

## HIV, GRAVIDANZA E TERAPIA ANTIRETROVIRALE



Marco Florida, Cosimo Polizzi, Alessandra Mattei, Silvia Baroncelli,  
Maria Franca Pirillo, Clementina Maria Galluzzo, Maria Grazia Mancini, Stefania Donnini e Roberta Amici  
*Dipartimento del Farmaco, ISS*

**RIASSUNTO** - L'infezione da HIV si presenta oggi con un crescente numero di infezioni fra le donne in età fertile e un maggiore desiderio di genitorialità fra le persone con HIV, ulteriormente favorito dalla possibilità di ridurre a livelli minimi la probabilità di trasmissione verticale attraverso lo svolgimento di terapia antiretrovirale in gravidanza, parto cesareo e allattamento artificiale. I dati della sorveglianza nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità dal 2001, mostrano complessivamente un favorevole rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza, ma occorre continuare la sorveglianza per definire ulteriormente importanti aspetti di sicurezza relativi sia alla madre sia al neonato, soprattutto per i farmaci antiretrovirali di più recente introduzione.

**Parole chiave:** HIV, gravidanza, terapia antiretrovirale, farmacovigilanza

**SUMMARY** (*HIV, pregnancy and antiretroviral treatment*) - The important epidemiological and therapeutic changes occurred in recent years in HIV infection have also markedly influenced the scenario of HIV and pregnancy. As a consequence, a growing number of women with HIV is now approaching pregnancy with a more favourable perspective for both maternal and child health. The data collected by the Italian National Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy, started in Italy in 2001 and coordinated by the Istituto Superiore di Sanità, confirm the overall benefit of antiretroviral treatment in pregnancy. Nevertheless it is necessary to continue the surveillance in order to further define maternal and neonatal safety, particularly for drugs of most recent introduction.

**Key words:** HIV, pregnancy, antiretroviral therapy, drug surveillance

marco.florida@iss.it

**S**ia la storia naturale sia l'epidemiologia dell'infezione da HIV si presentano oggi in maniera profondamente diversa rispetto alla metà degli anni Novanta. L'infezione si è progressivamente diffusa nella popolazione generale e viene oggi acquisita nella stragrande maggioranza dei casi per via sessuale, con un costante aumento della percentuale di donne fra le nuove infezioni e fra i casi di malattia conclamata (1).

In quei Paesi, che hanno potuto applicare i potenti regimi terapeutici oggi disponibili (il cui numero è fortunatamente crescente anche grazie a specifici programmi di intervento), la malattia ha inoltre acquisito un carattere di cronicità, con una nuova e più favorevole prospettiva in termini di aspettativa di vita. Fra i vari elementi di questa progettualità rientra un maggiore desiderio di genitorialità fra le persone con HIV, favorito oltre che dalla mutata storia "naturale" della malattia nei genitori, anche dalla possibilità di ridurre al di sotto del 2-4% (rispetto a un 20-25% in assenza di misure preventive) il rischio di trasmissione dell'HIV da madre

a figlio con la combinazione di terapia antiretrovirale, parto cesareo e allattamento artificiale (2).

Le stime epidemiologiche indicano che in Italia circa un terzo dei sieropositivi non è consapevole del proprio stato di infezione, in quanto lo svolgimento del test HIV nella popolazione sessualmente attiva è ancora limitato rispetto a quanto sarebbe necessario. Per le donne, i consueti screening raccomandati nelle fasi iniziali della gravidanza rappresentano spesso la prima occasione di svolgimento del test HIV, e non è quindi infrequente la scoperta proprio in gravidanza della propria condizione di sieropositività. Le implicazioni di una diagnosi di HIV in gravidanza sono molteplici: accanto all'impatto negativo con una diagnosi di malattia di difficile accettazione in una situazione emotivamente complessa, esiste anche l'acquisizione positiva della consapevolezza che la donna può tempestivamente intraprendere provvedimenti che garantiscano un migliore stato di salute suo e del nascituro, primo fra i quali lo svolgimento del trattamento antiretrovirale. ►

Le evidenze accumulate negli ultimi anni, basate sui risultati di numerosi studi clinici e osservazionali, hanno infatti definito in maniera chiara i benefici della terapia antiretrovirale in gravidanza nella riduzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione (3).

Esistono, tuttavia, ancora numerose aree che richiedono ulteriori valutazioni e che comprendono: gli effetti collaterali nella madre in gravidanza e nel neonato esposto, particolarmente per i nuovi farmaci; le conseguenze dell'esposizione a concentrazioni subottimali dei farmaci o a regimi non sufficientemente potenti; e, soprattutto, le conseguenze dell'uso di particolari regimi e trattamenti sugli esiti della gravidanza (abortività, difetti congeniti, alterazioni nel neonato, tossicità materna ed esiti ostetrici). È già noto che per l'uso in gravidanza di alcuni farmaci esistono controindicazioni legate a rischio di malformazioni (efavirenz) o restrizioni legate a potenziale tossicità (nevirapina), ma poco o nulla si sa sui farmaci di recente introduzione, alcuni dei quali basati su nuovi meccanismi d'azione e bersagli enzimatici (ad esempio, inibitori dell'integrasi).

## Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sull'uso degli Antiretrovirali in Gravidanza

Per allargare le conoscenze su questo argomento complesso e relativamente poco definito è stato avviato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), alla fine del 2001, uno specifico progetto di sorveglianza sull'uso degli antiretrovirali in gravidanza, aperto a ostetrici, infettivologi e pediatri su tutto il territorio nazionale, e coordinato dall'ISS. Il Progetto si avvale di tre differenti reti per la raccolta dei dati: una rete nazionale di ostetrici facente capo al Gruppo di Studio Nazionale SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia) sull'infezione da HIV; una rete di infettivologi, ostetrici e pediatri operante nel Lazio (Gruppo Laziale per lo Studio della Donna HIV Positiva in Gravidanza e del suo Bambino), e un gruppo di centri infettivologici direttamente coordinati dall'ISS. Dal punto di vista metodologico lo studio è impostato come uno studio osservazionale di sorveglianza, e non prevede raccomandazioni per il trattamento.

A sei anni dal suo avvio, lo studio ha acquisito rilevanza nazionale (oltre 35 centri partecipanti su tutto il territorio), consolidandosi come punto di riferimento per la definizione di vari aspetti riguardanti HIV, gravidanza e terapia antiretrovirale in Italia, precedentemente esplorati in maniera soltanto parziale. Al dicembre

2007 si sono raccolti dati demografici per più di 1.200 segnalazioni, dati di esito su quasi 1.000 gravidanze e dati clinici su circa 800 neonati. Lo studio ha già permesso di descrivere aspetti demografici e clinici, dati di sicurezza nella madre, andamento clinico e immunologico dell'infezione da HIV durante la gravidanza, uso di farmaci antiretrovirali durante la gravidanza e il parto nonché dati sugli esiti e sulla durata della gravidanza. È di seguito riportato un riassunto dei principali dati raccolti, illustrando brevemente la situazione attuale.

## Dati demografici e caratteristiche del trattamento antiretrovirale in gravidanza

I dati demografici, relativi a oltre 1.200 segnalazioni, confermano alcune caratteristiche generali comuni ad altri Paesi occidentali, e mostrano alcune tendenze interessanti nelle caratteristiche della popolazione e nel trattamento antiretrovirale. La popolazione delle donne con HIV in gravidanza, studiate, è caratterizzata da: un'età media superiore ai 30 anni, una buona condizione clinico-immunologica (media di CD4 intorno a 500/mm<sup>3</sup>), una percentuale crescente di donne di nazionalità non italiana (40-45% negli anni più recenti), soprattutto di origine africana, un'alta percentuale di gravidanze non pianificate (non inferiore al 50%), e una percentuale relativamente alta di casi in cui la diagnosi di infezione da HIV avviene durante la gravidanza (23%).

Fra le donne con infezione da HIV già nota in precedenza, circa metà sono quelle che si trovano già in trattamento quando inizia la gravidanza. Gli inibitori nucleosidici o nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) risultano presenti in tutti i regimi in corso al concepimento, mentre gli inibitori non nucleosidici (NNRTI) e gli inibitori della proteasi (IP) sono presenti in misura simile, corrispondente circa al 40% dei casi ciascuno. Regimi a base di soli NRTI, per lo più rappresentati da regimi a due farmaci, costituiscono il 20% circa dei regimi in corso. Complessivamente, il numero di regimi antiretrovirali risulta considerevole (oltre 120 diversi regimi al concepimento, corrispondenti a un regime ogni 4-5 donne in terapia all'inizio della gravidanza). Inoltre, circa il 20% delle donne trattate si trova in trattamento con regimi o trattamenti controindicati o considerati particolarmente a rischio di tossicità (efavirenz 14%, o combinazione d4T+ddI, 10%), verosimilmente per la bassa percentuale di pianificazione della gravidanza e di counselling pre-concezionale (4).



La copertura del trattamento antiretrovirale cresce progressivamente durante la gravidanza, fino a riguardare la quasi totalità delle donne al momento del parto. Esiste comunque una piccola percentuale di donne che svolgono unicamente terapia antiretrovirale al momento del parto (2%) o che non svolgono alcuna terapia antiretrovirale in gravidanza (1%). Queste situazioni sono generalmente associate a mancato o tardivo svolgimento del test, e possono associarsi a trasmissione dell'infezione. Anche il numero di regimi al parto è considerevolmente elevato, con una prevalenza di regimi a tre farmaci e un uso prevalente, sia pure in un ambito di grande varietà di farmaci utilizzati, di zidovudina, lamivudina fra gli NRTI, di nevirapina fra gli NNRTI e, recentemente, di lopinavir fra gli IP. Il ricorso alla zidovudina *ev* durante il parto è elevato (90% circa), e la stragrande maggioranza dei neonati (90-95%) esegue una profilassi antiretrovirale post-natale, nella quasi totalità dei casi rappresentata da zidovudina per sei settimane.

### Patologie ed esiti della gravidanza

La sorveglianza sugli eventi avversi segnalati e sulle principali patologie osservate durante la gravidanza conferma il dato generale di una relativa sicurezza d'uso, anche se occorre considerare, nel trarre conclusioni circa la sicurezza dei regimi impiegati, la grande variabilità dei regimi osservati.

Le principali patologie segnalate rimangono condizioni associabili alla gravidanza (soprattutto infezioni vaginali o urinarie, minaccia di parto prematuro), con un basso tasso di ipertensione e diabete (segnalati come complicanze in circa il 3% delle gravidanze). La frequenza di epatopatia o di anemia clinicamente significativa è risultata ancora minore, intorno al 2%, e non sono stati segnalati casi di acidosi lattica. Un decesso materno *post-partum* per complicanze successive alla comparsa di ipertensione polmonare, descritto all'inizio della sorveglianza, rimane a oggi l'unica complicanza fatale osservata.

Il decorso della gravidanza non è apparso interessato da progressione della malattia da HIV: su più di 850 gravidanze seguite per la comparsa di eventi AIDS, solo due eventi AIDS sono stati segnalati in corso di gravidanza, corrispondenti allo 0,1% delle gravidanze. L'analisi delle cellule CD4 e dell'HIV-RNA plasmatico per trimestre mostra un andamento favorevole nel corso della gravidanza, con una riduzione progressiva per trimestre dei valori di RNA e un aumento progressivo dei valori di CD4.

Per quanto riguarda la durata della gravidanza e la modalità del parto, si conferma l'osservazione di altri studi svolti in Europa secondo cui un quarto delle gravidanze che esitano in nati vivi termina prima delle 37 settimane (5). Il cesareo elettivo rimane la modalità prevalente del parto (di poco superiore all'80% dei casi), con un 17% di cesareo d'urgenza e un 2% di parto per via vaginale. In relazione prevalentemente a una ridotta durata della gravidanza, il 25% dei nati vivi ha un peso alla nascita inferiore ai 2.500 g. I dati del Progetto hanno confermato un ruolo indipendente degli inibitori della proteasi nel favorire il parto prematuro, già evidenziato da altri (5-8).

Uno degli obiettivi principali del Progetto è la sorveglianza sugli effetti malformativi. In questo ambito prosegue la raccolta di dati, in quanto la casistica richiede l'acquisizione di una numerosità consistente per valutare adeguatamente il rischio di malformazioni, anche in funzione del considerevole numero di regimi antiretrovirali in corso durante la gravidanza e il parto. La percentuale osservata di difetti strutturali maggiori, attualmente compresa fra il 3 e il 4%, non suggerisce un aumento rispetto alle principali altre casistiche disponibili, rappresentate dall'Antiretroviral Pregnancy Registry e dallo studio Collaborativo Europeo (9, 10).

Dal punto di vista dell'efficacia nella prevenzione della trasmissione verticale, sono stati segnalati alcuni casi di trasmissione verticale di HIV. Complessivamente, considerando anche le segnalazioni retrospettive, la percentuale di trasmissione si mantiene inferiore al 3%, in linea con le casistiche di altri Paesi con risorse economiche avanzate.

I casi di trasmissione osservati evidenziano però situazioni di mancato svolgimento del test o di uno o più degli interventi raccomandati per prevenire la trasmissione verticale dell'HIV. In alcuni casi la diagnosi nella madre è stata posta dopo l'identificazione dell'infezione nel bambino, e due bambini sono purtroppo deceduti per patologie HIV-correlate. Altre situazioni ►

particolari, oltre alla diagnosi tardiva, comprendono lo svolgimento di trattamento antiretrovirale incompleto o tardivo, la presenza di situazioni virologiche favorevoli (farmacoresistenza, sviluppo di infezione primaria in gravidanza), o di condizioni cliniche particolari (parto fortemente prematuro prima dell'instaurazione della terapia, rifiuto di assistenza in gravidanza).

## Conclusioni

Nonostante alcuni elementi di preoccupazione, i dati oggi disponibili indicano, in accordo con quelli di altre casistiche, che grazie ai progressi raggiunti la donna con HIV può oggi intraprendere una gravidanza con prospettive decisamente migliori rispetto a circa un decennio fa. Questo non deve tuttavia far dimenticare che molte delle gravidanze non sono comunque pianificate, che ancora molte donne scoprono l'infezione da HIV in gravidanza, e che i regimi in corso al concepimento sono spesso poco adeguati alla condizione di gravidanza.

Da un punto di vista di prevenzione e assistenza appaiono necessarie una più diffusa applicazione del counselling preconcezionale e del test HIV alle donne in età fertile, una completa copertura per lo screening HIV in gravidanza, e un'adeguata assistenza alle coppie in cui uno o entrambi i partner risultino sieropositivi. La presenza anche in anni recenti di casi di trasmissione rappresenta un indicatore della presenza di ostacoli all'applicazione di misure preventive. Alcuni di questi casi sottolineano fortemente la necessità di un migliore raggiungimento di quelle donne con infezione da HIV caratterizzate da un inserimento tardivo o assente in percorsi assistenziali.

Dal punto di vista terapeutico, la sorveglianza prosegue, e la ricerca clinica dovrà individuare le strategie di trattamento più efficaci e sicure per la madre e per il neonato esposto in epoca prenatale. ■

## Riferimenti bibliografici

1. Centro Operativo AIDS. Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia e delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2006. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2007;20(6 Suppl. 1): .
2. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;15;29(5):484-94.
3. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, et al. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24(1):CD003510.
4. Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, et al. Antiretroviral therapy at conception in pregnant women with HIV in Italy: wide range of variability and frequent exposure to contraindicated drugs. *Antivir Ther* 2006;11(7):941-6.
5. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004;18(17):2337-9.
6. Ravizza M, Martinelli P, Bucceri A, et al. Treatment with protease inhibitors and coinfection with hepatitis C virus are independent predictors of preterm delivery in HIV-infected pregnant women. *J Infect Dis* 2007;195(6):913-4.
7. The European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000;14:2913-20.
8. Cotter AM, Gonzalez Garcia A, Duthely ML, et al. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Inf Dis* 2006;193:1195-201.
9. Patel D, Thorne C, Fiore S, et al. Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(1):116-8.
10. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international Interim report for 1 Jan 1989-31 January 2007. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004. Disponibile all'indirizzo: <http://www.APREgistry.com>

### Progetto per la Sorveglianza Nazionale sull'uso degli Antiretrovirali in Gravidanza

**Coordinatori del Progetto:** M. Floridia, M. Ravizza, E. Tamburrini

**Partecipanti:** M. Ravizza, E. Tamburrini, P. Ortolani, F. Mori, C. Monticelli, E.R. dalle Nogare, G. Sterrantino, M. Meli, J. Nocentini, M. Baldini, M. Mazzetti, B. Borch, F. Vichi, E. Pinter, E. Anzalone, L. Roberti, L. Pietrogioiacomi, A. Carocci, E. Grilli, A. Maccabruni, A. Moretti, G. Natalini, G. Guaraldi, C. Vanzini, F. Sabbatini, G. Nardini, A. Zoncada, A. Degli Antoni, A. Molinari, P. Rogasi, M.P. Crisalli, A. Donisi, V. Cerri, E. Chiesa, A. Lupo, D. Repetto, A. Viganò, V. Giacomet, D. Frasca, C. Cerini, G. Placido, M. Dalessandro, A. Vivarelli, P. Castelli, F. Savalli, V. Portelli, S. Alberico, M. Bernardon, A. Meloni, D. Gariel, C. Cuboni, F. Ortu, P. Piano, A. Citernes, I. Vicini, A. Spinillo, M. Roccio, A. Vimercati, B. Guerra, E. Tridapalli, M. Stella, G. Faldella, A. Banfi, C. Puccetti, M. Sansone, P. Martinelli, C. Tibaldi, L. Trentini, S. Marini, G. Masuelli, L. Di Lenardo, E. Ferrazzi, V. Conserva, T. Brambilla, E. Rubino, A. Bucceri, R. Matrone, G. Scaravelli, G. Anzidei, S. Di Giambenedetto, C. Fundarò, O. Genovese, C. Cafforio, C. Pinnetti, G. Liuzzi, V. Tozzi, P. Massetti, M. Anceschi, A.M. Casadei, F. Montella, A.F. Cavaliere, V. Finelli, C. Riva, L. Lazier, M. Cellini, S. Garetto, G. Castelli Gattinara, M. Ierardi, S. Foia, B. Salerio, S. Dalzero, C. Polizzi, A. Mattei, M.F. Pirillo, R. Amici, C.M. Galluzzo, S. Donnini, S. Baroncelli, M. Floridia

**Farmacocinetica:** M. Regazzi, P. Villani, M. Cusato

**Advisory Board del Progetto:** A. Cerioli, M. De Martino, P. Mastroiacovo, M. Moroni, F. Parazzini, E. Tamburrini, S. Vella

**Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SIGO sull'Infezione da HIV in Gravidanza:** E. Ferrazzi, P. Martinelli