

# 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/ $\mu$ 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.			<b>Fortemente raccomandato</b>
12-59 Mesi	<b>Clinico</b>	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Immunologico</b>	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	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Virologico</b>	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%	<b>Considerabile</b>
> 5 anni	<b>Clinico</b>	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+	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Immunologico</b>	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente da viremia e valore di CD4	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Virologico</b>	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	<b>Considerabile</b>
* 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 è 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  $\geq 6$  anni)
- *Fosamprenavir* con booster di *ritonavir* (per bambini di età  $\geq 6$  anni)
- *Darunavir* con booster di *ritonavir* (per bambini  $\geq 6$  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  $\geq 10.000$  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  $\geq$  5 anni gravemente immunocompromesso (CD4+  $\leq$  200 cellule/ $\mu$ L), il fallimento è dato dal mancato incremento dei CD4+  $\geq$  50 cellule/ $\mu$ 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  $\geq$  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 immunoricostruzione (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  $\geq 1000$  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].

## Sindrome lipodistrofica

Questo termine descrive anomalie di distribuzione del grasso periferico e alterazioni del metabolismo glicolipidico. Le alterazioni della composizione corporea si manifestano con tre fenotipi clinici: *lipoatrofia* (perdita di tessuto adiposo sottocutaneo nei distretti periferici), *lipoipertrofia* (accumulo di tessuto adiposo centrale) e la *forma combinata*. In ambito pediatrico, importanti fattori di rischio per lipodistrofia sono: sesso (F>M), pubertà, gravità di malattia, uso di IP e/o d4T e durata complessiva della cART. La lipodistrofia può essere valutata mediante questionari e misure antropometriche- metodiche semplici, economiche ma operatore-dipendenti- oppure con metodiche costose più sensibili come la risonanza magnetica addominale e la DXA che sono il *gold-standard* per valutare massa grassa e magra ed il contenuto intraddominale di grasso. I dati relativi alla prevenzione e al trattamento della lipodistrofia in età pediatrica non sono ancora esaustivi. In Tabella 3 sono fornite le possibili indicazioni.

Tabella 3 - Indicazioni per la prevenzione/trattamento della lipodistrofia

	LIPOATROFIA	LIPOIPERTROFIA
<b>PREVENZIONE</b>	Evitare l'uso di d4T e AZT	Nessuna strategia di provata efficacia; la perdita di peso corporeo può ridurre l'accumulo di grasso viscerale.
<b>GESTIONE</b>	Modificare la cART sostituendo d4T e AZT con ABC o TDF.	Dieta ed esercizio fisico aerobico possono ridurre l'accumulo di grasso viscerale.
<b>INTERVENTI CHIRURGICI</b>	Trapianto autologo di tessuto adiposo o iniezione locale di sostanze riempitive (composti riassorbibili o permanenti) per la lipoatrofia del volto.	Si è osservata riduzione del grasso viscerale con ormone della crescita (GH) e fattore rilasciante l'ormone della crescita (r-GH).
<b>INTERVENTI FARMACOLOGICI</b>	Rosiglitazone, pravastatina e metformina non sono risultate efficaci e possono determinare ulteriori complicanze.	Possono essere considerati per asportare accumuli localizzati di tessuto adiposo.

**Dislipidemia:** le più recenti linee guida per lo screening della dislipidemia in età pediatrica hanno definito i valori di cut off (95° centile), diversificati per sesso ed età, di trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL e colesterolo LDL per bambini ed adolescenti di età 2-20 anni. Nell'ambito delle dislipidemie, si distinguono forme con sola ipercolesterolemia, con una sola ipertrigliceridemia e forme miste. Sono fattori di rischio per dislipidemia il sesso femminile e l'esposizione a regimi cART contenenti d4T ed inibitori delle proteasi (soprattutto *ritonavir*). Attualmente la gestione della dislipidemia del bambino HIV positivo utilizza strategie di intervento validate per la popolazione pediatrica generale: incremento dell'esercizio fisico, astensione dal fumo e dall'alcool e ridotto apporto calorico con la dieta (in particolare grassi e colesterolo). In accordo con le direttive dell'*American Academy of Pediatrics*, interventi farmacologici vanno considerati: in bambini di età  $\geq 8$  anni con valori di colesterolo LDL  $> 190$  mg/dl non responsivi a dieta ipocolesterolemica (o c-LDL  $\geq 160$  mg/dl in caso di familiarità per patologie cardiovascolari precoci); in bambini di età  $< 8$  anni con valori di colesterolo LDL  $> 500$  mg/dl. Le statine sono l'unica categoria di farmaci approvati dalla FDA per il trattamento della dislipidemia in bambini con ipercolesterolemia familiare: lovastatina approvata per bambini  $\geq 8$  anni indipendentemente dallo stadio puberale; atorvastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina per bambini  $\geq 10$  anni (dopo almeno un anno dal menarca nelle femmine).

**Alterazioni dell'omeostasi glucidica:** disturbi dell'omeostasi glucidica, dall'insulino-resistenza al diabete mellito tipo 2 (DMT2), si sono osservati anche in età pediatrica, sebbene meno frequentemente che nella popolazione adulta. L'eziologia è verosimilmente multifattoriale e in essa vanno considerati la predisposizione genetica, lo stato infiammatorio cronico determinato dall'infezione da HIV, l'azione diretta dei farmaci antiretrovirali, la perdita di tessuto adiposo sottocutaneo e l'accumulo di grasso periviscerale, nel fegato e nel tessuto muscolare. Le strategie di intervento, diversamente da quanto dimostrato negli adulti, non sono ancora state valutate in età pediatrica. Come nel bambino non HIV infetto, una dieta bilanciata e l'aumento dell'esercizio fisico aerobico rimangono comunque le prime misure di intervento. Farmaci approvati per il trattamento del DMT2 in adulti con infezione da HIV e in bambini obesi, senza infezione da HIV, sono una valida opzione terapeutica anche in bambini con infezione da HIV con diabete ed iperinsulinemia. La

metformina è al momento l'unico ipoglicemizzante orale approvato dalla FDA per l'impiego in età pediatrica (per bambini con diabete mellito tipo 2 di età  $\geq 10$  anni). Se i primi tre interventi non sono sufficienti considerare l'uso di insulina esogena.

**Complicanze cardiovascolari:** sebbene le manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi non si manifestino fino all'età adulta-senile, l'aterosclerosi è un processo degenerativo a carico dell'endotelio vascolare che inizia già nell'infanzia. La misura dello spessore intimale (IMT) delle carotidi con ecocolordoppler ad alta risoluzione, è un indice predittivo di aterosclerosi subclinica. L'esame non è invasivo e facilmente eseguibile anche nei bambini. Recenti studi condotti in coorti pediatriche [77-79] hanno dimostrato che l'infezione da HIV e una lunga esposizione alla cART sono fattori di rischio per l'aumento dello spessore intimale delle carotidi.

**Tossicità mitocondriale:** in bambini con infezione da HIV esposti a cART contenente NRTI, sono state documentate manifestazioni di tossicità mitocondriale, di cui la principale è l'aumento di acido lattico plasmatico ( $>2$  mmol/L), che può rimanere asintomatico o determinare manifestazioni cliniche di varia entità: nausea, dolori addominali, vomito, modeste alterazioni della funzionalità epatica (lattato tra 2.1 e 5 mmol/L) fino al quadro di severa acidosi (lattato  $> 5$  mmol/L) con statosi epatica, neuropatia, pancreatite, miopatia. In presenza di segni clinici di mitocondriopatia è necessario dosare i livelli di acido lattico ed effettuare ulteriori accertamenti diagnostici. In Tabella 4 è illustrata la gestione dell'iperlattacidemia.

Tabella 4 - Gestione dell'iperlattacidemia nel paziente in terapia cART

ACIDO LATTICO (MMOL/L)	SINTOMI	TERAPIA CART	TERAPIA DI SUPPORTO
$\leq 2$	No	Nessuna modifica	No
$\leq 2$	Si	Nessuna modifica	No
2.1 - 5	Si	Sostituire ddI e d4T	No
$>5$	Si	Sospendere cART	Si
$>10$	No	Sospendere cART	Si
$>10$	Si	Sospendere cART	Si

Nei pazienti con acidosi lattica, la terapia è primariamente di supporto: infusione di liquidi ev, sedazione, supporto respiratorio. Nonostante non vi siano sufficienti evidenze in merito, la somministrazione di tiamina e riboflavina – importanti per la funzionalità mitocondriale – e la supplementazione con antiossidanti (vitamine C, E, K; L-carnitina; coenzima Q) potrebbe essere utile.

Di seguito si riportano Tabelle di sintesi per l'impiego dei farmaci antiretrovirali in epoca neonatale, per il bambino e l'adolescente.

Tabella 5 -- Farmaci antiretrovirali approvati per la terapia in epoca neonatale

PRINCIPIO ATTIVO	CLASSE	POSOLOGIA SUGGERITA DA DHHS	POSOLOGIA SUGGERITA DA PENTA
Abacavir (ABC)	NRTI	$\geq 3$ mesi: 8 mg/Kg BID	2 mg/Kg/dose BID
Didanosina (ddI)	NRTI	$\geq 14$ giorni: 100 mg/m <sup>2</sup> BID	50-100 mg/m <sup>2</sup> BID
Lamivudina (3TC)	NRTI	$< 30$ giorni: 2 mg/Kg BID	2 mg/Kg BID
Stavudina (d4T)	NRTI	$< 13$ giorni: 0,5 mg/Kg BID $> 13$ giorni : 1 mg/Kg BID	$< 13$ giorni: 0,5 mg/Kg BID $> 13$ giorni : 1 mg/Kg BID
Zidovudina (AZT)	NRTI	<b>Prematuri</b> - Endovena: $\geq 30$ SG: 1.5 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 1.5 mg/Kg TID $< 30$ SG: 1.5 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 1.5 mg/Kg TID - Orale: $\geq 30$ SG: 2 mg/Kg BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID $\leq 30$ SG: 2 mg/Kg BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID <b>Neonato a termine</b> Endovena: 1.5 mg/Kg QID Orale: 2 mg/Kg QID	<b>Orale:</b> - Neonato a termine: 4 mg/Kg/dose BID o 2 mg/Kg/dose QID - Prematuri: $\geq 30$ SG: 2mg/Kg/dose BID x 2 settimane, poi 2 mg/Kg TID $\leq 30$ SG: 2mg/Kg/dose BID x 4 settimane, poi 2 mg/Kg TID <b>Endovena:</b> - Neonato a termine: 1,5 mg/Kg/dose QID - Neonato pretermine: 1,5 mg/Kg/dose BID
Nevirapina (NVP)	NNRTI	$< 14$ gg: dose non definita $< 8$ anni: 200 mg/m <sup>2</sup> (dose max 200 mg) BID	$< 14$ gg: dose non definita $\geq 14$ giorni 150-200 mg/m <sup>2</sup> OD per 14 giorni, poi 150-200 mg/m <sup>2</sup> BID (dose massima/die=400 mg)

Tabella 6 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente – NRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
<b>Abacavir (ABC)</b>	Ziagen® compresse rivestite 300 mg Ziagen® soluzione orale 20 mg/ml	≥ 3 mesi: 8mg/kg BID (Dose max 600mg/die)  Adolescente/adulto: 300 mg BID o 600 mg QD	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 16 mg/Kg QD
<b>Didanosina (ddI)</b>	Videx EC®* capsule a lento rilascio gastroresistenti da 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg  Videx® polvere per soluzione orale 2 gr o 4 gr (da ricostituire)	<b>Videx® polvere soluzione orale:</b> 2 settimane - 8mesi: 100 mg/m <sup>2</sup> BID 8 mesi: 90-150 mg/ m <sup>2</sup> BID ≥ 60 kg: 200 mg BID < 60 Kg: 125 mg BID  <b>Videx EC®</b> da 16 a 18 anni : con peso ≥ 20 kg: 20-25 Kg: 200 mg QD 25-< 60 kg : 250mg QD ≥ 60kg: 400mg QD  <b>Se assunta con TDF (≥ 18 anni)**:</b> < 60 Kg: 200 mg QD ≥ 60 Kg: 250 mg QD	Dal 3°mese: polvere Dal 6°anno: capsule	
<b>Emtricitabina (FTC)</b>	Emtriva® capsule 200mg  Emtriva® soluzione orale 10 mg/ml	<b>4 mesi-17 anni:</b> - soluzione per os: 6 mg/kg QD (dose massima 240 mg QD) - capsule ≥33 Kg: 200 mg QD  <b>Adolescente/adulti:</b> 200 mg QD o 24 ml (240 mg) QD	Dal 4° mese	
<b>Lamivudina (3TC)</b>	Epivir® soluzione orale 10mg/ml  Epivir® compresse 150mg, 300mg	< 30 giorni: 2 mg/kg BID  ≥ 30 giorni: 4 mg/kg (dose max 150 mg) BID  <b>Adolescente/Adulto ≥50 Kg:</b> 150 mg BID o 300 mg QD	Dal 3° mese	Penta 13: ≥3 m: 8 mg/Kg QD
<b>Stavudina (d4T)</b>	Zerit® capsule 20, 30, 40 mg  Zerit® polvere per sospensione orale 1mg/1ml	<b>Nascita-13 gg:</b> 0.5 mg/Kg BID <b>da 14 gg a 30 kg:</b> 1 mg/kg BID ≥ 30 Kg: 30 mg BID ≥ 60 Kg: 40 mg BID	Dalla nascita	
<b>Zidovudina (AZT)</b>	Retrovir® sciroppo 10 mg/ml Retrovir® capsule 100 mg, 250 mg Retrovir® compresse 300 mg Retrovir® Sol. ev. 10 mg/mL	<b>Lattante-bambino:</b> -< 6 settimane: 2 mg/kg x os QID 1.5 mg/kg ev QID -6 settimane a < 18 anni: Dose orale: 180-240 mg/m <sup>2</sup> BID o 160 mg/m <sup>2</sup> TID Infusione: 120 mg/m <sup>2</sup> QID  <b>DHHS:</b> 4 kg-< 9 kg: 12 mg/kg BID 9-< 30 kg: 9 mg/kg BID ≥ 30: 300 mg BID  <b>Adolescente/Adulto:</b> 250 mg BID	Dalla nascita	Bambini:180 mg/m <sup>2</sup> BID  Adolescente: 250 mg BID
<b>Tenofovir (TDF)</b>	Viread® compresse rivestite 245 mg	≥ 18 anni: 1 cpr QD DHHS ≥ 12 aa	Dal 18° anno	DHHS: Adolescenti (≥12 anni e >35 kg): 300 mg QD

\* Le capsule non devono essere aperte

\*\* La combinazione non è raccomandata almeno come terapia iniziale (Guidelines CDC-DHHS 2007)

Tabella 7 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente – NNRTI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Nevirapina (NVP)	Viramune® sciroppo 10mg/ml Viramune® compresse 200 mg Viramune® compresse 100, 400 mg RP	<b>Neonato/bambino:</b> 150 mg/m <sup>2</sup> QD per 14 gg (dose max 200 mg), poi 150 mg/m <sup>2</sup> BID (dose max 400 mg/die). Per bambini > 3 anni sono disponibili compresse a rilascio prolungato da 100 mg  <b>Adolescente/adulto:</b> (>50 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 200 mg BID <b>Adolescente/adulto:</b> (>43,8 Kg): 200 mg QD per 14 gg, poi 400 mg QD	Dalla nascita	> 25 kg: 200 mg BID (WHO 2006)
Efavirenz (EFV)	Sustiva® sciroppo 30 mg/ml  Sustiva® capsule 50, 100, 200 mg  Sustiva® compresse 600 mg	<b>Soluzione orale:</b>  <b>3-5 anni:</b> 13-15 Kg: 360 mg QD (12ml) 15-20 Kg: 390 mg QD (13ml) 20-25 Kg: 450 mg QD (15 ml) 25-32.5 Kg: 510 mg QD (17ml)  <b>&gt; 5 anni:</b> 13-15 Kg: 270 mg QD (9 ml) 15-20 Kg: 300 mg QD (10ml) 20-25 Kg: 360 mg QD (12ml) 25-32.5 Kg: 450 mg QD (15ml) 32.5-40 Kg: 510 mg QD (17 ml) ≥ 40 Kg: 720 mg QD (24 ml)  <b>Capsule:</b> 10-<15 Kg: 200 mg QD 15-<20 Kg: 250 mg QD 20-<25 Kg: 300 mg QD 25-<32.5 Kg: 350 mg QD 32.5-<40 Kg: 400 mg QD ≥ 40 Kg: 600 mg QD	Dal 3° anno	
Etravirina (ETR)	Intelence® compresse 100 mg	<b>Dosaggio dell'adulto:</b> 200 mg BID	Non approvato per uso pediatrico	EMA, febbraio 2011: approvato l'inizio di studi pediatrici

Tabella 8 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente – IP

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI
Atazanavir (ATV)	Reyataz® capsule, 150 mg, 200 mg, 300 mg	<b>Età 6-18 anni:</b> 15-<20 Kg: ATV/r 150mg/100mg QD 20 -<40 Kg: ATV/r 200mg/100 mg QD ≥ 40 Kg: ATV/r 300mg/100 mg QD  <b>Età ≥ 18 anni:</b> 300 mg/ 100 mg ATV/r QD	Dai ≥ 6 anni ≥ 15 Kg	
Darunavir (DRV)	Prezista® compresse 300 mg, 400 mg, 600 mg	<b>Età 6-17 anni di peso ≥ 20 Kg: pretrattati:</b> ≥ 20 kg-< 30 kg: DRV/r 375/50 mg BID ≥ 30 kg-< 40 kg: DRV/r 450/60 mg BID  <b>Adulti e peso ≥ 40 kg pretrattati:</b> DRV/r 600 /100 mg BID <b>Naive :</b> DRV/r 800/100 mg QD	Dai 6 anni	Studio TMC 114-C212: 20-29 kg: 375 mg DRV+ 50 mg RTV BID 30-39 kg: 450 mg DRV+ 60 mg RTV BID >40 kg: 600 mg DRV+ 100 mg RTV BID  EMA 08/2010: approvato l'inizio degli studi pediatrici
Fosamprenavir (fAPV)	Telzir® compresse 700 mg  Telzir® sciroppo 50 mg/ml	<b>Dosaggi DHHS:</b> <b>Paziente naïve</b> > 6 anni: 30 mg/kg BD (massima dose 1400 mg) senza RTV <b>Oppure</b> 18 mg/kg BD (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg).  <b>Paziente pretrattato:</b> >6 anni: 18 mg/kg (massima dose 700 mg) + RTV 3 mg/kg (massima dose 100 mg)	Dai 6 anni	Studio APV 20003: 6-12 anni naïve: 18mg/Kg fAPV+ 3mg/kg RTV BID  Studio APV 29005: 2-5 anni: 30 mg/Kg BID fAPV oppure 20 mg/kg + 3 mg/kg RTV BID

		BID. <b>Dosaggi EMA:</b> <b>Bambini ≥ 6 anni:</b> ≥ 25- < 39 kg: fAPV 18 mg/Kg + RTV 3 mg/kg BID  <b>Adulti o bambini peso ≥ 39 kg:</b> ATV/r 700/100 mg BID		
<b>Lopinavir/ritonavir (LPV/r)</b>	Kaletra® sciroppo 80/20 mg/ml  Kaletra® compresse 100/25 mg  Kaletra® compresse 200/50 mg	<b>≥ 6 mesi-18 anni:</b> 230 LPV/ 57,5 RTV mg/m <sup>2</sup> BID  <b>≥ 6 mesi-18 anni associato a NVP, EFV, fAPV, NFV:</b> 300 LPV/ 75 RTV mg/m <sup>2</sup> BID  <b>Adulto o peso ≥ 40 Kg:</b> 400 LPV/ 100 RTV mg BID	Dal 2° anno	Studio nei bambini < 6 mesi (PACTG 10.30): 300 mg/m <sup>2</sup> LPV + 75 mg/m <sup>2</sup> RTV BID  Studio in corso Penta 18 (Koncert) per la valutazione di efficacia e sicurezza di LPV/r QD  Adulto (≥18 anni) naïve: 800 mg LPV/200 mg RTV QD
<b>Nelfinavir (NFV)</b>	Viracept® polvere 50 mg/g  Viracept® compresse rivestite 250 mg	<b>3*-13 anni:</b> 45-55 mg/Kg BD o 25-35 o mg/kg TID (*DHHS 2-13 aa)  <b>≥13 anni:</b> 1.250 mg BD o 750 mg TID	Dal 3° anno	
<b>Ritonavir (RTV)</b>	Norvir® sciroppo 80 mg/ml  Norvir® capsule 100 mg	Attualmente l'uso di RTV è solo come booster (potenziatore). Il dosaggio pieno può essere utilizzato in speciali circostanze: <b>2 mesi-13 anni:</b> 350mg/m <sup>2</sup> BID (dose massima 600 mg) [iniziare con 250 mg/m <sup>2</sup> BID, aumentando di 50 mg/m <sup>2</sup> ogni 2-3 giorni] <b>Adolescenti/Adulti:</b> 600 mg BID	Dal 2° anno	
<b>Saquinavir (SQV)</b>	Invirase® compresse 500 mg  Invirase® capsule rigide 200 mg	<b>Adolescenti/Adulti:</b> 1000 mg + 100 RTV BID	Da 16 anni	
<b>Tipranavir (TPV)</b>	Aptivus® capsule 250 mg	<b>12 anni TPV/r</b> 500/200 mg BID	Dai 12 anni	Studio 1182.14: 2-18 anni: 375 TPV/150 RTV mg/m <sup>2</sup> BID

Tabella 9 - Farmaci antiretrovirali per il bambino e l'adolescente: altre classi di recente introduzione

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONE	DOSAGGIO INDICATO	REGISTRAZIONE IN ITALIA	ALTRE INDICAZIONI DA STUDI CLINICI																											
<b>Enfuvirtide (T20)</b>	Fuzeon® fiale 90 mg/ml	<b>&gt; 6 anni:</b> 2 mg/kg BID s.c. (dose max 90 mg) <table border="1"> <thead> <tr> <th>peso</th> <th>mg/dose</th> <th>ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11-15.5</td> <td>27</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>15.6-20.0</td> <td>36</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>20.1-24.5</td> <td>45</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>24.6-29.0</td> <td>54</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>29.1-33.5</td> <td>63</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>33.6-38.0</td> <td>72</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>38.1-42.5</td> <td>81</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>≥ 42.6</td> <td>90</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table> <b>Adolescente (&gt;16 anni)/Adulto:</b> 90 mg (1 fl) BID s.c.	peso	mg/dose	ml	11-15.5	27	0.3	15.6-20.0	36	0.4	20.1-24.5	45	0.5	24.6-29.0	54	0.6	29.1-33.5	63	0.7	33.6-38.0	72	0.8	38.1-42.5	81	0.9	≥ 42.6	90	1.0	≥ 6 anni	
peso	mg/dose	ml																													
11-15.5	27	0.3																													
15.6-20.0	36	0.4																													
20.1-24.5	45	0.5																													
24.6-29.0	54	0.6																													
29.1-33.5	63	0.7																													
33.6-38.0	72	0.8																													
38.1-42.5	81	0.9																													
≥ 42.6	90	1.0																													
<b>Maraviroc</b>	Celsentri® cp 150 e 300 mg	<b>≥ 16 anni:</b> 150 mg BD se associato ad altri IP (con l'eccezione del TPR/RTV)  300 mg BD se associato a tutti gli NRTI, il T20, TPR/RTV e NVP  600 mg BD se associato ad EFV	≥ 16 anni																												
<b>Raltegravir</b>	Isentress® cp da 400 mg	<b>≥ 16 anni:</b> 400 mg BID	≥ 16 anni																												

Di seguito si riportano Tabelle di riferimento per quanto in precedenza esposto.

Tabella 10 – Criteri per l'inizio della terapia antiretrovirale in età pediatrica

ETÀ	CRITERIO *	NIH [1]	PENTA [2]	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.			<b>Fortemente raccomandato</b>
12-59 Mesi	<b>Clinico</b>	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Immunologico</b>	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	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Virologico</b>	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%	<b>Considerabile</b>
> 5 anni	<b>Clinico</b>	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	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Immunologico</b>	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente da viremia e valore di CD4	<b>Fortemente raccomandato</b>
	<b>Virologico</b>	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	<b>Considerabile</b>

\* Sufficiente un solo criterio  
 \*\* Ad eccezione del paziente che manifesti un singolo episodio di infezione batterica grave o di polmonite interstiziale linfoide

Tabella 11 – Scelta dei farmaci per l'inizio della terapia

SCELTA DEI FARMACI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA		
<b>Selezione dei 2 NRTI</b>		ABC ** + 3TC oppure FTC AZT + 3TC oppure FTC ddI + FTC TDF** + 3TC oppure FTC
<b>Regime basati su NNRTI</b>	<b>Prima scelta</b>	EFV (bambini ≥ 3 anni) NVP (bambini < 3 anni o che richiedano formulazione liquida)
	<b>Seconda scelta</b>	NVP (bambini > 3 anni)
<b>Regimi basati su IP</b>	<b>Prima scelta</b>	LPV/r
	<b>Seconda scelta (ordine alfabetico)</b>	ATV/r (bambini ≥ 6 anni) DRV/r (bambini ≥ 6 anni) fAPV/r (bambini ≥ 6 anni)
	<b>IP sconsigliati</b>	TPV, SQV, IDV RTV dose piena ATV senza booster di RTV (in bambini di età < 13 anni e/o < 39 Kg)

\* Da eseguirsi test per HLA B\*5701 prima dell'impiego del farmaco. Da non somministrarsi in caso di esito positivo.  
 \*\* In adolescenti post-puberi o con stadi puberale Tanner 4.  
 L'uso di un regime basato su 3 NRTI va riservato solo in casi particolari (es.: terapia antitubercolare associata).  
 d4T è sconsigliato nei bambini.

Tabella 12 – Criteri di definizione di fallimento virologico, immunologico e clinico

CRITERI DI DEFINIZIONE DI FALLIMENTO VIROLOGICO, IMMUNOLOGICO E CLINICO		
<b>Fallimento virologico</b> (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)	Incompleta risposta virologica	Diminuzione della viremia < 1 Log a 8-12 settimane di terapia  HIV-RNA ≥ 400 copie/mL dopo 6 mesi di terapia  HIV-RNA ≥ limite soglia di rilevazione nei primi 12 mesi di terapia
	Rebound virologico	Viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica
<b>Fallimento immunologico</b>	Incompleta risposta immunologica	<b>Bambino ≥ 5 anni con immunodepressione severa (CD4+ ≤ 200 cell/μL): mancato incremento dei CD4+ ≥ 50 cellule/μL entro il</b>

		primo anno dall'inizio della terapia <b>Bambino &lt; 5 anni con immunodepressione severa (CD4% &lt; 15%):</b> mancato incremento $\geq$ al 5 % del valore di CD4+ rispetto al basale
	Declino immunologico	Diminuzione della percentuale di CD4+ del 5% rispetto ai valori al basale ad ogni età  Diminuzione del numero assoluto dei CD4+ al di sotto dei livelli pre-terapia al basale in bambini di età $\geq$ 5 anni
<b>Fallimento clinico</b>  (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 immunoricostruzione (IRIS))	Deterioramento progressivo dello sviluppo neurocognitivo	<b>Due o più dei seguenti reperti documentati in ripetute valutazioni:</b> • Ritardo della crescita cerebrale • Declino della funzione cognitiva documentato da test psicometrici • Encefalopatia motoria
	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 definiti AIDS in uno stesso paziente

Tabella 13 – Fattori da valutare in caso di fallimento della terapia antiretrovirale in corso, prima del cambio terapeutico

FATTORI DA VALUTARE IN CASO DI FALLIMENTO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE IN CORSO, PRIMA DEL CAMBIO TERAPEUTICO
Aderenza del paziente e della famiglia alla terapia
Eventuali intolleranze farmacologiche
Dati di farmacocinetica che possono indicare livelli plasmatici bassi o elevati, quindi potenzialmente tossici
Storia terapeutica del paziente
Farmaci disponibili

Tabella 14 – Criteri generali per la scelta del nuovo regime terapeutico in seguito a fallimento

CRITERI GENERALI PER LA SCELTA DEL NUOVO REGIME TERAPEUTICO IN SEGUITO A FALLIMENTO
Il cambio andrà compiuto sulla base della conoscenza della storia terapeutica del paziente e sul test di resistenza antiretrovirale.
Il cambio terapeutico deve contenere almeno due farmaci, preferibilmente tre, 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).
Nella scelta dei nuovi farmaci vanno considerate palatabilità, numero, 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.
In linea generale, se la cART fallita era basata su un NNRTI, è raccomandato sostituire a questo un IP; se la cART fallita era basata su un IP, è raccomandato sostituire a questo un NNRTI.

Tabella 15 – Cambi terapeutici raccomandati

CAMBI TERAPEUTICI RACCOMANDATI	
Regime precedente	Possibili cambi raccomandati
2 NRTI + NNRTI	2 NRTI <sup>1</sup> + IP
2 NRTI + IP	2 NRTI <sup>1</sup> + NNRTI <sup>2</sup> 2 NRTI <sup>1</sup> + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose <sup>3</sup> NRTI <sup>1</sup> + NNRTI <sup>2</sup> + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose <sup>3</sup>
3 NRTI	2 NRTIs <sup>1</sup> + [NNRTI <sup>2</sup> o IP] NRTIs <sup>1</sup> + [NNRTI <sup>2</sup> + IP]
<b>Regimi falliti includenti: NRTI, NNRTI, IP</b>	>1 NRTI <sup>1</sup> + IP di nuova generazione con booster di ritonavir a bassa dose <sup>3</sup> >1 NRTI + doppio IP con booster di ritonavir (LPV/r + SQV, LPV/r + ATV) <sup>4</sup> NRTI(s) + IP alternativo con booster di ritonavir a bassa dose <sup>3</sup> + Enfuvirtide <sup>5</sup> e/o antagonista del CCR5 <sup>6</sup> e/o inibitore dell'integrasi <sup>6</sup>  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.

<p>1. La simultanea sostituzione dei due NRTI è indicata per prevenire mutazioni aggiuntive e i principi attivi andranno scelti sulla base del test di resistenza; inoltre, 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.</p> <p>2. 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.</p> <p>3. Regimi contenenti LPV/r mostrano attività antiretrovirale durevole in bambini multi-trattati con diversi IP.</p> <p>4. Nell'adulto e nel bambino, studi farmacocinetici hanno dimostrato concentrazioni efficaci o più elevate dei principi attivi per le associazioni di IP lopinavir/ritonavir con saquinavir e lopinavir/ritonavir con atazanavir.</p> <p>5. Enfuvirtide, inibitore della fusione, è approvato sopra i 6 anni ed è efficace nel paziente multi-resistente e pluri-trattato. La somministrazione sottocute rimane un ostacolo all'aderenza e ne limita l'uso negli adolescenti più che nei bambini piccoli.</p> <p>6. Maraviroc e raltegravir, approvati sopra i 16 anni, sono valide opzioni negli adolescenti con fallimenti multipli; studi pediatrici sono in corso. Nell'adulto, l'uso dei nuovi farmaci inibitori delle integrasi (raltegravir) o antagonisti del recettore CCR5 (maraviroc), associati a un inibitore boosterato delle proteasi (darunavir), garantisce una risposta virologica migliore</p>
---

Tabella 16 – Monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM)

MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI FARMACI (TDM)	
<p>Il TDM serve per valutare la concentrazione degli NNRTI e dei PI (non degli NRTI) utilizzati nella terapia antiretrovirale</p> <p>Il TDM è uno strumento utile per monitorare la terapia e non può essere usato da solo per comprendere le cause del fallimento terapeutico</p> <p>Il dato ottenuto con il TDM deve essere sempre interpretato con il farmacologo clinico</p>	
<p>L'uso routinario della TDM non è consigliato ma deve essere considerato nei pazienti che mostrino:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risposta clinica e virologica diverse dall'atteso</li> <li>• Pazienti pluritrattati con virus con ridotta sensibilità ai farmaci</li> <li>• Pazienti con potenziali difficoltà nell'assunzione dei farmaci includente una dieta sub-ottimale, malassorbimento, dosaggio scorretto, errori di somministrazione da parte del tutore o problemi di aderenza</li> </ul>	

Tabella 17 – Il test di resistenza

IL TEST DI RESISTENZA*	
<b>Raccomandazioni alla esecuzione del test di resistenza</b>	<p>In tutti i bambini prima di iniziare la terapia</p> <p>In tutti i bambini prima di cambiare la terapia</p>
<b>Indicazioni all'esecuzione del test di resistenza genotipico</b>	<p>L'esecuzione del test è indicata quando la terapia ARV fallita è ancora in corso o è sospesa da non oltre 1 mese</p> <p>La raccomandazione attuale all'esecuzione del test di resistenza genotipico prevede una carica virale <math>\geq 1000</math> copie/mL</p> <p>La sua esecuzione può essere considerata anche con carica virale inferiore, compresa tra 500 e 1000 copie/mL, sebbene possa risultare inattendibile</p>
<b>Interpretazione del test di resistenza genotipica</b>	<p>L'assenza di resistenza a un dato farmaco non equivale all'efficacia del suo impiego</p> <p>Possono essere presenti resistenze crociate e mutazioni archiviate ai farmaci usati in precedenza</p> <p>Il consulto di un virologo o di database disponibili online è consigliabile per interpretare al meglio il risultato dei test di resistenza</p>
<p>* L'aggiunta del test fenotipico al test di resistenza genotipico è generalmente preferibile per pazienti con note o sospette multiple e complesse resistenze ai farmaci antiretrovirali, specialmente agli IP. Da considerare il test di resistenza su DNA provirale estratto da cellule mononucleate di sangue periferico</p>	

Tabella 18 – Considerazioni sull'aderenza alla terapia antiretrovirale e strategie per il suo miglioramento

CONSIDERAZIONI SULL'ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE E STRATEGIE PER IL SUO MIGLIORAMENTO	
<p><b>Considerazioni generali:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il successo virologico si ottiene con un'aderenza &gt; 95% alle dosi corrette di terapia</li> <li>• L'aderenza alla terapia del bambino e dell'adolescente dipende dalla struttura familiare (genitori e/o tutori) ed è più difficile nell'età adolescenziale</li> <li>• La difficoltà a mantenere una perfetta aderenza è legata a vari fattori tra i quali la palatabilità dei farmaci, la complessità dei regimi terapeutici e la difficoltà di somministrazione (bambino fuori casa o visite di estranei)</li> </ul>	
<p><b>Interventi sulla terapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scelta del momento opportuno per iniziare la terapia</li> <li>• Scelta del regime terapeutico più semplice</li> <li>• Semplificazione del regime terapeutico</li> <li>• Scelta dei farmaci più palatabili</li> <li>• Scelta del regime più adatto alle abitudini del paziente e con minori effetti collaterali</li> <li>• Prevenzione e trattamento degli effetti collaterali</li> </ul>	<p><b>Interventi sul paziente e sulla famiglia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coinvolgimento del paziente e della famiglia nella scelta terapeutica, nella gestione degli effetti collaterali, nella scelta della cadenza degli appuntamenti</li> <li>• Utilizzo di un linguaggio comprensibile e disponibilità all'ascolto dei bisogni del paziente e della famiglia</li> <li>• Condivisione col paziente e la famiglia del concetto di aderenza e della sua importanza per il successo terapeutico</li> </ul>

Tabella 19 – Effetti metabolici associati ai farmaci antiretrovirali

EFFETTI METABOLICI ASSOCIATI AI FARMACI ANTIRETROVIRALI
<p><b>Sindrome lipodistrofica:</b> anomalie di distribuzione del grasso periferico (lipoatrofia, lipoipertrofia, forma combinata). I dati relativi a prevenzione e trattamento della lipodistrofia in età pediatrica sono ancora poco esaustivi. In Tabella 20 sono fornite le possibili indicazioni.</p>
<p><b>Dislipidemia:</b> gruppo di alterazioni del metabolismo lipidico (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, forme miste). Interventi farmacologici vanno considerati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In bambini di età <math>\geq 8</math> anni con valori di colesterolo LDL &gt; 190 mg/dl non responsivi a dieta ipocolesterolemica (o c-LDL <math>\geq 160</math> mg/dl in caso di familiarità per patologie cardiovascolari precoci)</li> <li>• In bambini di età &lt; 8 anni con valori di colesterolo LDL &gt; 500 mg/dl</li> </ul> <p>In Tabella 21 sono fornite le possibili indicazioni.</p>
<p><b>Alterazioni dell'omeostasi glucidica:</b> insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2 (osservati anche in pediatria, sebbene con minor frequenza rispetto all'adulto). Interventi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta bilanciata</li> <li>• Esercizio fisico aerobico</li> <li>• Metformina, unico ipoglicemizzante orale approvato dall'FDA per l'impiego in età pediatrica (in bambini con diabete mellito tipo 2 di età <math>\geq 10</math></li> </ul>

anni)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerare l'uso di insulina esogena se i primi tre interventi non sono sufficienti</li> </ul>
<b>Complicanze cardiovascolari:</b> aterosclerosi - processo degenerativo a carico dell'endotelio vascolare che inizia già nell'infanzia.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lo spessore intimale (IMT) delle carotidi è un indice predittivo di aterosclerosi subclinica.</li> <li>• Studi condotti in coorti pediatriche hanno dimostrato che l'infezione da HIV e una lunga esposizione alla cART sono fattori di rischio per l'aumento dello spessore intimale delle carotidi.</li> </ul>
<b>Tossicità mitocondriale:</b> aumento di acido lattico plasmatico (asintomatico o associato a manifestazioni cliniche quali nausea, dolori addominali, vomito, modeste alterazioni della funzionalità epatica fino al quadro di severa acidosi con statosi epatica, neuropatia, pancreatite, miopatia). In presenza di segni clinici di mitocondriopatia è necessario dosare i livelli di acido lattico ed effettuare ulteriori accertamenti diagnostici. In Tabella 22 è illustrata la gestione dell'iperlattacidemia.

Tabella 20 – Indicazioni per la prevenzione/trattamento della lipodistrofia

INDICAZIONI PER LA PREVENZIONE/TRATTAMENTO DELLA LIPODISTROFIA		
	Lipoatrofia	Lipolipertrofia
<b>Prevenzione</b>	Evitare l'uso di d4T e AZT	Nessuna strategia di provata efficacia; la perdita di peso corporeo può ridurre l'accumulo di grasso viscerale
<b>Gestione</b>	Modificare la cART sostituendo d4T e AZT con ABC o TDF	Dieta ed esercizio fisico aerobico possono ridurre l'accumulo di grasso viscerale
<b>Interventi chirurgici</b>	Trapianto autologo di tessuto adiposo o iniezione locale di sostanze riempitive (composti riassorbibili o permanenti) per la lipoatrofia del volto	Si è osservata riduzione del grasso viscerale con ormone della crescita (GH) e fattore rilasciante l'ormone della crescita (r-GH).
<b>Interventi farmacologici</b>	Rosiglitazone, pravastatina e metformina non sono risultate efficaci e possono determinare ulteriori complicanze	Possono essere considerati per asportare accumuli localizzati di tessuto adiposo

Tabella 21 – Farmaci disponibili per il trattamento della dislipidemia in bambini e adolescenti

FARMACI DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA IN BAMBINI E ADOLESCENTI			
Classe dei farmaci	Principale meccanismo d'azione	Esempio di farmaci	Effetti collaterali
Statine*	Inibitori dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coA reductasi	Lovastatina* Simvastatina* Pravastatina* Atorvastatina* Fluvastatina*	Miopatia Rabdomiolisi Aumento delle transaminasi epatiche Teratogenicità
Resine	Sequestrante degli acidi biliari	Colestiramina	Sintomi gastrointestinali Crampi Stipsi Meteorismo
Bloccanti dell'assorbimento di colesterolo	Inibitori selettivi dell'assorbimento di colesterolo	Ezetimide	Sintomi gastrointestinali

\*Le statine sono l'unica categoria di farmaci approvati dalla FDA per il trattamento della dislipidemia in bambini con ipercolesterolemia familiare:  
 - Lovastatina approvata per bambini ≥ 8 anni indipendentemente dallo stadio puberale  
 - Atorvastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina per bambini ≥ 10 anni (dopo almeno un anno dal menarca nelle femmine)

Tabella 22 – Gestione dell'iperlattacidemia nel paziente in terapia cart

GESTIONE DELL'IPERLATTACIDEMIA NEL PAZIENTE IN TERAPIA CART			
Acido Lattico (mmol/L)	Sintomi	Terapia cART	Terapia di supporto
<2	No	Nessuna modifica	No
<2	Si	Nessuna modifica	No
2.1 - 5	Si	Sostituire ddI e d4T	No
>5	Si	Sospendere cART	Si
>10	No	Sospendere cART	Si
>10	Si	Sospendere cART	Si

- Nei pazienti con acidosi lattica, la terapia è primariamente di supporto: infusione di liquidi ev, sedazione, supporto respiratorio.  
 - La somministrazione di tiamina e riboflavina e con antiossidanti (vitamine C, E, K; L-carnitina; coenzima Q) potrebbe essere utile.