

Ghid de tratament pediatric HIV

Elaborat de grupul științific PENTA din partea rețelei europene PENTA și a EACS

INITIEREA TRATAMENTULUI ANTIRETROVIRAL (TARV) LA COPILUL ȘI ADOLESCENTUL CARE TRĂIESC CU INFECȚIE HIV

- Recomandăm inițierea TARV la toți copiii și adolescenții diagnosticați cu infecție HIV indiferent de vârstă, stadiul clinico-imunologic, valoarea CD4 sau încărcătura virală (V.L)
- Insistăm asupra diagnosticării imediate a nou-născutului din mamă seropozitivă HIV, precum și a inițierii de urgență a tratamentului specific la copilul diagnosticat cu infecție HIV.
- Susținem campania "N=N" (nedetectabil= netransmisibil, "U=U" undetectable = untransmissable, definit ca V.L < 200 copii/mL timp de > 6 luni) împotriva transmiterii pe cale sexuală a infecției HIV, care este relevantă pentru adolescenții cu viață sexuală activă și care poate reprezenta un potențial mesaj motivațional pentru creșterea aderenței și prevenirea transmiterii HIV.

REGIMUL INITIAL COMBINAT PENTRU COPII SI ADOLESCENȚII NAIVI INFECTAȚI HIV, Tabelul 1

- Dacă este disponibil, se recomandă testul de rezistență la baseline.
- Toate regimurile de primă linie includ 2 INRT-uri împreună cu un medicament din altă clasă (al treilea agent).
- Combinația DTG plus 2 INRT-uri este opțiunea de preferat pentru copiii cu vârsta peste 4 săptămâni și greutatea de 3kg.
- Dovada superiorității DTG comparativ cu INNRT sau IP/b a fost demonstrată în cadrul studiului ODYSSEY.
- Chiar dacă "opțiunile preferate" sunt recomandate, "alternativa" este acceptabilă și rămâne, totată, importantă mai ales în țările în care ARV-urile sunt limitate sau în cazul persoanelor care se află la risc de toxicitate sau interacțiuni medicamentoase sau DDi-uri.
- Când este posibil, al treilea medicament de primă linie cu barieră ridicată la rezistență poate fi selectat pentru copiii sau adolescenții cu posibile probleme de aderență.
- Rezistența potențial transmisă și rezistența rezultată din expunerea maternă sau a nou-născutului, pe durata prevenției eșuate a transmiterii verticale HIV, vor fi luate în considerare la momentul alegerii unui regim terapeutic.
- În cazurile în care NVPa fost utilizat în sarcină un unui regim non-INNRT, care include RAL de la naștere, PPV/r de la săptămâna a doua de viață și DTG de la săptămâna a patra de viață este recomandat.

ALTE CONSIDERAȚII PEDIATRICE

- **Se va lua în considerare că aceste ghiduri vor include, în anumite secțiuni, recomandări de utilizare a antiretroviralelor în afara licențelor lor europene.**
- Politicile locale de utilizare a medicației fără licență la copii și adolescenți trebuie respectate.
- În afară de deciziile legate de prima linie standard în zonele cu prevalență mare, opțiunile terapeutice ar trebui, în mod ideal, discutate în cadrul unei echipe multidisciplinare (MDT)/unei clinici pediatrice virtuale (PVC)
- Aderența este cheia obținerii și menținerii supresiei virale, iar suportul pentru aderență precum și evaluarea acesteia ar trebui aplicate/date înainte de inițierea TARV precum și la toate vizitele medicale.
- Se recomandă folosirea grupurilor de suport, acolo unde sunt disponibile.
- Deși în tabelul 1 apar cut off-urile de vârstă se va lua în considerare ca atât greutatea cât și restricțiile legate de vârstă sunt incluse în procesul de aprobare al ARV-urilor.
- Îndrumări detaliate privind dozajul pediatric sunt disponibile în Ghidul Penta

Tablel 1. Opțiuni preferate și alternative pentru prima linie terapeutică pentru tratamentul copiilor și adolescenților care trăiesc cu HIV

Vârsta	Backbone		Al 3-lea agent 3 rd (în ordine alfabetică)	
	Regim preferat	Regim alternativ	Preferat	Alternativ
0-4 săptămâni	AZT ⁽ⁱ⁾ + 3TC	-	LPV/r ⁽ⁱⁱ⁾⁽ⁱⁱⁱ⁾ NVP ⁽ⁱⁱⁱ⁾ RAL ⁽ⁱⁱⁱ⁾	-
4 săptămâni – 3 ani	ABC ^(iv) + 3TC ^(v)	AZT ⁽ⁱ⁾ + 3TC ^(vi) TDF ^(vii) + 3TC	DTG ^(viii)	LPV/r NVP RAL
3 – 6 ani	ABC ^(iv) + 3TC ^(v)	TDF + XTC AZT + XTC	DTG	DRV/r EFV LPV/r NVP RAL
6 – 12 ani	ABC ^(iv) + 3TC ^(v) TAF ^(ix) + XTC	TDF + XTC	DTG	ATV/r DRV/r EFV EVG/c RAL
> 12 ani	ABC ^(iv) + 3TC ^(v) TAF ^(ix) + XTC	TDF + XTC	DTG BIC ^(xi)	ATV/b ^(x) DRV/b EFV ^(xii) EVG/c ^(xii) RAL ^(xii) RPV ^(xii)

Note:

- i În vederea evitării toxicității pe termen lung, orice copil aflat în tratament cu AZT ar trebui să facă switch cu ABC sau TAF (de preferat) sau TDF (alternativ) o dată ce sunt aprobate formulele disponibile pentru vârste mai mari sau greutate mai mare.
- ii LPV/r se va administra nou-născutului după vârsta postmenstruală de 42 de săptămâni și vârsta postnatală de, cel puțin, 14 zile, deși se poate lua în considerare faptul că există un risc de transmitere a rezistenței NVP și INSTI în formulări adecvate. Se va face o monitorizare corectă pentru o posibilă toxicitate, post-administrare LPV/r.
- iii Dacă se inițiază terapie cu al treilea agent non-DTG în perioada neonatală se acceptă continuarea acestei opțiuni. Cu toate acestea, după vârsta de 4 săptămâni și greutatea de 3kg, se recomandă switch cu DTG dacă există formulele adecvate.
- iv ABC nu ar trebuie prescris persoanelor cu HLA B5701 (dacă screening-ul este disponibil). ABC nu are aprobare pentru administrare pacienților cu vârsta sub 3 luni, însă dozajul pentru copii mari este disponibil.
- v Pentru pacienții cu V.L.+HIV > 100,000 copii/mL ABC + 3TC nu ar trebui combinat cu ATV/b sau EFV, ca al 3-lea gent.
- vi Dacă se folosește NVP ca al 3-lea agent la copii între 2 săptămâni-3 ani, luați în considerare utilizarea unui backbone cu 3 INRT-uri (ABC + AZT + 3TC) până când HIV-V.L. se menține constant la valoarea <50 copii/mL

- vii TDF a primit aprobare pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste doi ani
- viii DTG a primit aprobare pentru utilizare la pacienții cu vârsta de la 4 săptămâni și greutate de, cel puțin, 3 kg.
- ix TAF a primit aprobare în Europa pentru tratamentul HIV în combinație cu FTC începând cu vârsta de 12 ani și greutate de 35kg în combinația TAF/FTC și de la vârsta de 6 ani și greutatea de 25kg în combinația TAF/FTC/EVG/c
- x ATV/c FDCs nu au primit aprobare pentru vârstele 12-18 ani însă componentele sunt licențiate ca parte a altor formule, fiind utilizate așadar incluse ca alternativă la prima linie de tratament pentru această grupă de vârstă.
- xi BIC este opțiunea preferată pentru prima linie de tratament la adulți. La momentul elaborării acestui document nu primise încă aprobare pentru pacienții cu vârsta sub 18 ani dar poate fi luat în considerare la pacienții cu vârsta între 12-18 ani ca urmare a unor discuții la MDT/PVC.
- xii Din cauza aderenței scăzute la adolescenți, IP/b sunt favorizate ca alternative la prima linie, respectiv opțiunea pentru al 3-lea agent, datorită barierei înalte la rezistență.

Strategii de switch pentru copii și adolescenții cu supresie virală

- Indicația generală pentru strategiile de switch pentru copiii cu supresie virală sunt aceleași ca și pentru adulți însă cu anumite considerații pentru copii și adolescenți, legate de creșterea în vârstă și greutate, formule disponibile, vulnerabilitate la toxicitate și chestiuni de aderență survenite la vârsta adolescenței.
- Pe măsură ce copiii cresc în vârstă fiind în tratament supresiv ARV, recomandarea este de simplificare a regimului până la o pilulă pe zi cu profil de toxicitate optim și date de eficacitate. De exemplu, la copiii cu vârsta sub 3 ani cărora li s-a inițiat tratament lichid cu LPV/r, luați în considerare switch-ul cu o singură pilulă pe zi, dacă starea și achizițiile copilului permit acest lucru sau dacă DTG dispersabil este disponibil.
- Dacă opțiunile “preferate” devin disponibile pentru copii, pe măsură ce aceștia cresc în vârstă, se poate lua în considerare un switchul cu una dintre aceste opțiuni. Cu toate acestea, dacă pacientul obține supresie virală completă cu tratamentul actual fără probleme de aderență sau toxicitate, se recomandă menținerea acestui tratament.
- Copiii și persoanele în a căror îngrijire se află ar trebui incluși în discuțiile legate de posibilele riscuri/beneficii ale switch-ului în momentul în care starea de sănătate este stabilă sau beneficiază de un regim terapeutic eficient.
- Bi-terapia nu se recomandă în prima linie de tratament sau pentru simplificare dar poate fi luată în considerare de la caz la caz la copiii și adolescenții aderenți care trăiesc cu HIV.

Nu se recomandă simplificarea la monoterapie și întreruperile de tratament.

Populațiile speciale

- Se recomandă accesarea specialistului pentru MDT/PVC
- **Adolescentele cu potențial fertil:** prima opțiune de tratament pentru adolescente cu potențial fertil se bazează pe aceleași considerente pe care se bazează și discuțiile din Ghidul EACS, cu atenție la metodele de contracepție utilizate sau dacă pacienta își planifică o sarcină.
- **Co-infecția cu hepatita B:** necesită un regim ARV care să includă TAF sau TDF într-un backbone de INRT
- **Co-infecția cu hepatita C:** DAA-urile sunt licențiate și disponibile în formule de uz pediatric începând cu vârsta de 3 ani. Se recomandă accesarea sfatului specialistului pentru terapia HCV curativă la copilul și adolescentul cu co-infecție HCV.
- Se recomandă avizul specialistului pentru monitorizare terapeutică. Co-infecția TB: Începând cu vârsta de 3 ani, EFV de două ori pe zi, DTG sau doză dublă de RAL pot fi luate în considerare ca al 3-lea agent pentru tratamentul copiilor, dacă este administrat împreună cu rifampicina. Pentru copiii cu vârsta sub 3 ani, nu se recomandă administrarea EFV, datele despre formulările și dozele INSI sunt limitate, **LPV/r superboostat** putând fi luat în considerare. Se recomandă accesarea specialistului împreună cu recomandarea de monitorizare, acolo unde acest lucru este posibil.

ADERENȚĂ, EȘEC VIROLOGIC ȘI LINIA A DOUA TERAPEUTICĂ

- Eșecul virologic (definit ca două valori consecutive HIV-RNA (V.L.) >400 c/ml la, cel puțin, 3 luni distanță cu suport pentru menținerea aderenței) este cauzat, în aproape toate situațiile, de aderență suboptimală la TARV și necesită o reevaluare a aderenței și suport specific.
- Se recomandă testarea rezistenței când este posibil. Alegerea celei de-a doua linii terapeutice depinde de expunerea la toate antiretroviralele utilizate anterior și mutațiile de rezistență HIV testate și documentate.
- Opțiunile pentru cea de-a doua linie terapeutică ar trebuie discutate, în mod ideal, cu un PVC/MDT inclusiv cu un virology, în mod special dacă s-a identificat rezistența.

Alegerea celui de-al treilea agent terapeutic :

Eșec la prima linie cu INRT

- Switch cu INSTI sau IP/b cu barieră înaltă la rezistență cu 2 INRT-uri optimizate.
- If high VL and extensive resistance impacting on NRTIs consider using regimen with at least 2 fully active drugs (e.g. INSTI with PI/b and 2 NRTI). Dacă valoarea HIV-RNA este mare și rezistența are un impact asupra INRT-ului, luați în considerare

Eșec pe prima linie cu IP/b

- Dacă nu se identifică rezistența la IP, luați în considerare continuarea schemei cu IP/b (switch cu DRV/b) optimizat cu 2 INRT-uri sau IP/b, în regim de single tablet regimen STR, pentru a reduce povara administrării mai multor tablete, în același timp.
- Luați în considerare switch cu INSTI cu barieră înaltă la rezistență.
- Luați în considerare INSTI sau IP bazat pe o singură tabletă FDC cu două INRT-uri pentru a reduce povara administrării mai multor tablete, în același timp (e.g. DRV/c, DTG or BIC dacă au primit aprobare).

Eșec pe prima linie INSTI

- Dacă se identifică rezistența la INSTI, luați în considerare switch/continuarea cu INSTI cu barieră înaltă la rezistență cu 2 INRT optimizate.
- Switch-ul cu IP/b cu 2 INRT-uri optimizate reprezintă o opțiune, în mod special dacă rezistența la INSTI este demonstrată.

Dacă rezistența la INSTI este demonstrată precum și rezistența substanțială la INRT, luați în considerare terapia inițială cu INSTI (bid) + IP/b + 2 INRT optimizate

Optimizarea backbone-ului cu INRT:

- Dacă testarea rezistenței este disponibilă, utilizați rezultatele pentru a vă orienta pentru alegerea a 2 INRT-uri.
- Dacă se identifică rezistență la INRT, XTC fie cu TAF sau TDF sunt opțiunile preferate, recomandarea fiind de utilizare în acord cu licența. Dacă TAF sau TDF nu sunt disponibile sau sunt contraindicate, AZT trebuie evaluat în mod constant pentru a fi eliminat din regim cât de repede posibil.
- Dacă testarea pentru rezistență nu este disponibilă se recomandă switch (sau continuare) cu TDF sau TAF (sau AZT conform indicațiilor de mai sus). Cu 3TC sau FTC (a se vedea mai jos argumentele).
- TDF or TAF are preferred in second line in combination with 3TC or FTC (even if failing on TDF or TAF)
- Mutația M184V cauzează rezistență înaltă atât la FTC cât și la 3TC. Cu toate acestea, utilizarea continuă fie a FTC sau a 3TC este recomandată în prezența mutației (în mod special dacă reduce povara regimurilor bazat pe multiple tablete), deoarece este asociat cu susceptibilitate crescută la tenofovir și AZT.

Eșec virologic pe a doua linie

- Eșecul virologic la a doua linie terapeutică necesită evaluarea aderenței și testarea rezistenței, dacă acestea sunt disponibile.
- TDM poate fi util dacă există îngrijorări legate de nivele suboptimale ale medicamentelor.

- Alegerea viitoarelor regimuri trebuie bazată pe MDT/PVC.

Se recomandă contonuirea ART în ciuda eșecului virologic (ideal cu un regim robust bazat pe INSTI sau IP/b, inclusiv 3TC sau FTC) pentru menținerea valorii crescute CD4, în combinație cu suport pentru aderență.

https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf - Autori Secțiunea Pediatrie

Paediatric HIV Treatment

Chair: Alasdair Bamford

Co-chair: Steven B Welch

Young Scientist: Hylke Waalewijn

Stefania Bernardi

David Burger

Guido Castelli Gattinara

Elena Chiappini

Angela Colbers

Alexandra Compagnucci

Catherine Dollfus

Caroline Foster

Luisa Galli

Vania Giacomet

Hermione Lyall

Mariana Mardarescu

Laura Marques

Lars Naver

Tim Niehues

Antoni Noguera-Julian

Pablo Rojo

Christoph Rudin

Vana Spoulou

Anna Turkova

Alla Volokha

London, United Kingdom

Birmingham, United Kingdom

Nijmegen, The Netherlands

Rome, Italy

Nijmegen, The Netherlands

Rome, Italy

Florence, Italy

Nijmegen, The Netherlands

Villejuif, France

Paris, France

London, United Kingdom

Florence, Italy

Milan, Italy

London, United Kingdom

Bucharest, Romania

Porto, Portugal

Stockholm, Sweden

Krefeld, Germany

Barcelona, Spain

Madrid, Spain

Basel, Switzerland

Goudi, Greece

London, United Kingdom

Kyiv, Ukraine

Wave representative:

Justyna D. Kowalska

Warsaw, Poland

*Traducerea a fost asigurată de Centrul Român HIV/SIDA.