

HIV e PAZIENTE PEDIATRICO - ADOLESCENTE

**Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali
e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1**

Luglio 2012

Su mandato del *Ministero della Salute*



In collaborazione con



Ministero della Salute

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e



PAZIENTE PEDIATRICO ED ADOLESCENTE

Quando iniziare la terapia antiretrovirale nel paziente pediatrico

In un paziente asintomatico, l'inizio precoce della terapia rispetto ad uno procrastinato sino all'insorgere di indicazioni cliniche o immunologiche, è fonte di discussione tra gli esperti.

Nel bambino, la più rapida progressione dell'infezione e la scarsa predittività del rischio di progressione fornita dai parametri di laboratorio, giustificano raccomandazioni più aggressive che nell'adulto [1, 2]. L'interpretazione clinica del numero dei CD4+ nel bambino deve considerare l'età come una variabile importante. Nei pazienti sotto i 5 anni, il numero assoluto dei CD4+ varia maggiormente con l'età in uno stesso individuo, rispetto alla percentuale [3, 4].

Quindi, nei bambini HIV infetti < di 5 anni, è preferibile monitorare lo stato immunologico con la percentuale di CD4+, mentre il numero assoluto può essere considerato nei bambini più grandi [1, 2].

Bambino di età inferiore ad un anno

L'inizio della terapia antiretrovirale è sempre raccomandato sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale. Tale indicazione è oggi condivisa da National Institute of Health [5] e dalle linee guida PENTA [6]. Con particolare riferimento ai paesi in via di sviluppo, dove l'accesso alle cure può facilmente risultare difficoltoso o ritardato, le ultime linee guida del WHO ampliano la raccomandazione all'inizio della terapia antiretrovirale a tutti i bambini HIV-positivi di età < ai 24 mesi di vita, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e viremia [7].

La storia naturale dell'infezione da HIV e uno studio condotto in bambini africani dimostrano un rischio di progressione o morte nei primi 12 mesi di vita più elevato rispetto ai successivi [8-10]. Sfortunatamente, non esiste una soglia virale o immunologica che quantifichi il rischio di progressione dell'infezione nel bambino < 12 mesi con CD4+ normali. Dati di studi osservazionali condotti negli Stati Uniti e in Europa hanno evidenziato un rischio di mortalità o progressione ad AIDS minore nei lattanti che ricevono cART precocemente rispetto a quelli che iniziano la terapia più tardivamente [11-15]. Lo studio CHER ha dimostrato una minore mortalità in bambini asintomatici con normale % di CD4+ nei quali la cART è iniziata prima della 12-a settimana di vita rispetto ai bambini in cui l'inizio della terapia è procrastinato al raggiungimento di indicazioni cliniche e/o immunologiche [9]. Tuttavia, nel bambino piccolo, le percentuali di fallimento virologico con terapie precoci possono essere più alte che con quelle tardive [16-18], analogamente, rispetto alle età successive, la soppressione virologica richiede un tempo superiore per l'elevata carica virale all'inizio della terapia e una soppressione parziale della carica virale può portare a comparsa di resistenze e a compromissione di future opzioni terapeutiche.

Bambino naïve di età superiore ad un anno

Il rischio di progressione di malattia e morte AIDS-correlata si riduce sopra i 12 mesi di vita, ed è comunque minore nei bambini asintomatici o paucisintomatici. Solo in questi pazienti è quindi possibile considerare l'inizio differito della terapia [19]. Nel bambino \geq 12 mesi, la % di CD4+ e la viremia sono fattori indipendentemente predittivi del rischio di progressione clinica o morte e il significato prognostico della % dei CD4+ è variabile con l'età. In particolare, il rischio di progressione o morte entro un anno è maggiore, a parità di CD4+, tra 12 e 59 mesi rispetto alle età successive. Sopra i 5 anni di vita, il rischio di progressione o morte di malattia a un anno è invece più alto con CD4+ < 350 cellule/ μ L, come nell'adulto [8, 9, 20].

Dati di un recente studio clinico hanno tuttavia evidenziato la superiorità prognostica del numero assoluto dei CD4+ rispetto alla percentuale per qualsiasi età [21]. In generale, i livelli di HIV-RNA hanno valore prognostico minore rispetto alla conta dei CD4+ [8, 20]. Ciononostante, valori di HIV-RNA \geq 100.000 copie/mL correlano con un maggior rischio di morte o progressione di malattia a un anno sia sopra che sotto i 5 anni di vita [8, 22,23].

In Tabella 1 sono riportate le indicazioni all'inizio della terapia antiretrovirale formulate su due fasce d'età.

Tabella 1 - Criteri per l'inizio della terapia antiretrovirale in età pediatrica

ETÀ	CRITERIO *	NIH [5]	PENTA [7]	RACCOMANDAZIONE DEL TRATTAMENTO
< 12 Mesi	L'inizio della terapia antiretrovirale è raccomandato in tutti i bambini sotto i 12 mesi, indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale.			Fortemente raccomandato
12-59 Mesi	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	Fortemente raccomandato
	Immunologico	CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	12-35 mesi: CD4+ < 25% o < 1000 cellule/μL 36-59 mesi: CD4+ < 20% o < 500 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	Fortemente raccomandato
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ ≥ 25%	Considerabile
> 5 anni	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e dal valore di CD4+	Fortemente raccomandato
	Immunologico	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente da viremia e valore di CD4	Fortemente raccomandato
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/μL	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/μL	Considerabile
* Sufficiente un solo criterio ** Ad eccezione del paziente che manifesti un singolo episodio di infezione batterica grave o di polmonite interstiziale linfoide				

In tutti i bambini tra 1 e 5 anni o più grandi in cui l'inizio della terapia viene differito, è necessario uno stretto monitoraggio virologico, immunologico e clinico. L'inizio della terapia andrà valutato in base ad aumento della viremia o rapido decremento del numero e/o della % di CD4+.

Compito del pediatra, prima di iniziare una terapia cART, è informare adeguatamente la famiglia e, quando possibile, il bambino, per aumentare al massimo l'aderenza e prevenire eventuali fallimenti terapeutici e compromissione di opzioni terapeutiche alternative.

Quale combinazione di farmaci utilizzare nel paziente pediatrico naïve

Si raccomanda di iniziare la terapia antiretrovirale utilizzando regimi farmacologici potenti, contenenti almeno tre farmaci di due classi diverse; l'obiettivo è preservare la funzione immunitaria e ottenere la rapida diminuzione della replicazione virale, fino alla soppressione della viremia. Tali risultati prevengono lo sviluppo di mutazioni e garantiscono il rallentamento della progressione di malattia, riducendo la mortalità. La scelta della cART deve essere guidata dall'esecuzione del test di resistenza in tutti i soggetti naïve: nel caso di

infezione verticale, esiste infatti la possibilità di acquisire resistenze materne, e di svilupparne altre durante la profilassi. Ad oggi non esistono studi randomizzati di fase III che consentano un confronto diretto degli effetti di differenti cART in età pediatrica. Lo studio comparativo PENPACT 1 condotto in Europa e negli Stati Uniti non ha evidenziato alcuna differenza significativa in termini di risposta virologica ed immunologica in pazienti naive che abbiano iniziato una cART con regime terapeutico basato su IP o NNRTI [24].

Sono considerate di prima scelta le cART contenenti:

- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore delle proteasi (IP)
- oppure*
- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

Una cART con 3 NRTI va riservata a casi particolari (es.: terapia antitubercolare associata).

Scelta del backbone di due NRTI

Attualmente 6 NRTI [AZT, didanosina (ddI), 3TC, stavudina (d4T), abacavir (ABC) ed emtricitabina (FTC)] sono approvati nel bambino di età < 13 anni. La tabella 2 illustra le combinazioni di prima scelta.

Tabella 2 - Combinazioni backbone di NRTI di I-a scelta

ABC	+	3TC oppure FTC
AZT	+	3TC oppure FTC
ddI	+	FTC
TDF*	+	3TC o FTC
* In adolescenti post-puberi o con stadio puberale Tanner 4		

La combinazione AZT/3TC ha numerosi dati di sicurezza, è ben tollerata e la sua maggiore tossicità si manifesta con anemia macrocitica e neutropenia. Tuttavia, la combinazione ABC/3TC ha dimostrato superiore efficacia a lungo termine rispetto a AZT/3TC ed è somministrabile in bambini di età ≥ 3 mesi [25-27]. E' da segnalare l'associazione tra abacavir e sindrome di Steven-Johnson in presenza dell'HLA B*5701. La valutazione di tale assetto genetico è obbligatoria prima di iniziare abacavir e il farmaco non è somministrabile al paziente positivo per la mutazione [28]. 3TC e ABC esistono in formulazione liquida e in compresse; per il bambino più grande, esiste la coformulazione. Dati recenti hanno evidenziato nell'adulto una possibile associazione tra tossicità cardiovascolare ed abacavir [29-30]. Attualmente, l'indicazione all'uso in prima linea di abacavir nel paziente pediatrico naïve non può essere cambiata; l'emergere di nuovi dati potrà richiedere la revisione relativa al suo uso. La possibilità di utilizzare in dose unica giornaliera la combinazione ddI + FTC rende questa associazione un backbone alternativo, nel bambino dai 3 anni di età [31]. Gli svantaggi maggiori sono legati a ddI: interferenze della sua somministrazione col cibo, effetti collaterali gravi quali neurotossicità e pancreatite. Tenofovir (TDF) non è registrato per l'età pediatrica e sussistono dubbi sulla sua tossicità renale ed ossea nel bambino prepubere [32]. Il suo uso è indicato negli adolescenti, nei quali può essere usata la nuova formulazione con 3 principi (TDF + FTC + EFV). L'uso della stavudina (d4T) è sconsigliato nei bambini.

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

L'utilizzo di regimi terapeutici basati su NNRTI nei pazienti pediatrici naïve preserva l'uso futuro di IP, e si associa con minor frequenza a dislipidemia e lipodistrofia. Tuttavia, lo sviluppo di una sola mutazione può conferire resistenza all'intera classe di farmaci.

Nell'ambito degli NNRTI si consiglia come prima scelta:

- EFV associato a 2 NRTI nei bambini di età ≥ 3 anni
- NVP associato a 2 NRTI nei bambini di età < 3 anni o richiedenti una formulazione liquida.

EFV è il farmaco preferibile per il bambino ≥3 anni in base alla favorevole esperienza dei trial clinici pediatrici [33,34]. Limite maggiore al suo uso sono gli effetti collaterali sul sistema nervoso centrale che includono:

affaticamento, disturbi del sonno, difetti di concentrazione, irritazione, depressione e idee suicide [34]. Il trattamento con *EFV* può inoltre causare *rash* cutaneo, di solito moderato e transitorio [34, 35].

NVP, di cui esiste la formulazione liquida, è il farmaco di scelta sotto i 3 anni o per bambini più grandi incapaci a deglutire le compresse. I problemi connessi col suo uso sono, seppur rari, reazioni di ipersensibilità (sindrome di Steven-Johnson) ed epatite fulminante. La tossicità epatica è comunque meno frequente che nell'adulto [36-38]. All'opposto, le reazioni cutanee e di ipersensibilità sono riportate anche nel bambino [39].

Regimi basati su inibitori delle proteasi (IP)

L'utilizzo di IP garantisce buona soppressione della viremia, con basso rischio di resistenze e la possibilità di preservare un regime basato su NNRTI [40]. Gli effetti indesiderati associati all'uso di IP sono: interazioni con altri farmaci metabolizzati per via epatica, dislipidemia, lipodistrofia ed insulino-resistenza. Le combinazioni di IP potenziato con *ritonavir* sono di prima scelta. *Ritonavir* agisce da inibitore del citocromo P450 3A4, bloccando il metabolismo dell'altro IP ed aumentandone l'emivita.

Nell'ambito degli IP è consigliata di prima scelta l'associazione *lopinavir/ritonavir*:

L'associazione *lopinavir* con booster di *ritonavir* è la più studiata in ambito pediatrico e ha dimostrato persistente attività virologica e bassa tossicità sia nel paziente naïve sia in quello con lunga storia di terapia antiretrovirale [41-43].

Sono considerati IP alternativi:

- *Atazanavir* con booster di *ritonavir* (per bambini di età ≥ 6 anni)
- *Fosamprenavir* con booster di *ritonavir* (per bambini di età ≥ 6 anni)
- *Darunavir* con booster di *ritonavir* (per bambini ≥ 6 anni)

Atazanavir col booster di *ritonavir* è l'unico IP approvato in monodose sopra i 6 anni. Principale effetto collaterale è l'iperbilirubinemia indiretta, con o senza ittero sclerale e senza danno epatico.

Fosamprenavir col booster di *ritonavir* è ben tollerato ed efficace, anche se l'esperienza pediatrica è inferiore rispetto a quella con *LPV/r*. L'impiego di una dose unica di *fosamprenavir* col booster di *ritonavir* non è raccomandata nel paziente pediatrico.

Darunavir con booster di *ritonavir* è stato recentemente approvato nei bambini di età superiore ai 6 anni.

La sua efficacia in ambito pediatrico è dimostrata nel paziente con fallimento virologico, mentre nell'adulto è stata confermata anche nei naïve. Le nuove linee guida dell'adulto indicano come prima scelta l'impiego di questo farmaco nel naïve [44], mentre le Linee Guida Penta ne suggeriscono l'impiego come possibile alternativa nel bambino \geq ai 6 anni.

Poiché non esistono studi specifici in età pediatrica sull'utilizzo di tipranavir, saquinavir, indinavir, ritonavir a dose piena, atazanavir senza booster di ritonavir, tali farmaci vanno usati con cautela.

Il fallimento della terapia antiretrovirale

Una risposta sub-ottimale o non sostenuta alla terapia antiretrovirale, che si manifesti come deterioramento *clinico*, *immunologico* o *virologico* del paziente, si definisce fallimento terapeutico [5]. A fronte dello sviluppo di nuove opzioni terapeutiche, la completa soppressione della viremia, il recupero/mantenimento di parametri immunologici e il miglioramento delle condizioni cliniche, sono l'obiettivo terapeutico anche per i pazienti al primo o a successivi fallimenti terapeutici. Il fallimento *virologico* precede usualmente quello *immunologico*. Un fallimento terapeutico non sempre richiede la sostituzione immediata del regime; per determinare un'appropriata strategia di gestione, è necessaria una attenta valutazione delle cause.

Il fallimento virologico

Per fallimento virologico si intende l'incapacità a raggiungere e mantenere una soppressione della replicazione virale sotto il limite di rilevazione di laboratorio. L'insuccesso virologico può manifestarsi secondo due modalità:

- *Incompleta risposta virologica*: diminuzione della carica virale < 1 log dal baseline dopo 8-12 settimane di terapia. HIV-RNA > 400 cp/ml dopo 6 mesi di terapia oppure ripetute HIV RNA al di sopra della soglia di rilevazione nei primi 12 mesi di terapia. I livelli di HIV-RNA all'inizio del nuovo regime influenzano la risposta e, soprattutto nei bambini, il tempo necessario per ottenere la completa soppressione della carica può essere maggiore. Modalità e rapidità di diminuzione della viremia dall'inizio del nuovo regime sono predittivi della risposta virologica [45].
- *Rebound virologico*, ovvero il riscontro ripetuto di una viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica.

Valutazione del fallimento virologico

Per il paziente pediatrico non esiste un consenso sul tempo ottimale in cui operare il cambio terapeutico dopo fallimento virologico. Dai risultati dello studio PENPACT-1 non sono emerse significative differenze in termini di risposta virologica ed immunologica alla nuova terapia qualora lo switch terapeutico venga differito sino al raggiungimento di viremia ≥ 10.000 copie/mL o CD4+ $< 20\%$. Tuttavia, si conferma il dato che un ritardo della sostituzione di un regime terapeutico inefficace determina la comparsa di un numero maggiore di resistenze, compromettendo potenziali opzioni farmacologiche [24]. Isolati episodi di viremia o "blips" (es. singoli livelli compresi tra 51 e 1000 copie/mL) possono rappresentare semplicemente variazioni di laboratorio [46], tuttavia, rebounds a livelli più alti (> 1000 copie/mL) e frequenti episodi di viremia aumentano il rischio di fallimento virologico [47,48].

Il fallimento immunologico

Per definire il fallimento immunologico va considerata la normale variabilità età-dipendente dei valori di CD4+. Si può definire *fallimento immunologico* la mancata risposta alla terapia o un declino immunologico in corso di cART. Nel bambino di età < 5 anni con immunodepressione severa (CD4% $< 15\%$), il mancato incremento \geq al 5 % del valore di CD4+ rispetto al basale costituisce fallimento immunologico; nel bambino ≥ 5 anni gravemente immunocompromesso (CD4+ ≤ 200 cellule/ μ L), il fallimento è dato dal mancato incremento dei CD4+ ≥ 50 cellule/ μ L entro il primo anno dall'inizio della terapia. Nel bambino, il fallimento immunologico si definisce anche come un declino della percentuale di CD4 del 5% rispetto ai valori al basale ad ogni età, oppure, nel bambino ≥ 5 anni, come una diminuzione del numero assoluto dei CD4 al di sotto dei livelli pre-terapia al basale (NIH).

Il fallimento clinico

Lo sviluppo di sintomi clinici nei primi mesi di terapia non indica necessariamente fallimento terapeutico, potendo infatti rappresentare la "coda" di una disfunzione immunologica HIV- correlata o la sindrome da immunoricostituzione (IRIS). Per *fallimento clinico* si intende: progressivo deterioramento dello sviluppo neuro-cognitivo; declino staturale-ponderale o insorgenza di infezioni severe e/o ricorrenti definenti AIDS in uno stesso paziente.

Cause di fallimento terapeutico

In ciascun paziente con incompleta risposta alla terapia, vanno valutate le cause di fallimento e di conseguenza impostate le successive scelte terapeutiche più opportune. Prima di modificare la terapia antiretrovirale è necessario effettuare il test di resistenza genotipica (vedi sezione dedicata) e considerare:

- Aderenza del paziente e della famiglia alla terapia;
- Eventuali intolleranze farmacologiche;
- Dati di farmacocinetica che possono indicare livelli plasmatici bassi o elevati.
- Storia terapeutica del paziente;
- Farmaci disponibili.

Approccio al paziente con fallimento della terapia antiretrovirale

La mancata soppressione della carica virale determina un deterioramento dello stato immunologico e una progressione clinica di malattia. Sostituire la cART è tanto più urgente quanto più compromessa è la condizione immunologica del paziente; un intervento immediato previene l'accumulo di resistenze legate a mutazioni e la compromissione di future opzioni terapeutiche [49].

Scelta del nuovo regime antiretrovirale

Il cambio terapeutico deve contenere almeno due farmaci, preferibilmente tre, a cui il virus è sensibile. Se una modifica al regime antiretrovirale è necessaria per anomalie dello sviluppo neurologico, è opportuno includere nel nuovo regime agenti efficaci sul SNC (es. AZT) [50]. Nella scelta dei nuovi farmaci vanno poi considerate palatabilità, numero e dimensione delle compresse e la frequenza di assunzione delle pillole. Anche la necessità di ingerire cibo con i farmaci o eventuali interazioni farmacologiche possono compromettere l'aderenza alla cART. Ogni variabile andrà discussa dallo specialista e considerata col paziente o con il tutore. In linea generale, se la cART fallita era basata su un NNRTI, è raccomandabile sostituire a questo un IP o viceversa. La resistenza crociata tra NVP ed EFV limita l'uso di quest'ultimo nella nuova terapia. Il recente NNRTI *etravirina* (ETV) mantiene invece efficacia contro HIV resistente a NVP ed EFV in presenza dell'unica mutazione K103. L'uso di ETV è approvato solo nella popolazione adulta, ma sono in corso studi pediatrici. La simultanea sostituzione dei due NRTI è indicata per prevenire mutazioni aggiuntive. In caso di resistenze pre-esistenti o di pregresso utilizzo di farmaci di tutte le classi disponibili (NRTI, NNRTI e IP), l'approccio è sovrapponibile a quello impiegato per pazienti con pluri-fallimento terapeutico. In questi casi, l'uso di un nuovo regime con solo 2 agenti interamente efficaci è l'opzione migliore. Regimi contenenti LPV/r mostrano attività antiretrovirale durevole in bambini multi-trattati con diversi IP [51, 52]. Nell'adulto, l'uso dei nuovi farmaci inibitori delle integrasi (*raltegravir*) o antagonisti del recettore CCR5 (*maraviroc*), associati a un inibitore potenziato delle proteasi (*darunavir*), garantisce una risposta virologica migliore [44, 53]. *Maraviroc* e *raltegravir*, approvati sopra i 16 anni, sono valide opzioni negli adolescenti con fallimenti multipli; studi pediatrici sono in corso. Reintrodurre farmaci prima mal tollerati o per i quali fosse scarsa l'aderenza è possibile se non è documentata resistenza agli stessi principi e se si sono risolti i fattori limitanti l'uso iniziale. Dati sulla popolazione adulta suggeriscono che proseguire 3TC in presenza di mutazioni che vi conferiscono resistenza non ne impedisce una parziale efficacia nel sopprimere la viremia e la presenza della mutazione 184 V può in parte arginare l'effetto di mutazioni conferenti resistenza a AZT, d4T e TDF [54, 55].

Enfuvirtide, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluri-trattato [56]. La somministrazione sottocute rimane un ostacolo all'aderenza e ne limita l'uso negli adolescenti più che nei bambini piccoli.

Nell'adulto e nel bambino, studi farmacocinetici hanno dimostrato concentrazioni efficaci o più elevate dei principi attivi per alcune associazioni di IP (*lopinavir/ritonavir* con *saquinavir* e *lopinavir/ritonavir* con *atazanavir/ritonavir*) [57, 58]. L'uso di regimi contenenti fino a 3 IP e/o 2 NNRTI, pur aumentando probabilità di successo e raggiungimento del goal terapeutico, va valutato in base a complessità, tollerabilità e interazioni sfavorevoli tra farmaci [58, 59].

In caso di estesa resistenza a farmaci vanno considerate terapie *off-label* e l'arruolamento dei bambini in trial clinici con nuovi farmaci. La possibilità di un regime terapeutico efficace si riduce con un elevato numero di resistenze a farmaci di diverse classi farmacologiche. In questi casi è accettabile un regime "non soppressivo", per prevenire l'ulteriore deterioramento clinico-immunologico, in attesa di nuovi farmaci disponibili. Anche in presenza di mutazioni, l'uso di 3TC in monoterapia o di 3TC/FTC associati a uno o più NRTI (AZT, d4T, ABC o TDF) può garantire un parziale beneficio clinico-immunologico nonostante la persistenza di viremia [60-62]. Dato che ETV mantiene efficacia in presenza di un numero limitato di mutazioni verso gli NNRTI, EFV e NVP non devono essere proseguiti come parte di un regime fallimentare. La prosecuzione di IP in presenza di fallimento virologico può determinare accumulo di mutazioni verso altri e/o più nuovi IP. Tali mutazioni avvengono lentamente, specialmente se la carica virale è bassa. Tuttavia, l'uso prolungato di IP in presenza di resistenze a questa classe può contribuire a mantenere bassa la viremia ed essere di beneficio per il paziente.

Il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM)

La misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci (TDM) è consigliabile in corso di terapia antiretrovirale per i seguenti motivi:

- Variabilità interpaziente delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci a dosi standard.
- Possibile risposta virologica sub-ottimale o fallimento a basse concentrazioni e aumento della tossicità ad elevate concentrazioni di farmaci.

Livelli inadeguati dei farmaci possono derivare da malassorbimento, interazioni farmacologiche, scarsa aderenza, aumentato metabolismo o *clearance* dei farmaci. La TDM è utile per stabilire la dose ottimale di farmaco quando si passa a un nuovo regime in un paziente il cui virus mostri ridotta sensibilità a quel farmaco. L'esistenza di una relazione tra concentrazioni di farmaci antiretrovirali ed effetto virologico definisce l'utilità della TDM. Questa relazione è forte con gli IP e gli NNRTI [63]. Tuttavia, anche il mantenimento di concentrazioni sieriche adeguate degli NRTI è importante per la massima attività antivirale [64]. L'uso routinario della TDM non è consigliato ma deve essere considerato nei pazienti che mostrino: risposta clinica e

virologica diverse dall'atteso; pluri-trattati e con virus poco sensibile ai farmaci; difficoltà nell'assunzione dei farmaci. I limiti della TDM pediatrica includono i tempi di esecuzione, l'alta variabilità dei risultati nello stesso paziente e la limitata disponibilità di laboratori con certificazione adeguata.

Il test di resistenza

La resistenza ai farmaci antiretrovirali può essere valutata attraverso test genotipici e fenotipici, entrambi atti a valutare la presenza di virus resistente all'inibitore della trascrittasi inversa, della proteasi o della fusione. Il test di resistenza è raccomandato in tutti i bambini naïve prima dell'inizio della cART e in tutti quelli con fallimento virologico prima del cambio di terapia. In caso di fallimento virologico deve essere eseguito quando il paziente ha una carica virale ≥ 1000 copie/mL [65], quando è in corso il regime che ha determinato il fallimento o entro le 4 settimane dalla sua interruzione [66, 67]. Se la carica virale è compresa tra 500 e 1000 copie/mL, il test può risultare inattendibile, ma la sua esecuzione va considerata. È importante ricordare che l'assenza di resistenza a un dato farmaco non equivale all'efficacia del suo impiego, specialmente in presenza di resistenza crociata con farmaci usati in precedenza [68]. Pertanto, la storia terapeutica del paziente è importante per scegliere i nuovi farmaci. Da ultimo, un consulto con un virologo specialista dell'infezione da HIV è raccomandato per interpretare al meglio il test di resistenza. Da tenere in considerazione il test di resistenza da eseguire sul DNA provirale estratto da cellule mononucleate di sangue periferico.

L'aderenza alla terapia antiretrovirale

L'aderenza è il fattore più determinante per la soppressione della viremia in risposta alla terapia antiretrovirale. Studi nell'adulto e nel bambino hanno dimostrato che il rischio di fallimento virologico aumenta con le dosi omesse [69-71]. Il processo di preparazione all'aderenza deve essere avviato prima dell'inizio o del cambio della cART e una valutazione dell'aderenza inclusa durante ogni visita. La valutazione deve riguardare aspetti famigliari, sociali e comportamentali che possono influenzare l'aderenza del bambino e della famiglia e permettere di identificare necessità individuali di intervento. L'alleanza terapeutica con i genitori o i bambini è il primo target per la gestione della cART. Il monitoraggio dell'aderenza è difficile e ampia la variabilità dei risultati con test differenti [72]. Non di rado, l'aderenza è sovrastimata dal tutore del bambino e/o dal medico. La risposta virologica a un nuovo regime è il metodo più semplice e accurato per stimare l'aderenza, ma ha minor valore nei bambini con lunga storia terapeutica e virus multi resistenti. Altre misure includono un "self report" delle dosi omesse, specialmente negli ultimi giorni, e delle problematiche incontrate nell'assumere i farmaci. Il conteggio delle compresse assunte e avanzate può smascherare problemi di aderenza non evidenti col self report. Strumenti elettronici di monitoraggio (MEMS caps) che registrano l'apertura della confezione su un supporto elettronico nel tappo, possono essere altrettanto efficaci [73-75]. Studi preliminari suggeriscono che monitorare le concentrazioni plasmatiche dei IP e in ogni modo la TDM dei farmaci, può essere utile per identificare la non aderenza. Il miglioramento dell'aderenza si ottiene con strategie incentrate su terapia, famiglia e paziente.

Strategie incentrate sulla terapia:

- Scelta del momento opportuno per iniziare la terapia;
- Scelta del regime terapeutico più semplice;
- Semplificazione del regime terapeutico;
- Scelta dei farmaci più palatabili;
- Scelta del regime più adatto alle abitudini del paziente e con minori effetti collaterali;
- Prevenzione e trattamento degli effetti collaterali.

Strategie incentrate sul paziente e sulla famiglia:

- Coinvolgimento del paziente e della famiglia nella scelta terapeutica, nella gestione degli effetti collaterali, nella data degli appuntamenti;
- Utilizzo di un linguaggio comprensibile e disponibilità all'ascolto dei bisogni del paziente e della famiglia;
- Condivisione col paziente e la famiglia del concetto di aderenza e della sua importanza per il successo terapeutico.

Effetti metabolici associati ai farmaci antiretrovirali

L'esposizione alla cART a tempo indeterminato risulta associata, come nell'adulto, a vari tipi di complicanze, prime tra tutte le alterazioni metaboliche [76].

