummo” di Benevento

A.O. “San Sebastiano e Sant’Anna” di Caserta

Azienda Ospedali dei Colli di Napoli (Presidio Ospedaliero “Cotugno”)

A.O.U. della Campania “Luigi Vanvitelli”

A.O.U. “Federico II” di Napoli

A.O.U. “S. Giovanni di Dio e Ruggi D’Aragona” di Salerno

La donna sieropositiva gravida o con patologie ginecologiche HIV correlate va indirizzata al Centro di Riferimento Regionale (CER) per le Malattie Infettive e AIDS in Ostetricia e Ginecologia l’Azienda Ospedaliera Universitaria “Federico II” di Napoli, istituito con DGR n° 1273 del 5/4/2002.

B. DONNA CON INFEZIONE DA HIV

Il percorso assistenziale per le pazienti affette da infezione HIV, ma anche da eventuali altre Infezioni Sessualmente Trasmissibili (IST) che hanno un impatto sull’apparato genitale femminile in relazione a specifiche patologie ed alle problematiche della gravidanza, della prevenzione della trasmissione verticale e della riproduzione, deve prevedere percorsi assistenziali volti sia alla prevenzione oncologica, alla cura delle patologie ginecologiche correlate all’infezione HIV ed alle altre IST, sia , per le donne in età fertile, ad assicurare prestazioni assistenziali di diagnosi e cura della donna HIV+ in fase preconcezionale, durante la gravidanza, il parto ed il postpartum.

1) PREVENZIONE ONCOLOGICA A DELLE INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMISSIBILI (IST)

Alla donna HIV positiva devono essere fornite le seguenti prestazioni cliniche di diagnosi e cura:

- visita ginecologica
- consulenza contraccettiva e sessuale
- consulenza per la fertilità
- colpocitologia cervico-vaginale (PAP TEST)
- prelievi per microbiologia cervico-vaginale
- colposcopia ed eventuali biopsie mirate
- ecografie pelviche-ginecologiche transvaginali e transaddominali
- interventi di chirurgia cervico vulvo-vaginali in day-surgery
- terapia chirurgica ginecologica demolitiva

2) ASSISTENZA ALLA DONNA HIV+ IN FASE PRECONCEZIONALE

Le donne non gravide HIV-positive, in età fertile, ricevono tutte le prestazioni sanitarie di prevenzione e counselling preconcezionale, presso gli ambulatori ostetrico-ginecologici ed i consultori e le prestazioni di diagnosi e cura infettivologiche dai centri infettivologici della rete territoriale per una valutazione infettivologica preconcezionale. (**Allegato 3 - Tab. 1a e 1b**).

In particolare è necessario che ricevano chiare informazioni e specifiche prescrizioni diagnostico-terapeutiche in merito a:

- a. Trasmissione di HIV con particolare riferimento all'accertamento e/o alla prevenzione della trasmissione all'eventuale partner non infetto ed alla trasmissione verticale; possibilità e rischi legati a una sovra-infezione con differente ceppo di HIV da partner infetto;
- b. Infezioni sessualmente trasmissibili;
- c. Eventuali coinfezioni, in particolare con virus epatitici.
- d. È necessario effettuare la ricerca degli anticorpi anti HIV anche nei figli nati in precedenza mai testati per l'HIV.

3) VALUTAZIONE PRE-CONCEZIONALE IN DONNA HIV NEGATIVA CON PARTNER HIV POSITIVO

- a. E' necessaria una valutazione del partner HIV positivo al fine di ottenere il raggiungimento della soppressione virale tramite inizio o modifiche della terapia antiretrovirale. In caso di HIV-RNA rilevabile/ $>50\text{cp/ml}$ (in seguito le due espressioni verranno utilizzate indifferentemente).
- b. È raccomandata l'adozione delle misure di prevenzione della trasmissione di HIV.
- c. È sempre raccomandato lo screening, il trattamento e la prevenzione della trasmissione di altre infezioni sessualmente trasmissibili (IST).
- d. In caso di gravidanza si raccomanda la ripetizione del test HIV una volta a trimestre (e comunque prima della 36 settimana) [AIII].

4) ASSISTENZA DURANTE LA GRAVIDANZA, IL PARTO ED IL POSTPARTUM.

L'assistenza alla gravidanza delle donne HIV positive deve tenere conto delle necessità

assistenziali dell'intero percorso nascita dalla fase preconcezionale alla gravidanza ed al parto secondo i diversi scenari assistenziali in relazione al momento della diagnosi di infezione da HIV rispetto all'insorgenza della gravidanza.

L'obiettivo fondamentale è la tutela della salute della madre e del bambino.

Un punto nascita che assiste un numero eccessivamente piccolo di gravidanze HIV positive (meno di 3-4/anno) non potrà mai garantire né l'expertise, la formazione e l'aggiornamento del personale sanitario, né la disponibilità dei necessari presidi terapeutici.

È, pertanto, assolutamente necessario che una gestante HIV positiva venga assistita in un punto nascita che possieda il know-how per tutte le necessarie cure perinatali, in particolare sia in grado di:

- a) assistere adeguatamente il travaglio ed il parto in relazione alle sue condizioni immunitarie ed offrire durante il travaglio ed il parto una specifica terapia antiretrovirale in collegamento funzionale con i reparti infettivologici;
- b) garantire un'adeguata assistenza al neonato in un nido provvisto dei presidi diagnostici e dei necessari farmaci antiretrovirali per la diagnosi neonatale, la profilassi della trasmissione verticale ed il trattamento dell'infezione HIV neonatale.

Per realizzare questi obiettivi è necessario costruire un percorso assistenziale in rete secondo il *modello Spoke – HUB* tra ambulatori e consultori pubblici e privati i punti nascita pubblici, del privato accreditato e degli ospedali classificati ed il Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Infettive e AIDS in Ostetricia e Ginecologia (CER), definendo compiti e funzioni.

Tale modello di assistenza si rende necessario al fine di garantire la gestione della specifica situazione clinica delle gestanti HIV positive e soprattutto per la prevenzione della trasmissione verticale (materno-fetale) dell'infezione HIV durante la gravidanza ed il parto nel rispetto delle specifiche esigenze etnico-sociali e delle modalità più naturali possibili degli eventi del parto.

C. RETE REGIONALE DI ASSISTENZA ALLE GRAVIDE HIV POSITIVE O AFFETTE DA ALTRE IST

Il percorso nascita delle donne gravide HIV-positive deve essere organizzato in maniera da offrire tutte le prestazioni di diagnosi e cura in tutte le fasi del processo riproduttivo dalla fase preconcezionale alla gravidanza ed al parto, secondo i seguenti scenari suggeriti dalle linee guida e dalla letteratura scientifica più aggiornate in relazione al momento della diagnosi di infezione da HIV e dell'inizio della gravidanza:

- a) gestante HIV positiva nota, già in cura presso uno specifico reparto infettivologico del territorio;
- b) gestante naive che scopre di essere HIV positiva dopo i test di screening e di conferma diagnostica eseguiti in gravidanza;
- c) gestante a sierologia sconosciuta per infezione HIV, che giunge in travaglio di parto in un punto nascita con sospetta sierologia positiva HIV, per comportamenti o altri fattori di rischio.

A tutte queste situazioni la rete dei consultori e degli ambulatori territoriali pubblici o privati, o di associazioni di volontariato (es. Emergency), in collegamento funzionale con la rete dei punti nascita, secondo il modello del percorso nascita (Hub e Spoke), deve poter essere in grado di fornire adeguata assistenza e risposte cliniche.

In particolare ciascuna struttura secondo il proprio livello di cura e dei suoi collegamenti funzionali deve offrire:

- 1) il miglioramento e l'implementazione dell'offerta degli screening che devono essere rivolti a tutte le donne desiderose di prole o gravide;
- 2) la consulenza infettivologica per definire lo stato della infezione HIV, la carica virale e l'erogazione di terapie antiretrovirali, in relazione all'età gestazionale, alle donne risultate positive ai test di conferma;
- 3) lo screening delle altre MST e di altre eventuali malattie infettive contagiose attualmente emergenti, in relazione all'etnia delle donne (TBC);
- 4) Il supporto specifico per la coesistenza di altre condizioni di disagio socioeconomico, come immigrazione illegale, tossicodipendenze, che spesso si associano all'infezione HIV;
- 5) la mediazione culturale nella propria lingua di origine per le migranti;
- 6) tutte le prestazioni di diagnosi e cura in gravidanza previste dai vigenti LEA al fine di identificare precocemente eventuali condizioni aggiuntive di rischio ostetrico;
- 7) informazioni adeguate alla gestante HIV positiva sulle problematiche del parto (vaginale o taglio cesareo) in relazione alla sua specifica condizione immunologica, alla compliance ai farmaci antiretrovirali ed alle misure per prevenire la trasmissione intrauterina ed intrapartum del virus HIV al feto. A tal fine è necessario applicare quanto è emerso con forte evidenza scientifica in letteratura circa la possibilità di offrire il parto per le vie naturali alle donne che presentano i requisiti specifici;
- 8) informazioni sull'assistenza neonatologica specifica volta a prevenire la trasmissione verticale del virus in periodo neonatale. In tale ottica i medici che seguono la gestante HIV positiva devono indirizzare la gestante verso punti nascita che siano in grado di offrire la migliore assistenza possibile e siano dotati dei farmaci necessari per la prevenzione e di personale sanitario esperto.

a) IL MODELLO SPOKE – HUB

a.1) CENTRI SPOKE

- AMBULATORI E CONSULTORI PUBBLICI E PRIVATI ed organizzazioni di volontariato (Emergency, ecc.).

Compiti delle strutture territoriali ambulatoriali sono quelli di offrire assistenza di base alle donne sieropositive o a rischio di sieropositività, attraverso l'implementazione dello screening e l'offerta attiva di collegamenti funzionali con la rete infettivologica e con la rete dei punti nascita. In particolare:

- 1) offrire a tutte le donne il counseling preconcezionale ed i test di screening previsti da vigenti LEA per la fase preconcezionale, in particolare implementando l'offerta del test HIV;
- 2) offrire ed implementare il test di screening nel corso della gravidanza di tutte le donne a sierologia non nota, individuando le positive ed indirizzandole ad un Centro di Diagnosi e Cura dell'infezione da HIV presso una delle U.O. di Malattie Infettive delle AA.OO. e AA.OO.UU. per l'inquadramento clinico-immunologico;
- 3) indirizzare le donne HIV positive prima della gravidanza ad un Centro di Diagnosi e Cura dell'infezione da HIV anche in previsione di una eventuale gravidanza;
- 4) offrire le prestazioni di diagnosi e cura alle donne a sierologia nota nel corso della gravidanza assicurando un collegamento funzionale con il Centro di Diagnosi e Cura dell'infezione da HIV che ha in carico la paziente, per garantire adeguata valutazione clinico-immunologica con i test della viremia e delle popolazioni linfocitarie, e opportuni protocolli di terapia ART nel corso della gravidanza;

- 5) offrire lo screening in gravidanza iniziale per le altre MST ed eventualmente per le donne sospette di infezioni emergenti (TBC) ed indirizzare le positive al centro di riferimento infettivologico più vicino per il counseling diagnostico e terapeutico;
- 6) indirizzare in corso di gravidanza le donne sieropositive al CER;
- 7) prendersi carico delle puerpere sieropositive dopo la dimissione.

- PUNTI NASCITA PUBBLICI E PRIVATI

Compiti di tutti i punti nascita sono:

- 1) implementazione del test di screening per l'HIV con l'offerta attiva del test rapido a tutte le gestanti in travaglio che si presentano al Pronto Soccorso Ostetrico senza aver eseguito lo screening in gravidanza nel I e III trimestre;
- 2) trasferimento in utero al CER per l'assistenza al parto ed al neonato di tutte le donne sieropositive;
- 3) assistenza alle donne gravide sieropositive in travaglio di parto avanzato o in condizioni di urgenza indifferibile, quindi solo qualora non fosse possibile il trasferimento al CER, provvedendo alla erogazione di terapia antiretrovirale ed attuando i protocolli di assistenza al parto per le vie naturali o mediante taglio cesareo secondo le modalità volte a ridurre la trasmissione verticale dell'HIV;
- 4) trasferimento prioritario del neonato dopo la nascita al centro neonatologico di riferimento HIV per le opportune prestazioni di diagnosi e cura, previo contatto con il Centro per le Infezioni Perinatali dell'AOU Policlinico Federico II.

Le aziende sanitarie regionali che non dispongono di propri servizi o reparti di Ginecologia ed Ostetricia possono servirsi di prestazioni specialistiche per le donne HIV positive fornite da altre aziende regionali secondo le procedure amministrative previste dalle vigenti normative di legge. Tuttavia per la gestione della donna HIV-positiva in stato di gravidanza il punto di riferimento per le altre aziende sanitarie resta il Centro HUB della regione Campania.

a.2) CENTRO HUB

Attualmente in Regione Campania esiste un solo Centro HUB per caratteristiche di competenze specifiche, multidisciplinarietà, collegamenti funzionali con i centri SPOKE del territorio e volumi di attività significativi, ed è quello del CER per le Malattie Infettive e l'HIV in Ostetricia e Ginecologia dell'AOU Federico II (**Allegato 1 - Scheda Centro HUB**).

Il CER per le Malattie Infettive e l'AIDS in Ostetricia e Ginecologia, in collaborazione con i Centri di Diagnosi e Cura dell'infezione da HIV del territorio regionale, garantisce, quale Punto nascita di II livello specializzato, in interazione funzionale con il reparto di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'AOU Federico II, la gestione di tutte le problematiche ostetriche correlate alle infezioni in gravidanza che possano avere ripercussioni perinatali.

In particolare:

- 1) infezione HIV - assistenza in gravidanza ed assistenza medico chirurgica per il parto e le complicanze della gravidanza, come parto prematuro, preeclampsia e IUGR, Interruzione volontaria di gravidanza (IVG);
- 2) altre Malattie Sessualmente Trasmissibili (MST) quali Sifilide, HPV, Chlamydia, HSV;
- 3) infezioni emergenti con possibile impatto sulla gravidanza (Parvovirus, Listeria, epatiti HCV/HBV, Malaria, Tubercolosi);
- 4) malattie infettive contagiose ad impatto materno e perinatale, come varicella e sindromi influenzali. In particolare nei periodi epidemici vengono sempre più richieste di erogazione

di immunoglobuline specifiche antivaricella in donne gravide esposte a rischio di contagio, richiesta di ricoveri per donne gravide con forme morbose respiratorie critiche ed assistenza al parto. Analoghe richieste di assistenza si verificano durante la fase epidemica stagionale influenzale.

Le prestazioni assistenziali ostetriche e ginecologiche sono erogate dal CER con le modalità e l'organizzazione riportata nell'allegato 1 - Scheda Centri HUB

Compito del CER è assicurare alle gestanti a rischio infettivologico per HIV (sieropositive e donne partner di sieropositivi) tutti i livelli di cure opportune in gravidanza (visita ostetrica, ecografia e counseling per eventuale diagnosi invasiva prenatale, monitoraggio cardiotocografico, ecc). Al momento del parto va garantita l'attuazione di protocolli per la prevenzione della trasmissione del virus al bambino secondo le attuali linee-guida: terapia antiretrovirale endovenosa e scelta della modalità di parto più opportuna, taglio cesareo elettivo o, in casi accuratamente selezionati, parto vaginale. Questo ha consentito di ridurre il tasso di trasmissione verticale a < 1%.

I neonati vanno, poi, trasferiti presso l'U.O. di Neonatologia, dove, sono sottoposti ad uno specifico protocollo diagnostico-terapeutico per la prevenzione della trasmissione perinatale dell'infezione HIV.

Poiché, dai dati epidemiologici emerge che un rilevante numero di donne HIV positive appartiene a gruppi ad alto rischio sociale (immigrate, clandestine, tossicodipendenti, single, ecc) è necessario offrire loro oltre che le opportune terapie ostetrico-ginecologiche anche un concreto supporto anche attraverso eventuali mediatori culturali e servizi sociali. In tale ottica l'assistenza domiciliare alle pazienti ostetrico-ginecologiche HIV+ deve assicurare la continuità delle cure in gravidanza, dopo il parto e nel puerperio e dopo interventi ginecologici a pazienti HIV+ di basso livello socioeconomico.

Allo stato si è già sviluppata una rete interattiva tra case-famiglia e strutture territoriali volta a garantire l'afferenza all'ambulatorio del CER di Malattie Infettive ed AIDS in gravidanza per un'adeguata assistenza durante la gravidanza ed il parto.

L'organizzazione e l'esecuzione dell'assistenza domiciliare in Regione Campania a favore dei soggetti affetti da HIV/ AIDS è regolata con DCA n° 15 del 20/03/2014, pubblicato sul BURC n° 20 del 31/03/2014.

Il servizio di assistenza domiciliare si pone l'obiettivo di supportare sia durante il ricovero che in relazione alla dimissione (dimissione protetta) le donne socialmente a rischio (extracomunitarie, tossicodipendenti) attraverso visite domiciliari volte a garantire la piena ripresa dopo il parto e il puerperio e fornire supporto tenendo conto anche degli aspetti relazionali. È, infatti, possibile così individuare più facilmente gli indicatori di depressione post-partum e/o programmare un'adeguata contraccezione.

Analogamente il servizio si pone l'obiettivo di supportare le donne HIV+ sottoposte ad interventi chirurgici ginecologici che necessitino di ulteriori cure postchirurgiche (medicazioni ferite, ecc).

Queste prestazioni sono erogate con il supporto dei mezzi di trasporto dell'AOU Federico II.

Così come previsto dal succitato PNAIDS, per la gestione delle donne con HIV/AIDS e/o altre IST, il CER ostetrico-ginecologico deve garantire personale medico-sanitario specificamente formato quali:

- Medici ginecologi con formazione specifica nella gestione delle problematiche ostetrico-ginecologiche delle donne e/o adolescenti con HIV/AIDS
- Infermieri con specifica formazione nell'organizzazione di un ambulatorio cui afferiscono e si trattano donne con infezione da HIV

- Ostetriche con specifica formazione nell'assistenza alla gravida con infezione da HIV durante la gravidanza e nel percorso sala parto/sala operatoria
- Psicologi con esperienza nella gestione di donne e/o adolescenti con HIV, nella comunicazione di diagnosi, nel supporto alla donna e alla sua famiglia con particolare attenzione alla tutela della privacy, al periodo postpartum e/o post intervento ginecologico soprattutto oncologico e nell'eventualità di un vissuto di violenza sessuale o familiare;
- Mediatrice culturale con specifica formazione nell' ambulatorio dedicato all'accoglienza di migranti con HIV/AIDS.

Va, inoltre, garantita la privacy ed un'adequata accoglienza anche per le pazienti non autosufficienti che vengono accompagnate spesso dai Centri Infettivologici in barella o con la sedia a rotelle.

D. PERCORSO ASSISTENZIALE DELLA GESTANTE CON INFEZIONE DA HIV

Ai fini di una corretta assistenza in gravidanza ed al parto presso il CER per le Malattie Infettive e l'AIDS in Ostetricia e Ginecologia dell'AOU Federico II di Napoli è garantita l'adozione degli specifici protocolli del percorso assistenziale ostetrico e le modalità del parto come di seguito riportati:

a) PROTOCOLLO PER L'ASSISTENZA IN GRAVIDANZA DI DONNE CON INFEZIONE HIV (Allegato 3 - Tab. 2-4)

- Screening sierologico per Toxoplasma e Lue, dovranno essere fornite informazioni comportamentali in modo da ridurre il rischio di contrarre queste infezioni nel corso della gravidanza. In caso di sierologia negativa per HBV e HAV, dovrà essere consigliata vaccinazione specifica da eseguire dal secondo trimestre di gravidanza.
- In caso di HCV positività, non ci sono informazioni disponibili sull'uso in gravidanza dei DAA anti-HCV. La ribavirina è controindicata in gravidanza; interferone alfa e peg-interferone alfa non sono raccomandati in gravidanza.
- Nel I trimestre o quando possibile, discutere di diagnosi prenatale e programmare test di screening non invasivi o test diagnostici invasivi per alterazioni cromosomiche. È raccomandato eseguire controllo ecografico precoce per datazione gravidanza e programmare controlli ecografici come previsti nelle gravidanze a rischio.
- In caso di indicazione ostetrica all'amniocentesi o di volontà della donna ad effettuarla, è raccomandabile la sua esecuzione in condizioni di soppressione virale.

Le donne HIV positive devono eseguire terapia antiretrovirale.

L'obiettivo della cART è, laddove applicabile, mantenere la viremia di HIV non rilevabile, o raggiungerlo il più rapidamente possibile nel caso in cui si inizi il trattamento in gravidanza.

La terapia antiretrovirale sarà concordata insieme all'infettivologo curante della paziente sulla scorta della storia infettivologica e terapeutica e dispensata in regime di compensazione dal centro infettivologico che ha in carico la donna; ad esso spetterà la scelta dei farmaci in accordo alle vigenti raccomandazioni nazionali ed internazionali; "Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1" [Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (ultimo aggiornamento disponibile al sito: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal->

[guidelines/0](#)).

b) PROTOCOLLO DI COUNSELING PER LE MODALITA' DEL PARTO E MODALITA' OPERATIVE (Allegato 3 - Tab. 5-7)

La storia naturale della prevenzione della trasmissione verticale del virus HIV sulla base delle evidenze scientifiche disponibili aveva portato a ritenere che il taglio cesareo elettivo rappresentasse la migliore modalità di parto per questo obiettivo. Oggi, tuttavia, sia in relazione alla maggiore efficacia delle terapie ART nel ridurre significativamente la carica virale sia in relazione alla necessità di rispettare il vissuto delle donne, specie quelle migranti, per le quali il parto per le vie naturali è preferibile, si sta procedendo anche nel nostro paese all'attuazione di un protocollo per definire quali devono essere le caratteristiche cliniche delle donne HIV positive cui offrire il parto vaginale in condizioni di sicurezza per la trasmissione dell'infezione al nascituro (Allegato 3 - Tab. 5). A tal fine è stato prodotto uno specifico protocollo del Gruppo SIGO ed è in corso uno studio prospettico osservazionale che è attualmente in fase avanzata ed i cui risultati preliminari sono molto promettenti. È evidente che esistono specifiche situazioni di rischio come la prematura rottura delle membrane amniocoriali per le quali ci si deve attenere alla Tab. n. 6 dell'allegato 3.

Inoltre alla donna durante il ricovero e alla dimissione dovranno essere garantite: l'assunzione della HAART in corso, l'inibizione dell'allattamento al seno, un counselling contraccettivo idoneo e la vaccinazione anti-Rosolia, anti-HBV, anti-Varicella in caso di documentata suscettibilità. (Allegato 3 - Tab. 7)

c) PROTOCOLLO FASE POST PARTUM E PUERPERIO

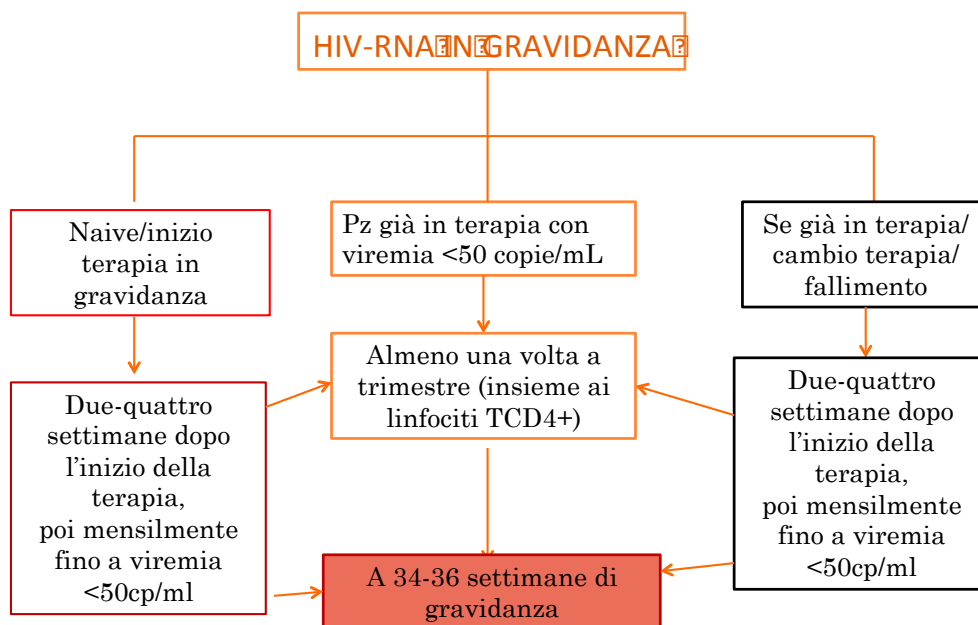
L'assistenza postpartum ed in puerperio alle donne HIV positive deve prevedere:

- 1) supporto psicologico a puerperio in particolare rivolta alle condizioni ad alto rischio sociale: donne singole, mariti o compagni sieropositivi o con particolari e specifici problemi psicosociali;
- 2) necessità di mediazione culturale;
- 3) inibizione precoce della lattazione;
- 4) profilassi antibiotica per le complicanze settiche nelle donne sottoposte a parto mediante taglio cesareo;
- 5) dimissione protetta con l'ausilio di personale dedicato all'assistenza domiciliare per il sostegno precoce al puerperio ed alle problematiche cliniche postchirurgiche.

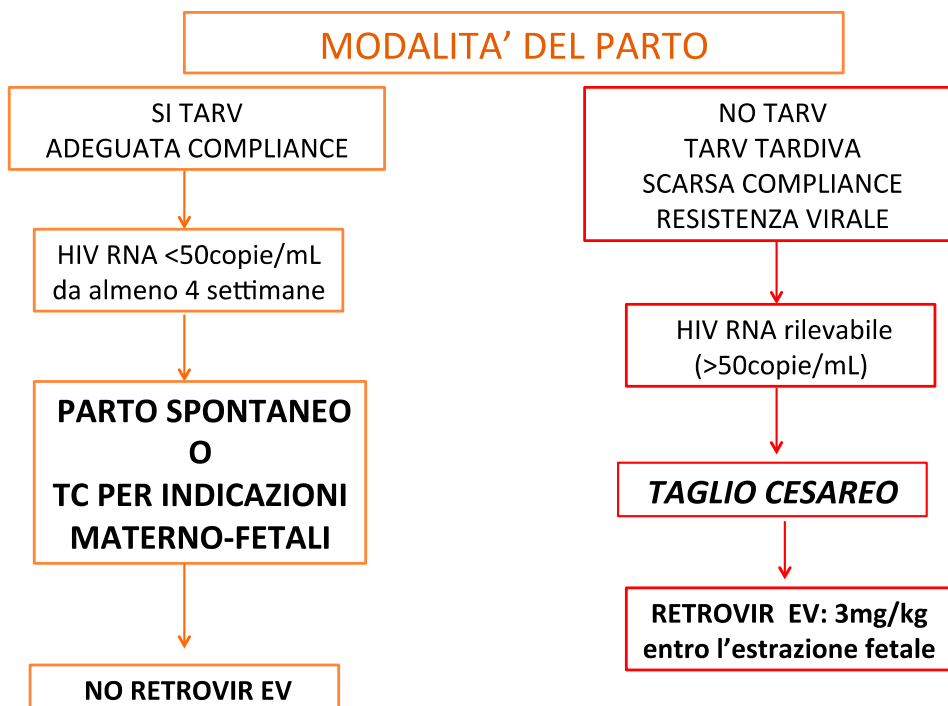
Gli scenari sopra menzionati sono in accordo con le vigenti "Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 e le [Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (ultimo aggiornamento disponibile al sito: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>)

Di seguito sono schematizzate il percorso assistenziale ostetrico e le modalità del parto utilizzati presso il CER per le Malattie Infettive e l'AIDS in Ostetricia e Ginecologia dell'AOU Federico II di Napoli.

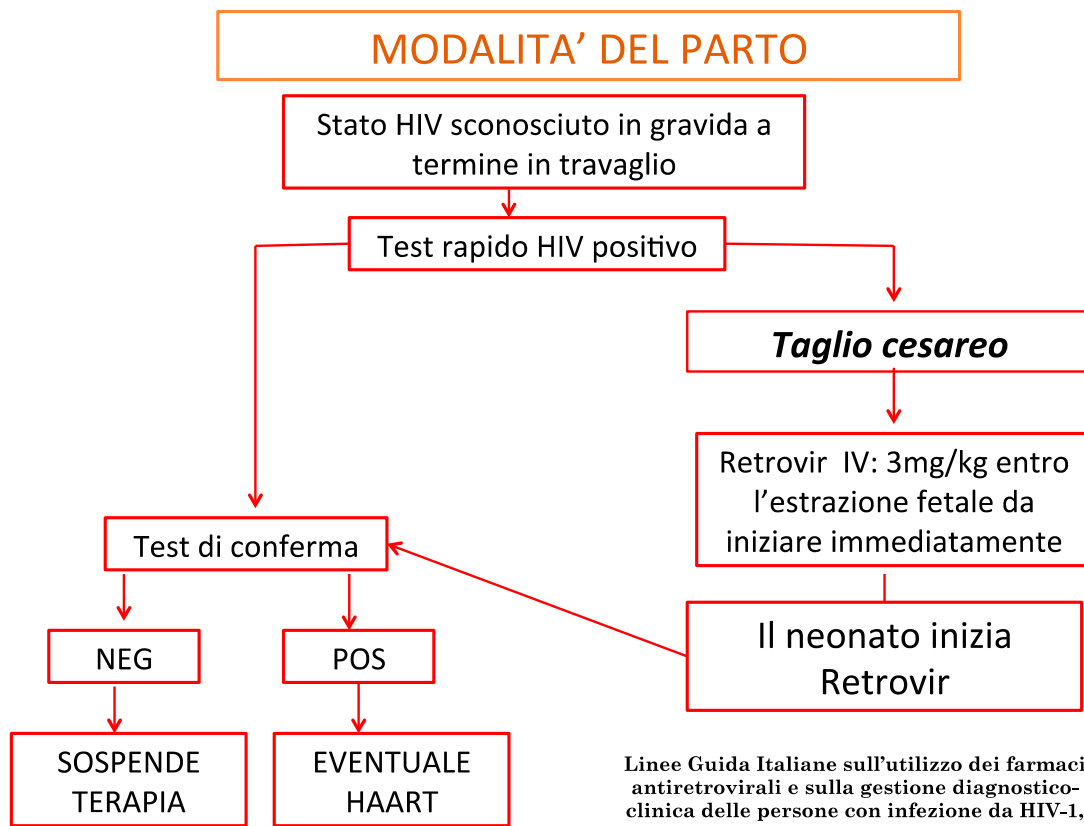
PROTOCOLLO MATERNO – FIGURE



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



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



PDTA DEL NEONATO NATO DA MADRE CON INFEZIONE DA HIV

Il PDTA dei neonati esposti ad infezione da HIV in utero si propone di perseguire i seguenti obiettivi:

- Individuare tempestivamente i neonati figli di madre HIV-positiva, per mettere in atto le procedure necessarie per ridurre il rischio di contagio
- Definire il tipo di profilassi farmacologica del neonato (scelta del farmaco/i e durata della terapia) sulla base delle caratteristiche di malattia materna
- Standardizzare ed ottimizzare la gestione del paziente esposto, per migliorare il sistema di monitoraggio del rischio di trasmissione e degli effetti collaterali della profilassi con farmaco/i antiretrovirale/i
- Avviare il follow up del paziente alla dimissione dal punto nascita
- Migliorare l'accessibilità dei pazienti ai servizi sanitari
- Razionalizzare l'utilizzo delle risorse impiegate
- Garantire la sostenibilità economica del follow up dei neonati esposti ad HIV in utero

Risulta, pertanto di fondamentale importanza che il neonato da madre HIV+ venga immediatamente preso in carico e assistito da un Centro, di provata esperienza, che garantisca che il neonato venga assistito in un nido provvisto dei presidi diagnostici per identificare l'eventuale trasmissione del virus e dei necessari farmaci antiretrovirali per la profilassi della trasmissione verticale dell'infezione HIV.

a) CENTRO DI CURA E FOLLOW UP DEL NEONATO ESPOSTO AD HIV IN UTERO

E' individuato quale Centro di cura e follow up del neonato esposto ad HIV in utero il Centro per le Infezioni Perinatali, U.O. Neonatologia, AOU Federico II, Napoli (per riferimenti vedere **Allegato 1**). I neonati esposti ad HIV in utero seguiti presso il Centro per le Infezioni Perinatali sono stati 17 nel 2015 (di cui due nati a Salerno), 14 nel 2016 (di cui uno nato a Salerno), 18 al 30.09.17 (di cui uno nato a Milano e uno nato a Salerno).

La presa in carico di un neonato esposto ad HIV in utero prevede il follow-up del paziente fino ai 18 mesi di vita per escludere la trasmissione dell'infezione, con controlli periodici frequenti soprattutto in corso di profilassi antiretrovirale per il monitoraggio dell'aderenza alla terapia e degli effetti collaterali della stessa.

L'attività del centro è garantita dalle seguenti professionalità:

- Medici pediatri/neonatologi con formazione in malattie infettive
- Infermieri con formazione nella gestione del neonato/lattante con sospetta infezione perinatale e con funzioni di coordinatore del centro e delle attività amministrative/burocratiche relative a pazienti con sospetta infezione da HIV

b) MANAGEMENT DEL PAZIENTE ESPOSTO IN UTERO AD HIV

L'obiettivo deve essere escludere l'infezione da HIV con test appropriati. Nel caso di lattante non infetto, gli Ab anti HIV si riducono fino a scomparire dal 6° al 18° mese di vita. Nel caso di bambino infetto: dopo il 18° mese di vita si assiste a positività degli Ab anti HIV (gli Ab prodotti dal paziente infetto vanno a sostituire quelli materni trasmessi per via transplacentare). Prima dei 18 mesi di vita, il gold standard per la diagnosi di infezione da HIV è rappresentato dai test virologici (determinazione dell'HIV RNA). In caso di positività del primo test virologico, il risultato positivo va confermato da un secondo test virologico (eseguito dopo le prime 4 settimane di vita). I test sierologici, quindi, assumono valenza per la diagnosi di bambino infetto solo dopo i 18-24 mesi di

età. Anche in caso di test virologici negativi, è raccomandata la determinazione degli Ab anti-HIV a 18 mesi per confermare la sieronegativizzazione.

In caso di madre con stato sierologico per HIV non noto (secondo la legislazione italiana vigente lo screening sierologico per HIV in gravidanza può essere eseguito solo previo consenso firmato della gravida), secondo le indicazioni nazionali e internazionali, il neonato deve essere sottoposto ad accertamenti tramite test rapido entro le prime 6-12 ore di vita (per eseguire esami sul neonato non è richiesta l'autorizzazione della madre/genitori); è richiesta comunque la successiva conferma con test tradizionali [Manuale di Infettivologia Neonatale (edizione 2016); Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Last updated: October 5, 2017)]. I risultati del test rapido dovrebbero essere disponibili entro poche ore. In caso di positività del test rapido, la profilassi del neonato deve essere iniziata rapidamente, prima di attendere il risultato del test di conferma (poi eventualmente sospesa in caso di negatività dei test di conferma eseguiti sulla madre). Si sottolinea che l'esecuzione del test rapido non è effettuabile in tutti i punti nascita e che comunque il test è gravato da molti falsi positivi e falsi negativi. Pertanto, qualora si abbia a disposizione un servizio di virologia in grado di fornire in breve tempo i risultati dei test virologici tradizionali (Ab anti HIV e HIV RNA), come nel caso dell'AOU Federico II (almeno nelle ore diurne e nei giorni feriali i risultati dei test tradizionali vengono forniti in poche ore, previa segnalazione del caso al responsabile del servizio di virologia), questi sono da preferire per programmare il successivo follow up e prendere decisioni in merito all'inizio e al tipo di profilassi antiretrovirale da attuare.

In **Tabella 8** dell'allegato 3 è riportato il timing delle valutazioni clinico-laboratoristiche che il Centro Infezioni Perinatali effettua nel paziente esposto ad HIV in utero (in accordo alle raccomandazioni nazionali ed internazionali). Indipendentemente dalle caratteristiche di malattia materna e dal tipo di profilassi antiretrovirale somministrata al neonato, in tutti i figli di madre HIV positiva (nei Paesi Industrializzati) è assolutamente controindicato l'allattamento al seno materno.

c) TIPO DI PROFILASSI ANTIRETROVIRALE

Tutti i neonati esposti in utero ad HIV devono ricevere una profilassi antiretrovirale postpartum. In **Tabelle 9-12** dell'allegato 3 sono riportati i farmaci antiretrovirali utilizzati per la profilassi neonatale con i relativi dosaggi [Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Last updated: October 5, 2017); Manuale di Infettivologia Neonatale (edizione 2016)]. La scelta del farmaco/i antiretrovirale/i per la profilassi post-esposizione è legata alle caratteristiche di malattia materna (viremia, aderenza alla terapia, completezza delle indagini virologiche in corso di gravidanza). La profilassi del neonato deve essere iniziata quanto prima, possibilmente entro 6-12 ore dalla nascita. Il rischio di trasmissione verticale dell'infezione è aumentato in caso di trattamento materno antepartum/intrapartum incompleto o non effettuato, e se l'HIV RNA sierico materno è positivo, soprattutto se la carica è elevata.

La zidovudina rappresenta il farmaco antiretrovirale raccomandato per tutti i neonati figli di madre HIV-positiva. In accordo alle recenti raccomandazioni internazionali (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>), il trattamento con zidovudina per una durata di 4 settimane (anziché 6 settimane) può essere indicato in caso di neonati a termine con madre che ha ricevuto la terapia antiretrovirale standard durante la gravidanza ed in presenza di una soppressione virale materna sostenuta (definita da HIV RNA al di sotto del limite di sensibilità del test) con nessun rischio di non buona aderenza alla terapia (tale regime è adottato nel Regno Unito e in altri Paesi Europei). In tutti gli altri casi, il regime di profilassi è previsto per una durata di 6 settimane.

Un regime di profilassi a più farmaci antiretrovirali è raccomandato in caso di alto rischio di trasmissione verticale dell'infezione, quali donna 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. La nevirapina è l'unico inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa per il quale esiste una formulazione pediatrica e indicato nella profilassi neonatale. Le raccomandazioni USA sull'HIV perinatale riportano la possibilità nel neonato ad alto rischio di effettuare uno schema di profilassi a 2 farmaci (zidovudina+nevirapina) (**Allegato 3 - Tabella 11**). Trials sull'utilizzo di una terapia a tre farmaci (zidovudina+nevirapina+lamivudina) sono tutt'ora in corso (trial IMPAACT P1115) (**Allegato 3 - Tabella 12**). Al momento, non ci sono chiare indicazioni sul dosaggio e la durata della terapia con nevirapina e lamivudina nello schema di profilassi a tre farmaci.

d) MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA

Il neonato esposto ad HIV in utero deve essere strettamente monitorato per gli effetti collaterali della profilassi antiretrovirale. In particolare, vanno monitorati gli effetti collaterali ematologici (soprattutto anemia) della zidovudina tramite valutazione periodica dell'emocromo con formula (**Allegato 3 - Tabella 8**). Non ci sono molti dati sulla tossicità nel neonato in caso di profilassi a più farmaci.

Casi di iperlatticoacidemia sono stati segnalati in neonati in profilassi antiretrovirale esposti in utero a farmaci antiretrovirali materni. Tuttavia, nella maggior parte dei casi si tratta di una condizione transitoria e asintomatica. La determinazione routinaria dell'acido lattico non è pertanto raccomandata e va considerata solo in caso di comparsa di sintomi neurologici.

e) ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO INFEZIONI PERINATALI A.O.U. FEDERICO II PER IL NEONATO ESPOSTO AD HIV IN UTERO

Per i nati presso il CER dell'AOU Federico II:

- Valutazione infettivologica neonatale pre-parto dei fattori di rischio materni, ove possibile, per una corretta pianificazione degli interventi e delle scelte terapeutiche da attuare nel neonato
- Dopo la nascita: inizio della profilassi antiretrovirale secondo i tempi e le modalità sopra riportati
- Consulenza infettivologica neonatale nel corso della degenza del neonato esposto a HIV in utero per valutazione delle condizioni cliniche del paziente, monitoraggio dell'andamento della profilassi e degli eventi avversi alla terapia
- Successiva presa in carico del neonato presso il Centro Infezioni Perinatali attraverso invio di richiesta di presa in carico tramite compilazione di apposito modulo (**Allegato A**), corredato da epicrisi e da fotocopia della cartella clinica neonatologica

Per i nati presso altri presidi regione Campania o extra-Regione:

- Contatto telefonico con il Centro di infezioni Perinatali (**Allegato 1**) per la valutazione del rischio di trasmissione e del tipo di profilassi antiretrovirale da somministrare al neonato e successivo trasferimento del neonato presso il centro neonatologico di riferimento HIV appena le condizioni cliniche del bambino lo permettono. In caso di mancata disponibilità dei farmaci antiretrovirali presso il punto nascita o in caso di fattori materni o neonatali di aumentato rischio di trasmissione verticale dell'infezione, il trasferimento deve avvenire entro meno di massimo 6-12 ore, secondo le indicazioni e modalità concordate con il Centro.

In tutti i casi, dopo la segnalazione al Centro Infezioni Perinatali, lo stesso centro si occuperà di:

- Organizzare il primo accesso in DH presso il Centro Infezioni Perinatali con telefonata alla famiglia per comunicare data e modalità dell'accesso
- Prescrivere la profilassi antiretrovirale per la durata necessaria della terapia, monitorandone l'aderenza al trattamento e gli effetti collaterali, e adeguando il dosaggio del/i farmaco/i al peso corporeo del neonato/lattante
- Escludere altre coinfezioni (se non già effettuato)
- Valutare il rischio sociale della famiglia
- Monitorare la crescita del paziente
- Favorire il rispetto del programma vaccinale di routine
- Follow up del lattante esposto ad HIV in utero fino all'età di 18 mesi per confermare la negativizzazione degli Ab anti HIV (se paziente HIV RNA negativo)
- Invio del paziente presso il Centro di Riferimento HIV Pediatrico AOU Federico II in caso di diagnosi di infezione (positività dell'HIV RNA o persistenza degli Ab anti-HIV dopo il tempo previsto per la negativizzazione) per la presa in carico e successivo follow up
- Invio dopo il 18° mese del paziente HIV-esposto in utero al pediatra curante in caso di esclusione dell'infezione (negativizzazione degli Ab anti HIV) con consegna alla famiglia di lettera di dimissione
- Rispetto della privacy del paziente e della famiglia

Considerata la necessità di iniziare nel neonato esposto ad HIV la profilassi antiretrovirale quanto prima (un ritardo comporta un rischio aumentato di contagio del neonato), è fondamentale il supporto del laboratorio nell'affidabilità degli esami di laboratorio e nel fornire tempestivamente i risultati soprattutto in caso di situazione sierologica per HIV materna non nota (test rapido alla madre e/o al neonato). E' necessario, inoltre, garantire al punto nascita la pronta disponibilità del/i farmaco/i per la profilassi del neonato. Il farmaco/i per la profilassi antiretrovirale deve/devono essere forniti dal punto nascita (in genere per la profilassi con zidovudina un'unica confezione è sufficiente a coprire le 4-6 settimane di profilassi); in alternativa il Centro Infezioni Perinatali si occupa della fornitura del/i farmaco/i una volta avvenuta la presa in carico del paziente.

Un'altra criticità è rappresentata dalla necessità di impegnativa per "DH Infezioni Perinatali" a cura del pediatra curante per poter effettuare il primo accesso presso il Centro Infezioni Perinatali (la possibilità di poter esibire l'impegnativa al primo accesso in DH è condizione imprescindibile per l'avvio del programma di follow up per cui tale disponibilità deve essere presa in considerazione al momento della dimissione dal punto nascita del neonato esposto ad HIV in utero).

BAMBINO CON INFEZIONE DA HIV

Dall'inizio dell'epidemia, nel Registro Italiano dell'Infezione da HIV in Pediatria, sono stati registrati oltre 9000 bambini nati da madre con infezione da HIV. Attualmente circa 800 bambini convivono con l'infezione nel nostro paese.

Come per l'adulto, anche nel bambino, l'introduzione della terapia antiretrovirale nel 1996 ha radicalmente modificato la storia naturale della malattia e la sopravvivenza dei soggetti infetti, trasformando una malattia acuta/subacuta e rapidamente letale in una malattia cronica. Data la lunga sopravvivenza dei soggetti infetti ed adeguatamente trattati fin dalla nascita, accanto alle esigenze cliniche e terapeutiche, sono emerse nuove esigenze peculiari dell'età pediatrica che riguardano la gestione degli effetti collaterali e la prevenzione delle complicanze a lungo termine, la comunicazione della diagnosi al minore, la gestione della sessualità e della socialità.

Inoltre, in età pediatrica e adolescenziale, vengono applicate specifiche linee guida che differiscono da quelle dell'adulto per disponibilità di farmaci, dosaggi, effetti collaterali ed accesso a nuove molecole sperimentali.

Come già indicato dal BURC del 31/07/1990, l'assistenza dei casi pediatrici di HIV /AIDS è stata messa a carico dell'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive Pediatriche dell'A.O.U. "Federico II" (per i riferimenti vedi **Allegato 1**). Il Centro di Riferimento (CER) Pediatrico gestisce i bambini con infezione da HIV in regime di ricovero, Day-Hospital (DH) ed Assistenza domiciliare in base alle condizioni cliniche ed esigenze del singolo paziente. Il CER Pediatrico ha a disposizione un posto specificamente dedicato all'assistenza dell'infezione da HIV (gestito dal COIES) e riservato a livello regionale per la gestione ospedaliera di questi pazienti in regime di urgenza.

La maggior parte dei pazienti è seguita in regime di DH dove vengono svolte tutte le procedure utili alla definizione diagnostica della infezione e delle patologie opportunistiche correlate all'HIV, alle patologie infettive e non infettive associate all'HIV/AIDS, ed il monitoraggio della terapia antiretrovirale.

La gestione dei pazienti con HIV/AIDS, così come indicato dal **Piano Nazionale di Intervento contro HIV ed AIDS (PNAIDS)** richiede personale medico-sanitario con specifica formazione nella gestione dei bambini:

- Medici pediatri con formazione in malattie infettive e nella gestione dell'HIV/AIDS e delle relative complicanze, terapie ed assistenza domiciliare;
- Infermieri con specifica formazione nella gestione del paziente con infezione da HIV;
- Psicologi con esperienza nella gestione di bambini ed adolescenti con HIV, nella comunicazione di diagnosi e nel supporto familiare con particolare attenzione alla tutela della privacy;
- Assistente sociale e mediatori culturali con specifica formazione.

Il personale medico ed infermieristico deve ricevere una specifica e periodica formazione dedicata all'assistenza a neonati e bambini con infezione da HIV.

Al momento della stesura, il CER Pediatrico effettua circa 2-3 nuove diagnosi di infezione da HIV all'anno ed ha in carico circa 40 bambini ed adolescenti con infezione da HIV residenti nel territorio della Regione Campania ed in alcune regioni limitrofe del Sud Italia. E' da segnalare che la metà dei pazienti giunti al CER Pediatrico negli ultimi 5 anni sono arrivati tardivamente alla diagnosi con 64% di AIDS (classe C3) in bambini le cui madri non erano a conoscenza del proprio stato di infezione. Risalta, pertanto, l'importanza di mantenere un alto tasso di sospetto e di sensibilizzare gli specialisti in ginecologia ed i centri nascita alla promozione attiva del test HIV in tutte le donne in gravidanza. Si segnala inoltre che oltre il 40% dei bambini che hanno ricevuto diagnosi negli ultimi 5 anni sono di provenienza extra-europea, principalmente Africana. Questa

evidenza è legata al fenomeno migratorio di questi ultimi anni, che riguarda frequentemente i minori e risulta, come noto, in continuo aumento.

a) DIAGNOSI CLINICO E VIRO-IMMUNOLOGICA DEL BAMBINO CON INFEZIONE DA HIV

Nel bambino la sintomatologia clinica dell'infezione da virus HIV può essere molto variabile e poco specifica e va sempre posta in diagnosi differenziale con altre immunodeficienze congenite. Tuttavia, considerando, che ancora oggi in paesi cosiddetti "sviluppati o occidentali" si riscontrano nuovi casi di infezione da HIV in età pediatrica, è estremamente importante mantenere elevato il livello di attenzione su alcuni segni clinici peculiari dell'infezione primaria (febbre di grado lieve, scarsa crescita, epato-splenomegalia, linfadenopatie, ipogammaglobulinemia) e del successivo deficit immunologico (infezioni da germi opportunisti come infezioni sistemiche ed encefalite da CMV, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, infezioni da Mycobatteri tubercolari e non tubercolari, herpes recidivante, otiti ricorrenti, herpes zoster, etc). Per una definizione più accurata dei segni clinici di sospetto si faccia riferimento alla **Tabella 13** dell'Allegato 3.

La diagnosi di HIV/AIDS in età pediatrica prevede l'identificazione dell'infezione da HIV, la valutazione dello stato immunologico e la parallela stadiazione dell'eventuale malattia dal punto di vista clinico.

La possibile persistenza di anticorpi materni nel siero dei lattanti e dei bambini di età inferiore ai 18 mesi, rende peculiare e più complessa la diagnostica dell'infezione da HIV in questa fascia d'età. In base a linee guida internazionali, per effettuare diagnosi di infezione da HIV in età pediatrica è necessario:

- utilizzare test virologici che permettano l'identificazione diretta del virus HIV nei bambini di età < 18 mesi esposti ad HIV. Test anticorpali non devono essere usati in questa fascia d'età (AII);
- Dosaggio di HIV RNA sono raccomandati come test di elezione (AII)
- Un test virologico positivo deve essere confermato appena possibile da un secondo test su un campione differente (AII)
- L'infezione da HIV può essere esclusa, in bambini non allattati al seno, in base alla negatività di due o più test virologici, con uno ottenuto all'età ≥ 1 mese ed uno all'età ≥ 4 mesi, o due test anticorpali per HIV negativi ottenuti in bambini di età ≥ 6 mesi (AII). Tuttavia è comune abitudine seguire la negativizzazione della sierologia fino all'età di 12-18 mesi in caso di verosimile persistenza degli anticorpi materni.
- Bambini di età 18-24 mesi con esposizione perinatale ad HIV possono dimostrare una persistenza di anticorpi materni, in questi pazienti l'esclusione di malattia deve essere basata su test virologici diretti come prima specificato.
- In bambini che non hanno esposizione perinatale nota, o bambini di età > 24 mesi la diagnosi può essere basata sulla determinazione di anticorpi anti-HIV, tuttavia quando si sospetta, in base alla sintomatologia, una infezione acuta, all'indagine sierologica è necessaria una determinazione virologica diretta dell'HIV.
- In ogni caso il riscontro di un test sierologico o virologico positivo per HIV in soggetti con o senza sintomi suggestivi di infezione rappresenta un'indicazione a riferire il bambino presso il Centro di Riferimento Regionale per conferma o esclusione di infezione ed eventuale valutazione dello stato di malattia.

In seguito alla dimostrazione dell'infezione da HIV è necessario definire lo stato di malattia del paziente in base a due criteri:

Categoria clinica: segni e sintomi di malattie ed eventuali complicanze. Classe N: nessun sintomo, Classe A: sintomi lievi, Classe B: sintomi moderati, tutti quelli non inclusi in classi A e C, Classe C: sintomi gravi.

Categoria immunologica: dosando le sottopopolazioni linfocitarie e valutando i valori assoluti e percentuali di CD3+CD4+ in base alla fascia d'età così come indicato dal Center for Diseases Control and Prevention di Atlanta nel 1994.

Età del bambino	< 12 mesi	1-5 anni	6-12 anni
Categoria immunologica	uL (%)	uL (%)	uL (%)
No evidenza di soppressione	≥1500 (25)	≥1000 (25)	≥500 (25)
Soppressione moderata	750-1499 (15-24)	500-999 (15-24)	200-499 (15-24)
Soppressione severa	<750 (<15)	<500 (<15)	<200 (<15)

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

La viremia è l'indicatore più importante di risposta terapeutica (AI) e l'ottenimento di viremia stabilmente non rilevabile rappresenta l'obiettivo della terapia ARV.

Le metodiche basate su amplificazione in Real-Time rappresentano oggi una scelta di primaria importanza per la rilevazione e la misura della viremia (AI).

Considerando la variabilità nei valori (0,3-0,5 Log10) è importante che il monitoraggio di ciascun paziente venga eseguito utilizzando sempre la stessa metodica e possibilmente presso lo stesso centro (AII).

b) VALUTAZIONE DELLE RESISTENZE A FARMACI ANTI-RETROVIRALI

Nel momento della diagnosi di infezione da HIV, e prima di iniziare la terapia ARV, momento in cui le cariche virali sono generalmente più elevate, è di fondamentale importanza effettuare un test di resistenza a farmaci anti-retrovirali (AI).

Nel bambino figlio di madre con infezione da HIV è in ogni caso utile conoscere il profilo di resistenze della madre per guidare la terapia ARV specifica.

Il test di resistenza va ripetuto in caso di mancato raggiungimento della soppressione virologica a 6 mesi dall'inizio della terapia, oppure in caso di incremento della viremia.

Al fine di evitare falsi negativi, è essenziale che il test venga eseguito mentre la terapia ARV è in corso (AI). Infatti l'esecuzione del test di resistenza dopo più di 4 settimane dalla Interruzione Terapeutica può portare a falsi negativi. In ogni caso, anche in mancanza di un test di resistenza entro le 4 settimane dalla Interruzione Terapeutica, è comunque consigliabile effettuare il test in quanto esso potrebbe ancora fornire informazioni utili per guidare la terapia (come nel caso di sospensione da NNRTI).

Gli Inibitori delle integrasi non sono routinariamente inseriti nell'armamentario terapeutico dei bambini con infezione da HIV, tuttavia la commercializzazione di nuovi prodotti, il riconoscimento della fascia pediatrica come target e la attuale sperimentazione in questa fascia di età rendono necessaria, prima dell'introduzione in terapia ed in caso di fallimento, l'esecuzione del test di resistenza specifico (AIII). Si segnala tuttavia che il test non è disponibile, oggi, presso il Centro di riferimento Pediatrico ma è disponibile presso altri centri di riferimento per l'età adulta della Regione Campania.

c) QUANDO INIZIARE LA TERAPIA?

In età pediatrica, le indicazioni per l'inizio della terapia ARV sono più aggressive rispetto all'adulto, poiché nel bambino la progressione dell'infezione è più rapida e i parametri di laboratorio sono meno predittivi del rischio di progressione, particolarmente nel lattante. Il momento in cui iniziare la terapia ARV dipende dall'età del bambino oltre che dallo stato di infezione (**Allegato 3 - Tabella 14**) (modificato da Linee Guida NIH 2016). Nonostante alcune linee guida internazionali (NIH 2016 e PENTA) prevedano la possibilità di considerare l'inizio del trattamento in base allo stato immunologico del paziente, si segnala che le nuove linee guida OMS raccomandano che tutti i bambini al di sotto dei cinque anni inizino immediatamente la terapia ARV.

d) CON QUALI FARMACI INIZIARE LA TERAPIA?

La terapia ARV in pediatria va sempre iniziata 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 (**Allegato 3 - Tabella 15**).

La scelta del regime più appropriato è in parte dipendente dall'età del paziente.

Tutte le linee guida internazionali per la gestione del bambino con infezione da HIV considerano come di prima scelta i regimi contenenti 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (*backbone*) + 1 inibitore delle proteasi (PI) oppure 2 NRTI (*backbone*) + 1 inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

Gli inibitori dell'integrasi (INSTI) trovano ancora una ridotta applicazione in età pediatrica. La maggior parte di questi è infatti riservata al trattamento di bambini di età superiore ai 12 anni.

Al momento l'uso di farmaci di ultima generazione come, della fusione e dei corecettori CCR5 o CXCR4 è infatti riservato ai casi di fallimento.

La cosa fondamentale da discutere con i genitori/tutori nel momento in cui si stabilisce un regime di terapia ARV è la necessità di una rigorosa aderenza allo schema terapeutico perché una delle cause principali di fallimento terapeutico è rappresentata dallo sviluppo di resistenze virali indotte da una non corretta assunzione dei farmaci.

Scelta del backbone dei 2 inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)

Attualmente sono 6 gli inibitori nucleosidici approvati per pazienti pediatrici. Le linee guida internazionali limitano comunque la scelta del backbone a Zidovudina (AZT) /Abacavir (ABC) più Lamivudina (3TC)/Emtricitabina (FTC), in considerazione della documentata maggiore tossicità di didanosina (ddl) e stavudina (d4T). Per tutti i sopraelencati farmaci è disponibile una formulazione liquida più adatta anche al bambino che non è in grado di assumere le compresse. Il tenofovir (TDF), unico inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa, è indicato nei bambini di età superiore ai 6 anni.

Regimi basati su inibitori non nucleotidici della trascrittasi inversa (NNRTI)

Nevirapina (NVP) ed efavirenz (EFV) in combinazione con due NRTI, sono i farmaci di prima scelta per bambini di età < e ≥ 3 anni, rispettivamente. EFV è il farmaco di scelta per la terapia iniziale del bambino ≥3 anni; per i pazienti di età inferiore ai 3 anni o per i bambini incapaci di deglutire le compresse, NVP risulta di prima scelta perché disponibile anche in formulazione liquida. Etravirina è stato recentemente approvato per bambini di età superiore ai 6 anni.

Regimi basati su inibitori delle proteasi (PI)

Gli PI garantiscono 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.

Ciononostante, la terapia con PI comporta non di rado lo sviluppo di dislipidemia, lipodistrofia, insulino-resistenza ed alterazioni del metabolismo epatico di altri farmaci. 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. I PI alternativi per i pazienti di età > 6 anni sono atazanavir/r, fosamprenavir/r e darunavir/r.

Regimi basati sugli inibitori dell'integrasi (INSTI)

Tra gli inibitori dell'integrasi, il Raltegravir (RAL) è l'unico approvato per il bambino di età inferiore ai 12 anni. Il Dolutegravir è approvato in prima linea in bambini di età > 12 anni e di almeno 40 Kg di peso.

e) FALLIMENTO DELLA TERAPIA ARV

Con "fallimento terapeutico" si intende una risposta sub-ottimale o una risposta non sostenuta alla terapia ARV, che si manifesti come deterioramento clinico, immunologico o virologico. La sostituzione della terapia ARV è tanto più urgente quanto più il soggetto è immunocompromesso e tale modifica deve essere preceduta dall'esecuzione del test di resistenza.

I criteri su cui stabilire il "fallimento terapeutico" sono ancora una volta criteri virologici, immunologici e clinici.

I criteri virologici sono:

- l'incompleta risposta virologica ovvero una diminuzione della viremia < 1 Log a 8-12 settimane di terapia,
- il riscontro di HIV-RNA > 400 copie/mL dopo 6 mesi di terapia
- HIV-RNA > limite soglia di rilevazione nei primi 12 mesi di terapia.
- rebound virologico ovvero una viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica va considerato fallimento terapeutico.

I criteri immunologici sono:

- l'incompleta risposta immunologica che nel bambino ≥ 5 anni con immunodepressione severa ($CD4^+ \leq 200$ cellule/ μ L) è rappresentata da un mancato incremento dei $CD4^+ \geq 50$ cellule/ μ L entro il primo anno dall'inizio della terapia mentre nel bambino < 5 anni con immunodepressione severa ($CD4\% < 15\%$) è rappresentata da un mancato incremento $\geq$ al 5 % del valore di $CD4^+$ rispetto al basale.
- Declino immunologico: la diminuzione della percentuale di $CD4^+$ del 5% rispetto ai valori al
- basale ad ogni età e la diminuzione del numero assoluto dei $CD4^+$ al di sotto dei livelli pre-terapia in bambini di età ≥ 5 anni.

I criteri clinici sono:

- Deterioramento progressivo dello sviluppo neuro cognitivo: ritardo della crescita cerebrale, declino della funzione cognitiva documentato da test psicometrici, encefalopatia motoria (2 o più dei precedenti segni)
- Ritardo di crescita: persistente declino nella velocità di crescita ponderale nonostante adeguato apporto nutrizionale e in assenza di altra spiegazione
- Infezioni: insorgenza di infezioni severe e/o ricorrenti definienti AIDS

f) MANAGEMENT DEL PAZIENTE HIV POSITIVO

La gestione a lungo termine del minore con infezione da HIV in terapia ARV richiede un approccio multidisciplinare gestito da personale con specifica formazione in ambito pediatrico e di malattie infettive, con:

- periodici controlli clinico-laboratoristici come indicato in **Allegato 3 - Tabella 16**
- ricerca, diagnosi e trattamento di specifiche complicanze dell'infezione

- monitoraggio di effetti collaterali acuti della terapia ARV
- monitoraggio dell'interazione con altri farmaci in uso in età pediatrica
- monitoraggio ed eventuale trattamento di effetti collaterali a lungo termine della terapia ARV (controllo glico-metabolico, controllo ormonale e del metabolismo osseo, controllo renale, controllo del rischio cardio-vascolare)
- supporto psicologico durante il percorso di comunicazione della diagnosi al minore (disclosure) e particolarmente in epoca adolescenziale durante il passaggio alla medicina dell'adulto
- supporto sociale per bambini ed adolescenti infetti

L'interazione tra territorio, CER e centro di Malattie Perinatali dell'A.O.U. "Federico II" è riportato in **Flowchart 2 e 3 dell'Allegato 2**.

g) COMUNICAZIONE DI DIAGNOSI IN ETÀ PEDIATRICA

Un tassello importante nella gestione del bambino con infezione da HIV è la comunicazione della diagnosi. Come e quando effettuare la comunicazione di infezione da HIV in età pediatrica è ancora oggetto di discussione. L'Accademia Americana di Pediatria afferma che "...la comunicazione di infezione da HIV a bambini ed adolescenti deve tenere in considerazione l'età, il grado di maturità psico-sociale, la complessità e le dinamiche familiari e il contesto clinico ...". Le linee guida della World Health Organization affermano che il bambino con infezione da HIV deve ricevere comunicazione del proprio stato di infezione in età scolare, i bambini più piccoli devono essere preparati gradualmente alla comunicazione in base alla maturità psichica e intellettuale.

La letteratura recente è piena di articoli che analizzano le ragioni favorevoli e quelle sfavorevoli alla comunicazione di diagnosi nel bambino di età inferiore ai 12 anni. Quello che è chiaro è che la comunicazione di diagnosi d'infezione da HIV non può essere intesa come un momento, ma piuttosto come un processo dinamico la cui durata dipende da numerosi fattori legati al bambino e all'ambiente in cui vive e che chi effettua la comunicazione sia egli il medico o il genitore/tutore ha bisogno di una preparazione e di un training adeguati.

h) ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

L'aderenza è uno dei fattori principali nel determinare l'efficacia della terapia antiretrovirale. Studi prospettici condotti sia nell'adulto sia nel bambino hanno dimostrato che il rischio di fallimento virologico aumenta proporzionalmente all'aumento delle dosi omesse.

L'aderenza alla terapia in età pediatrica è più complessa rispetto all'età adulta perché numerosi fattori la possono influenzare. Da una parte ci sono infatti i fattori legati al farmaco come la palatabilità, il numero di somministrazioni, la durata del trattamento, la disponibilità di formulazioni adatte all'età del bambino, dall'altra parte vanno considerati fattori legati al paziente come ad esempio la scarsa consapevolezza e conoscenza della malattia, la difficoltà del bambino di accettare una terapia per tutta la vita, la dipendenza del bambino dai genitori o dai caregivers per la somministrazione del farmaco, l'ambiente familiare spesso ad alto rischio sociale, la possibilità che non sempre sia la stessa persona a gestire la terapia, la necessità di somministrazione di farmaci anche durante l'orario scolastico o durante le attività extrascolastiche. Tutte queste variabili condizionano l'aderenza che varia dall'80% a breve termine al 50% a lungo termine. Il maggiore determinante di non aderenza è rappresentato dalla complessità della terapia intesa soprattutto come numero di farmaci, ma l'aderenza è condizionata anche dai genitori e dal setting. Il processo di preparazione all'aderenza dovrebbe essere avviato prima dell'inizio o del cambio della terapia e un'accurata valutazione tramite questionari standardizzati dovrebbe essere inclusa durante ogni visita di *follow-up*.

i) TRANSIZIONE DEL PAZIENTE ALLA MEDICINA DELL'ADULTO

Dopo la diagnosi di HIV/AIDS e la presa in carico, il paziente può essere gestito fino all'età di 18 anni presso il CER Pediatrico e successivamente transitato alle cure dei medici Infettivologi dell'adulto per le cure del caso. Come indicato dal Piano Nazionale AIDS, è necessario creare gruppi di lavoro per adolescenti (anche tra pari) in grado di affrontare problematiche specifiche dell'età ed in particolare il graduale trasferimento degli adolescenti e giovani adulti ai reparti di Malattie Infettive dell'adulto [**Piano Nazionale di Intervento contro HIV ed AIDS (PNAIDS)**].

La transizione di questi pazienti deve prevedere un processo di accompagnamento del/la ragazzo/a alla maturità, all'autonomia, alla gestione della terapia ART ed in generale di responsabilizzazione per le peculiari difficoltà gestionali, la scarsa aderenza alle terapie, l'avvicinamento alla sessualità (e quindi al rischio di trasmissione dell'infezione) e la necessità di supporto psicologico. Il processo di transizione alla medicina dell'adulto va effettuato da Pediatri ed infettivologi dell'adulto affiancati a psicologi con documentata esperienza nell'infezione da HIV ed assistenti sociali che assicurino il counseling.

l) VACCINAZIONI IN BAMBINO CON HIV

Poiché i bambini con HIV sono esposti ad un maggior rischio di contrarre infezioni prevenibili e di sviluppare eventuali complicanze in caso di infezione, è indicato proporre una attiva vaccinazione sebbene l'immunogenicità e la durata della risposta immunologica non siano del tutto chiare per tutti i vaccini ed i diversi stati di malattia (**Allegato 3 - Tabella 17**). I vaccini nel bambino con HIV sono forniti gratuitamente secondo il Piano Nazionale di prevenzione Vaccinale.

I bambini HIV positivi il cui stato vaccinale non è noto devono:

- effettuare il dosaggio anticorpale per HBsAb, se titolo basso effettuare nuovo ciclo vaccinale
- controllare titolo anticorpale di morbillo, parotite e rosolia. In assenza di anticorpi specifici, somministrare una dose e ricontrollare il titolo.
- Per altri vaccini il calendario va seguito come in pazienti non vaccinati

m) PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DI FARMACI

I farmaci anti-retrovirali prescritti dal CER Pediatrico in regime di DH vengono erogati dalla Farmacia Centralizzata dell'A.O.U. "Federico II", in regime di compensazione, alle persone afferenti dalle ASL della Regione Campania.

L'erogazione è seguita dall'invio di un flusso informativo alle Direzioni Generali, che provvede a richiedere alle ASL, in cui risiedono gli assistiti, il rimborso dei farmaci erogati. I farmaci antiretrovirali in quanto farmaci innovativi e ad alto costo sono erogati esclusivamente con questa modalità in tipologia 1 (farmaci in fascia H). Per i pazienti in età pediatrica, i farmaci anti-retrovirali vengono ritirati dal genitore/caregiver mensilmente.

Inoltre, si sottolinea che il CER Pediatrico, essendo l'unico per questa fascia d'età, eroga farmaci anti-retrovirali per pazienti provenienti da tutto il territorio regionale, questo rende piuttosto difficoltoso il ritiro per alcuni pazienti gestiti in regime di DH. Sarebbe pertanto opportuno, almeno per alcuni pazienti, altamente aderenti e residenti in zone lontane dal CER Pediatrico, permettere l'erogazione trimestrale dei farmaci.

n) COSTI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Per quanto riguarda i costi va innanzitutto rilevato che la HAART è estremamente vantaggiosa e a paragone con il trattamento di molte altre malattie croniche, appare favorevole. Il costo dei farmaci di nuova generazione per l'HIV è elevato e i farmaci generici disponibili sono gravati da elevato rischio di riduzione dell'aderenza (per aumento del numero di compresse/die).

Purtroppo solo pochi farmaci sono disponibili in formulazioni ad uso pediatrico come soluzioni orali, polveri per preparazione orale e compresse masticabili. La tabella di seguito riportata (**Allegato 3 - Tabella 18**) riporta i costi annui e dei farmaci in uso in età pediatrica con formulazioni dedicate. Per i costi relativi a tutti gli altri farmaci si rimanda alla Tabella 13 del PDTA dedicato alla gestione degli adulti con infezione da HIV pubblicato sul BURC n° 54 dell'8 Agosto 2016.

La **Tabella 19 dell'Allegato 3** riposta i costi delle associazioni più comunemente utilizzate in pediatria con i relativi costi annui per singolo paziente.

ASSISTENZA DOMICILIARE SPECIALISTICA

Come indicato nei Livelli Essenziali di Assistenza e ribadito dal Piano Nazionale AIDS, l'assistenza a domicilio delle persone con HIV/AIDS è da considerare requisito fondamentale in termini di tutela dei diritti della salute e di efficacia di intervento sanitario **[Piano Nazionale di Intervento contro HIV ed AIDS (PNAIDS)]**. Per tale motivo i pazienti che rispondono a specifici requisiti (pazienti non autosufficienti, con malattia avanzata, che necessitano di terapia nutrizionale e/o palliativa e/o antalgica, con turbe psichiche) possono essere immessi, a loro richiesta, nel programma di assistenza domiciliare specialistica.

L'assistenza prevede prestazioni sanitarie di tipo medico, infermieristico e psico-socio-riabilitativo, che si svolge presso il domicilio dei pazienti o la casa alloggio. L'unità operativa è composta da un medico, un infermiere ed eventuali consulenti in base alle esigenze del singolo paziente. Durante questo regime vengono erogati farmaci anti-retrovirali al paziente in esame.

Le indicazioni per l'organizzazione e l'esecuzione dell'assistenza domiciliare in Regione Campania a favore dei soggetti affetti da HIV/AIDS è regolata con Decreto del Commissario ad Acta per la prosecuzione del Piano di Rientro per il Settore Sanità n° 15 del 20/03/2014, pubblicato sul BURC n° 20 del 31/03/2014, per quanto riguarda l'utenza pediatrica fino ai 15 anni, la gestione domiciliare deve essere erogata esclusivamente da personale con specifiche competenza pediatriche.

MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA

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 personalizzazione e la contestualizzazione del percorso del singolo paziente.

A tal fine si è concordato di focalizzare il monitoraggio della prescrizione farmaceutica non sulla base di un percorso univoco e standardizzabile ma sulla analisi degli elementi che portano alla variazione dello schema terapeutico del singolo paziente.

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

Le co-formulazioni di farmaci antiretrovirali e la somministrazione once-daily, oltre al minor costo, possono garantire l'efficacia a lungo termine della terapia, in virtù di una migliore, provata, aderenza. Purtroppo in età pediatrica solo raramente è possibile accedere a tali formulazioni data la scarsità di sperimentazioni in questa fascia di età.

Il presente PDTA necessita, tuttavia, di un percorso di monitoraggio della sua applicazione.

Alla direzione sanitaria ed al direttore di U.O.C. di Farmacia competono le seguenti azioni:

- Diffusione delle informazioni e raccomandazioni contenute nelle linee guida nazionali e nel protocollo regionale a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico dei pazienti con infezione da HIV/AIDS;
- Verifica del tasso di appropriatezza nell'impiego dei regimi raccomandati per l'inizio della ART;
- Controllo della distribuzione dei farmaci ai pazienti con l'obiettivo di non superare il limite prescritto di fornitura per un fabbisogno di 90 giorni per singolo ritiro;

Va costituito presso la Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale un gruppo di monitoraggio presieduto dal Responsabile Scientifico

Ce.Rif.A.R.C. e dai referenti del CER, del Centro per le Infezioni Perinatali, dell'U.O.C. di Malattie Infettive Pediatriche dell'A.O.U. "Federico II", dirigenti e funzionari delle U.O.D regionali di competenza con il compito di monitoraggio e di revisione periodica del PDTA in relazione: alla disponibilità di nuove molecole, alla variazione del costo di alcuni farmaci, alle indicazioni delle LG nazionali ed alla necessità di individuazione di eventuali ulteriori indicatori per il contenimento della spesa.

MONITORAGGIO DELLA SPESA FARMACEUTICA

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

1. Congruenza delle prescrizioni con il PDTA nel paziente naive

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive >95/100

N° totale terapie nel naive

2. Uso di Abacavir nei pazienti con HLA-B 5701 negativo

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive >80/100

N° totale terapie nel naive in pazienti HLA negativi

3. Uso di regimi basati su combinazioni backbone (TDF+FCT oppure ABC+3TC) $\geq$ 12 anni

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive >90/100

N° totale terapie nel naive in pazienti HLA negativi

4. Uso degli inibitori di proteasi in pazienti naive

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive >80/100

N° totale terapie nel naive

5. Uso di Inibitori Non-Nucleosidici della Trascrittasi Inversa in pazienti naive

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive <30/100

N° totale terapie nel naive

6. Uso di Inibitori delle integrasi in pazienti naive

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive <20/100

N° totale terapie nel naive

7. Trattamento di almeno il 90% dei pazienti in f.u. presso il centro

8. Mantenimento in cura di almeno l'80% dei pazienti in f.u. presso il centro

9. Soppressione virale in almeno l'80% della popolazione pediatrica generale seguita presso il nostro centro, con una percentuale attesa più bassa (non inferiore al 70%) nella popolazione di adolescenti in terapia da almeno 6 mesi.

PRIVACY E TRATTAMENTO DATI PERSONALI E SENSIBILI

Nell'attuazione del presente provvedimento si richiama l'attenzione sull'obbligo del rispetto della normativa vigente in materia di protezione di dati personali

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- “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 e recepito dalla Regione Campania con DCA n° 59 del 05.07.2018;
- DGR n° 147 del 12/04/2016 “linee di indirizzo per l’offerta attiva e le modalità di esecuzione del test per HIV”, pubblicato sul BURC n. 27 del 2 Maggio 2016;
- DCA n° 15 del 20/03/2014 “Linee di indirizzo per l’organizzazione e l’esecuzione dell’assistenza domiciliare di cui alla legge 05/06/90 n. 135 e successive modifiche ed integrazioni”, pubblicato sul BURC n° 20 del 31/03/2014.
- “Linee Guida Italiane sull’utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1”
- Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (ultimo aggiornamento disponibile al sito: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0> (Last updated: October 5, 2017)
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection disponibile a: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/3/8/2017>
- Manuale di Infettivologia Neonatale (edizione 2016)

Il presente documento è stato elaborato e proposto dal Gruppo Tecnico Scientifico Multidisciplinare per elaborare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Materno-Infantile Ospedaliero e Territoriale per pazienti con HIV+/AIDS istituito con D.D. n° 215 del 09.11.2017 presso la Direzione Generale della Tutela della Salute ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, così composto:

- Presidente: Prof. Guglielmo Borgia – Direttore U.O.C. Malattie Infettive dell’A.O.U. “Federico II di Napoli - Responsabile Scientifico del Centro di Riferimento AIDS della Regione Campania (Ce.Rif.A.R.C.);
- Dott. Ugo Trama – Dirigente UOD 06 “Politica del farmaco e dispositivi”;
- D.ssa Elvira Lorenzo – Funzionario-Psicologo UOD 02 “Prevenzione e igiene sanitaria”;
- D.ssa Cecilia Mutone – Funzionario UOD 17 “Attività consultoriali e assistenza materno-infantile”
- Prof. Pasquale Martinelli - Direttore Centro Regionale per le Malattie Infettive e AIDS in Ostetricia e Ginecologia dell’A.O.U. “Federico II, o suo delegato;
- Prof. Alfredo Guarino - Direttore Centro di Riferimento Pediatrico Malattie Infettive dell’A.O.U. “Federico II” o suo delegato;
- Prof. Francesco Raimondi – Direttore U.O.C. Neonatologia e Tin dell’A.O.U. “Federico II”;
- Dott. Sergio Giglio - A.O. Moscati di Avellino;
- Dott. Angelo Salomone Megna - A.O. "Rummo" di Benevento;
- D.ssa Filomena Simeone - A.O. "Sant'Anna e S. Sebastiano" di Caserta;
- Dott. Antonio Chirianni - Azienda "Ospedali dei Colli" di Napoli;
- Dott. Boffa Nicola - A.O.U "S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona" di Salerno;
- Dott. Coppola Nicola - A.O.U. “Luigi Vanvitelli” di Caserta;
- Dott. Sergio Crispino – Presidente dell’AIOP Campania o suo delegato;
- D.ssa Rosa Papa – Direttore U.O.C. Tutela Salute Donna A.S.L. Napoli 1 Centro;
- D.ssa Rossella Buondonno - Direttore U.O. Attività Sociosanitarie Cittadini Immigrati e SFD. ASL Napoli 1 Centro;
- D.ssa Antonella Anginoni – ostetrica in comando presso la UOD 17 “Attività consultoriali e assistenza materno-infantile”
- Sig. Pasquale Oliviero – Componente Verbalizzante

Si ringrazia per la collaborazione alla stesura del presente documento i Dott.ri:

- Dott. Andrea Lo Vecchio - Centro di Riferimento Regionale HIV/AIDS Pediatrico AOU Federico II di Napoli;
- Dott. ssa Matilde Sansone - Centro di Riferimento regionale per la Malattie Infettive e l’AIDS in Ostetricia e Ginecologia, AOU Federico II di Napoli;
- Dott. Pasquale Di Costanzo - Centro di Riferimento Regionale Malattie Infettive Perinatali AOU Federico II di Napoli;
- Dott.ssa Eugenia Bruzzese - Centro di Riferimento Regionale HIV/AIDS Pediatrico AOU Federico II di Napoli.
- Dott.ssa Antonietta Giannattasio - Centro di Riferimento Regionale Malattie Infettive Perinatali AOU Federico II di Napoli