

HIV e GRAVIDANZA

**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 *Ministro 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



HIV E GRAVIDANZA

Introduzione

Il modificato scenario epidemiologico e terapeutico dell'infezione da HIV si riflette in ambito di gravidanza in una nuova progettualità familiare e nella possibilità di intraprendere in maggiore sicurezza una gravidanza, con un ridottissimo rischio di trasmissione dell'HIV da madre a figlio. In questo documento verranno brevemente riassunti i punti essenziali per una ottimale assistenza alla donna con HIV in gravidanza e al suo neonato, rimandando ad altre fonti per la descrizione dettagliata delle problematiche legate a infertilità e genitorialità in coppie con HIV e alla riproduzione assistita in coppie sierodiscordanti. Una gestione ottimale della gravidanza con HIV non è possibile senza un adeguato coordinamento tra le diverse figure sanitarie coinvolte in tutte le varie fasi del percorso.

La valutazione preconcezionale

Un'appropriata gestione della gravidanza nella donna con HIV si basa su un'identificazione precoce dell'infezione e sull'inserimento della donna in un percorso assistenziale, diagnostico e terapeutico adeguato. Per un'ottimale gestione della gravidanza nelle donne con HIV è essenziale che a tutte le donne in età fertile sia assicurato un facile accesso ai servizi di counselling e di assistenza preconcezionale [1].

Importanza della valutazione preconcezionale

Sebbene un tempestivo screening per HIV in gravidanza permetta la applicazione di tutte le misure preventive nei confronti della trasmissione verticale dell'HIV, una strategia di counselling e test in epoca preconcezionale rappresenta l'opzione ottimale per definire adeguatamente le scelte relative al concepimento e preparare adeguatamente una gravidanza nella donna con HIV.

Per la riduzione della trasmissione al partner maschile non infetto è consigliabile la tecnica di autoinseminazione previo accertamento della pervietà tubarica. L'uso della terapia antiretrovirale precoce attraverso la realizzazione di una efficace e stabile soppressione virologica nella donna HIV positiva potrebbe costituire un ulteriore approccio preventivo, anche alla luce dei dati dello studio HPTN 052 [2], che documenta una significativa riduzione del rischio di trasmissione sessuale di HIV a partner non infetto. La trasferibilità di tali risultati al di fuori di uno studio clinico deve ancora essere valutata, e le modalità ottimali di applicazione nella pratica clinica non sono ancora definite. Tali aspetti vanno ampiamente discussi con la coppia nell'ambito della discussione globale su HIV e gravidanza in occasione del counselling preconcezionale. Rimane ancora dibattuto l'uso della metodica del lavaggio seminale per ridurre le possibilità di superinfezione quando i partner siano entrambi HIV-positivi. I tempi attesi della curva di concepimento andrebbero discussi con la coppia avvisandoli della necessità di una eventuale rivalutazione della fertilità di coppia se non si è raggiunto un concepimento dopo 6-12 mesi di tentativi, e dopo sei mesi se la donna ha un'età maggiore di 35 anni.

Riproduzione medica assistita (RMA)

La coppia che accede deve sottoporsi a:

- ***Valutazione del profilo medico-infettivologico;***
- ***Valutazione del profilo riproduttivo;***
- ***Protezione del partner non infetto;***
- ***Riduzione o totale eliminazione del rischio di trasmettere il virus al neonato;***
- ***Valutazione del profilo psicologico e sociologico.***

Oltre a permettere di raccomandare il test alle donne con status HIV ignoto (ed al relativo partner) e di discutere aspetti legati a trasmissione dell'HIV, riproduzione e contraccezione, il counselling preconcezionale e le valutazioni prescrivibili in questa sede permettono di inquadrare la situazione della donna con HIV relativamente al quadro clinico, immunologico e virologico (compresa l'eventuale presenza di resistenze), identificare ed eventualmente correggere trattamenti controindicati e fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della gravidanza, informare ed intervenire su uso di alcol, sostanze e fumo, prescrivere accertamenti su eventuali coinfezioni, valutare e trattare patologie ginecologiche, prescrivere supplementi preconcezionali (acido folico), fornire alla donna informazioni sullo svolgimento, l'efficacia,

l'aderenza e i rischi e benefici del trattamento antiretrovirale in gravidanza, ed infine impostare insieme alla donna un piano diagnostico-terapeutico che includa in caso di gravidanza il trattamento antiretrovirale ritenuto migliore in termini di rischio-beneficio e di accettabilità [3]. In questo ambito una nota a parte va fatta per l'infezione da HPV, data l'elevata frequenza nelle donne con HIV (almeno il doppio rispetto a quelle non infette), il più frequente riscontro di ceppi virali ad "alto rischio", di infezioni multiple, di tipi virali rari o nuovi. In caso di progetto di gravidanza o di gravidanza la donna deve essere sottoposta a Pap test (se non eseguito nei sei mesi precedenti), colposcopia e ricerca HPV test (se mai eseguiti nei controlli precedenti).

Particolare attenzione e sostegno meritano alcune popolazioni, come le adolescenti con HIV, caratterizzate da dinamiche psicosociali complesse e specifiche e dalla transizione dal contesto assistenziale pediatrico a quello multidisciplinare della donna adulta con HIV, e le donne di nazionalità straniera, fra le quali la percentuale di *counselling* preconcezionale e di infezione da HIV già nota prima della gravidanza risulta ancora inferiore rispetto alla media delle donne con HIV [4, 5].

Elementi della valutazione preconcezionale

- **Raccomandare alle donne con status HIV ignoto il test HIV ed incoraggiare un test simultaneo nel partner;**
- **In caso di nuova diagnosi materna indirizzare al test figli precedenti mai testati per HIV;**
- **Informare la donna con HIV della possibilità e dei rischi legati ad una sovra infezione con differente ceppo di HIV da partner infetto;**
- **Discutere aspetti legati a trasmissione dell'HIV (con particolare riferimento alla prevenzione della trasmissione all'eventuale partner non infetto e alla trasmissione verticale)**
- **Discutere aspetti legati a malattie sessualmente trasmissibili (MST), riproduzione e contraccezione;**
- **Inquadrare la situazione della donna con HIV relativamente al quadro clinico, immunologico e virologico (incluse infezioni opportunistiche, relativa profilassi e trattamento, ed eventuale presenza di resistenze);**
- **Identificare ed eventualmente correggere trattamenti controindicati e fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della gravidanza;**
- **Informare ed intervenire su uso di alcol, sostanze e fumo;**
- **Prescrivere accertamenti su eventuali coinfezioni, infezioni genitourinarie e MST;**
- **Valutare e trattare patologie ginecologiche (vedi sopra per HPV);**
- **Proporre vaccinazione se non protetta nei confronti di rosolia e consigliare norme comportamentali se mai esposta a Toxoplasma;**
- **Prescrivere supplementi periconcezionali (es. acido folico);**
- **Fornire alla donna informazioni sullo svolgimento, l'efficacia, l'aderenza e i rischi e benefici del trattamento antiretrovirale in gravidanza;**
- **Impostare insieme alla donna un piano diagnostico-terapeutico che includa in caso di gravidanza il trattamento antiretrovirale ritenuto migliore in termini di rischio-beneficio e di accettabilità.**

La valutazione iniziale

Anche in Italia, come in altri paesi, meno della metà delle gravidanze fra le donne con HIV risultano pianificate [5]. Per le donne con infezione da HIV già nota in età fertile, è quindi essenziale che l'infettivologo curante sia parte attiva nel favorire e promuovere lo svolgimento di un counselling preconcezionale e l'inserimento della donna in un processo di assistenza adeguato alle varie esigenze della donna nelle diverse fasi della vita riproduttiva.

Importanza di una collaborazione interdisciplinare

In caso di gravidanza, è essenziale che si instauri fin dalle fasi precoci una adeguata collaborazione e comunicazione fra ostetrico e infettivologo, allo scopo di garantire una cura medica ottimale. L'assistenza in gravidanza alla donna con HIV dovrebbe essere prestata da un gruppo multidisciplinare che oltre a infettivologo, ostetrico e pediatra dovrebbe avvalersi, al bisogno, di altre figure quali interprete/mediatore culturale, psicologo, assistente sociale, con l'eventuale supporto di membri di associazioni delle persone con HIV.

La valutazione infettivologica ad inizio di gravidanza deve comprendere gli esami standard previsti in caso di gravidanza più, per quanto riguarda l'HIV, la conta CD4+ (da valutare clinicamente anche in relazione al livello più basso raggiunto in precedenza), la quantificazione dell'HIV-RNA, ed un test di resistenza se non

sono presenti informazioni e se è presente una carica virale adeguata al suo svolgimento. Il regime da impostare andrà definito sulla base della storia clinica e terapeutica, dei risultati delle indagini relative a CD4+, RNA e resistenza, della presenza di coinfezioni o della necessità di svolgere profilassi per altre infezioni opportunistiche (es. PCP, MAC), e dei rischi di teratogenicità, anche in relazione all'età gestazionale all'inizio del trattamento. Il regime andrà poi discusso con la donna, alla quale dovranno essere chiaramente presentati, insieme agli aspetti generali di modalità del trattamento, all'importanza dell'aderenza al trattamento ed ai potenziali effetti collaterali, anche gli obiettivi, i rischi e benefici specifici del trattamento antiretrovirale in gravidanza e un adeguato riassunto dello stato delle conoscenze disponibili su eventuali tossicità materne, teratogenicità e potenziali conseguenze a lungo termine nei neonati esposti.

Elementi della valutazione "infettivologica" ad inizio di gravidanza

- **Stadiazione clinica HIV;**
- **Stadiazione di HIV mediante conta dei CD4+ e quantificazione dell'HIV-RNA;**
- **Esecuzione test di resistenza, se non sono presenti informazioni e se è presente una carica virale adeguata al suo svolgimento;**
- **Valutazione di coinfezioni (es. HBV, HCV), infezioni genitourinarie, MST (in particolare sifilide) e stato di immunità per infezioni associate a patologie connatali (rosolia, toxoplasmosi, infezione da CMV, ecc).**

Elementi della valutazione ostetrica ad inizio di gravidanza (in aggiunta a quanto sopra)

- **Supplementazione di acido folico fino alla 12 settimana (se non già in atto);**
- **Ricerca di Chlamydia e Mycoplasma su tampone cervicale;**
- **Pap test e colposcopia ed eventuale HPV test (se non effettuati in epoca preconcezionale)**
- **Informazioni comportamentali per evitare di contrarre Toxoplasma (se sierologia negativa);**
- **Consulenza per la diagnosi prenatale (proporre test non invasivi e discutere di test invasivi se la donna ha un'età maggiore di 35 anni).**

Considerazioni generali sulla terapia antiretrovirale in gravidanza

In assenza di interventi preventivi, il tasso di trasmissione verticale dell'HIV è di circa il 20%, con la maggior parte delle infezioni che avvengono al momento del passaggio nel canale del parto. Nei paesi sviluppati ed in presenza delle adeguate misure preventive il tasso di trasmissione è inferiore al 2-3%. Un alto livello di viremia ed una bassa conta linfocitaria rimangono i più importanti fattori di rischio, ma non esiste una soglia di carica virale al di sotto della quale si possa escludere la trasmissione dell'infezione [6].

La terapia antiretrovirale agisce riducendo la carica virale materna *prepartum* e al parto e quindi l'esposizione neonatale al virus. Per i farmaci in grado di raggiungere il neonato attraverso la barriera placentare la terapia antiretrovirale determina inoltre una profilassi che può essere definita "pre-esposizione" in relazione all'esposizione del neonato in occasione del parto, che potrebbe avvenire sia attraverso possibili microtrasfusioni madre-neonato legate alle contrazioni uterine durante il travaglio e il parto, sia per esposizione diretta al virus durante i contatti con il sangue materno durante il parto.

La terapia antiretrovirale agisce inoltre con meccanismi aggiuntivi rispetto alla sola riduzione della carica virale, in quanto è apparsa in grado di ridurre il rischio di trasmissione anche con livelli di RNA inferiori alle 1000 copie/mL, ed in maniera indipendente dai valori di carica virale al parto [7, 8]. Per questi motivi, in gravidanza **si ritiene raccomandabile lo svolgimento della terapia antiretrovirale anche nelle donne con RNA basso o non rilevabile [AI].**

Aspetti generali del trattamento antiretrovirale in gravidanza

Alcuni aspetti della terapia antiretrovirale in gravidanza rimangono non chiariti per la difficoltà di condurre studi clinici randomizzati in questo ambito e per la difficoltà di rispondere a quesiti clinici particolari attraverso studi clinici sia randomizzati che osservazionali. In particolare, non sono disponibili evidenze che indichino quale sia l'epoca ottimale per iniziare il trattamento antiretrovirale in gravidanza per le donne che non hanno indicazione propria al trattamento, quali farmaci e regimi in corso al concepimento sia sicuro

continuare durante la gravidanza, e quale sia l'impatto in termini di sopravvivenza a lungo termine della terapia antiretrovirale in gravidanza [9].

Approccio alla terapia antiretrovirale in gravidanza

L'approccio terapeutico raccomandato è quello basato sullo svolgimento combinato di terapia materna antepartum ed intrapartum e sulla profilassi antiretrovirale al neonato [AI]. Tale schema terapeutico andrà applicato a tutte le donne con HIV in gravidanza, indipendentemente dai valori di CD4+ e di HIV-RNA [AI]. Qualora per accesso tardivo all'assistenza non sia possibile applicare la terapia antepartum o quella intrapartum, è fondamentale applicare le restanti componenti dello schema terapeutico [AII].

Occorre considerare separatamente le donne che presentano indicazione personale alla terapia antiretrovirale e quelle in cui è necessaria la sola profilassi per la trasmissione verticale dell'infezione.

Scenari terapeutici principali

Le gravide che presentano indicazione personale al trattamento antiretrovirale dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza [AI]. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile [AII].

Per le donne che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, la raccomandazione generale è di svolgere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale [AII] [10-12].

Indipendentemente dalla indicazione individuale al trattamento antiretrovirale in gravidanza (presenza o meno di indicazione materna al trattamento in aggiunta alla profilassi contro la trasmissione al neonato), l'uso della monoterapia antiretrovirale in gravidanza è da considerarsi inadeguato per la sua attività subottimale nei confronti della soppressione virale, per il maggior rischio di sviluppo di resistenza associato al suo utilizzo e per la dimostrata maggiore efficacia della terapia di combinazione nella prevenzione della trasmissione verticale [AI] [11].

La gravidanza è caratterizzata da importanti cambiamenti fisiologici che intervengono a vari livelli nell'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e la eliminazione dei farmaci. Ridotti livelli plasmatici di farmaci sono stati riportati da vari autori in gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, e soprattutto per gli inibitori della proteasi, che mostrano maggiore variabilità rispetto a NRTI e NNRTI [13-16].

Monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco

In generale, il monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco (TDM) non è raccomandato in tutte le gravide con HIV in trattamento, ma andrebbe considerato in situazioni particolari (es.: patologie o trattamenti concomitanti in grado di interferire significativamente con il metabolismo, farmaci o regimi particolari richiesti da indicazione materna per i quali non si dispone di dati in corso di gravidanza, tossicità o inefficacia di difficile interpretazione, necessità di definire precisamente i livelli in relazione alla presenza di resistenza o fallimento, ecc.) [CIII]. Nonostante per alcuni farmaci sia stata riportata una riduzione dei livelli plasmatici in gravidanza, le evidenze che questa ridotta esposizione abbia conseguenze negative in termini di efficacia sono modeste, particolarmente quando siano utilizzati inibitori della proteasi associati a ritonavir. Per questa classe di farmaci, situazioni terapeutiche particolari in cui considerare monitoraggio dei livelli plasmatici, anche in funzione della situazione di carica virale, sono la somministrazione combinata di atazanavir e tenofovir e l'uso di darunavir in regime di monosomministrazione [17-18]. In generale, per la gestione di tale problematica, di interesse e complessità crescente si prega di riferirsi alla parte specifica dedicata al Monitoraggio Farmacologico e Interazioni.

Monitoraggio virologico in gravidanza: carica virale e resistenza

Obiettivi virologici del trattamento antiretrovirale in gravidanza

Il monitoraggio della carica virale in gravidanza ha particolare rilevanza in quanto la carica virale materna è un determinante indipendente di trasmissione [19-21]. E' quindi particolarmente importante ottenere una soppressione

stabile della carica virale nelle donne che sono già in terapia e pianificano una gravidanza [BIII], mantenere la carica virale non rilevabile nelle donne che si trovano già in questa condizione all'inizio della gravidanza, e realizzare il più rapidamente possibile una soppressione virale dell'HIV fino a livelli non rilevabili nelle donne che iniziano il trattamento in gravidanza [AII].

Il monitoraggio della carica virale può essere svolto ogni due-tre mesi nelle donne in terapia stabile e con HIV non rilevabile all'ingresso, mentre nelle donne che iniziano il trattamento o che vanno incontro a sue modificazioni in gravidanza è opportuno monitorare più strettamente l'andamento della risposta al trattamento. In tutte le donne è comunque raccomandabile l'esecuzione di una valutazione dell'HIV-RNA intorno alle 34-36 settimane di gestazione.

Fallimento terapeutico

In presenza di fallimento terapeutico virologico occorre modificare il trattamento in maniera tempestiva ed adeguata allo scopo di garantire i più bassi livelli possibili di carica virale al momento del parto. A questo scopo è fortemente raccomandato lo svolgimento di un test di resistenza per guidare la scelta del trattamento [AI].

Svolgimento del test di resistenza

L'esecuzione di un test di resistenza è raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento [AIII] ed in tutte quelle in trattamento che hanno un RNA rilevabile confermato e carica virale adeguata al suo svolgimento [AI]. L'esecuzione del test dovrebbe essere tempestiva, e l'epoca ottimale di svolgimento per definire il trattamento in gravidanza è quella preconcezionale. Laddove i tempi fra l'inizio del trattamento e la data stimata del parto siano limitati (es. per diagnosi o accesso tardivi) è preferibile avviare empiricamente la terapia eseguendo successivamente eventuali aggiustamenti basati sui risultati del test di resistenza [BIII].

Terapia antiretrovirale nelle donne già in trattamento al concepimento

Idealmente, il regime in atto al concepimento dovrebbe essere stato selezionato in epoca preconcezionale secondo criteri che ne assicurino la sicurezza d'uso in gravidanza, in maniera tale che non sia necessario modificarlo o interromperlo nelle prime settimane di gestazione per motivi di sicurezza. Nel prescrivere alle donne in età fertile di farmaci potenzialmente teratogeni (es. efavirenz) o di altri regimi o farmaci caratterizzati da un profilo di tossicità che determina un potenziale rischio aggiuntivo di tossicità in gravidanza (es. acidosi lattica, epatotossicità, diabete), occorre considerare la possibilità di una gravidanza non pianificata e valutare individualmente il rischio/beneficio in relazione alla possibilità di una gravidanza non pianificata. Nelle donne in trattamento antiretrovirale in cui insorga una gravidanza non pianificata, il regime andrà rivalutato il più precocemente possibile in funzione della sua sicurezza d'uso in gravidanza [AII]. Le donne che si trovano all'inizio di gravidanza con regimi basati su nevirapina, buona tolleranza terapeutica e carica virale soppressa possono (indipendentemente dal livello di CD4+) proseguire il regime in corso monitorando con attenzione l'eventuale sviluppo di tossicità [AIII].

Terapia antiretrovirale in donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza

Scelta del regime di trattamento

Qualora esista indicazione materna al trattamento, il trattamento andrà iniziato il prima possibile, anche nel primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione di farmaci che abbia i migliori presupposti di sicurezza ed efficacia in gravidanza. La scelta del regime dovrà tenere conto, oltre ai presupposti di sicurezza, di ulteriori fattori quali aderenza/convenienza, patologie concomitanti presenti, interazioni farmacologiche, peculiarità della farmacocinetica in gravidanza, caratteristiche di passaggio transplacentare, potenziali resistenze, livello di carica virale e tempo disponibile per la realizzazione di una soppressione virale completa [AII].

Qualora l'indicazione al trattamento sia costituita dalla sola profilassi della trasmissione verticale, è possibile considerare e discutere con la donna l'inizio del trattamento dopo il primo trimestre, ma occorre considerare che in assenza di trattamento esiste comunque una quota di trasmissioni intrauterine *ante partum*.

Epoca di inizio del trattamento

Non è possibile, sulla base delle evidenze disponibili, indicare un'epoca ottimale di inizio del trattamento antiretrovirale in gravidanza per le donne che non hanno indicazione personale al trattamento [9], ma in ambito di

regimi HAART una più lunga durata di terapia è risultata indipendentemente associata a ridotto rischio di trasmissione [22]. L'epoca di inizio trattamento deve garantire una durata di terapia sufficiente a realizzare una completa soppressione virale nelle fasi finali della gravidanza, considerando la possibilità che la durata della gravidanza sia ridotta per l'insorgenza di parto pretermine e l'osservazione che il tempo necessario alla realizzazione di una soppressione virale completa è dipendente dal livello iniziale di carica virale materna [23]. Iniziare il trattamento all'inizio del secondo trimestre è una opzione raccomandabile in generale per ottenere i maggiori presupposti di efficacia [BIII], ma l'epoca programmata per l'inizio non dovrà comunque andare oltre le 26 settimane nelle donne con carica virale inferiore a 10000 copie/ml ed oltre le 20 settimane nelle donne con carica virale superiore a 10000 copie/ml [AII]. Sebbene manchino studi specifici, l'inizio del trattamento nel primo trimestre potrebbe avere efficacia aggiuntiva sulla piccola quota di casi di trasmissione che si verifica precocemente in utero. Nelle donne che si presentano oltre le 26 settimane, il trattamento andrà iniziato immediatamente [AII].

Potenza del regime

In tutte le donne, comprese quelle con assenza di indicazione personale al trattamento, la potenza del regime dovrà essere adeguata a realizzare una completa soppressione virale, ed in generale dovranno essere utilizzati regimi di combinazione della stessa potenza di quelli raccomandati per il trattamento dei soggetti adulti [AI]. Nel caso (infrequente) di donne che presentano carica virale inferiore a 1000 copie/mL in assenza di trattamento, è tuttora controverso se siano raccomandabili regimi di potenza minore a quelli raccomandati per il trattamento generale dei soggetti adulti.

Interruzione del trattamento

Nel caso di interruzione del trattamento antiretrovirale in gravidanza, l'interruzione dovrà essere immediata e simultanea per tutti i farmaci in presenza di tossicità grave o pericolo di vita o iperemesi grave [AIII]. Nei casi di interruzione elettiva, se nel regime sono presenti farmaci ad emivita lunga (es. NNRTI, analoghi non nucleosidici), è raccomandabile, allo scopo di prevenire la selezione di ceppi resistenti, sospendere per primi questi farmaci e continuare a somministrare gli altri farmaci del regime per un periodo sufficiente a garantire una copertura antiretrovirale durante la fase di riduzione dei livelli di NNRTI.

Orientativamente, la prosecuzione degli altri farmaci deve essere mantenuta per un minimo di 7 giorni [AII], ma secondo alcuni esperti, considerata la notevole variabilità dei tempi in cui gli NNRTI si rendono non rilevabili nel plasma alla loro sospensione [24-25], possono essere necessarie code terapeutiche più prolungate per prevenire lo sviluppo di resistenze (fino a 21-30 gg) [CIII]. Recenti dati nazionali, anche se relativi ad un numero limitato di casi di trasmissione e a terapie non esclusivamente HAART ma comprendenti anche mono (10.6%) e bi-terapie (20.0%), suggeriscono che lo svolgimento di interruzioni del trattamento in gravidanza possano costituire un significativo fattore di rischio per la trasmissione materno-fetale dell'infezione [26].

Modifica del trattamento entro il primo trimestre per motivi di sicurezza

Le modifiche del trattamento in gravidanza possono favorire il mancato raggiungimento di carica virale non rilevabile a termine di gravidanza [27], con possibili implicazioni negative in termini di rischio di trasmissione verticale, possibilità di svolgimento del parto vaginale, e sviluppo di resistenze.

In questo contesto, l'eventuale decisione di modificare per esclusive ragioni di sicurezza il trattamento antiretrovirale durante la fase dell'organogenesi (primo trimestre) a favore di farmaci caratterizzati da maggiore esperienza d'uso in gravidanza e basso rischio malformativo complessivo dovrà tenere conto dell'epoca gestazionale in relazione allo sviluppo di difetti specifici, della situazione di carica virale, e delle implicazioni del cambio di regime su potenza, farmacocinetica ed aderenza. La continuazione di un regime completamente soppressivo in corso (carica virale non rilevabile) può essere considerata se i presupposti di efficacia di un eventuale nuovo regime sono inferiori a quello in atto ed il regime in corso si basa su farmaci con rischio malformativo complessivo non superiore a due volte quello della popolazione generale secondo i dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry [CII]. Per quei farmaci per i quali studi sull'animale hanno identificato un rischio di difetti specifici, l'epoca dell'eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà essere congrua con l'epoca di sensibilità al difetto specifico. Per i farmaci con insufficienti informazioni sul rischio malformativo il calcolo del rapporto rischio-beneficio di una modifica del trattamento entro il primo trimestre non è valutabile.

Considerazioni specifiche di carattere ostetrico-ginecologico in gravidanza

Nella valutazione ostetrico-ginecologica della madre con HIV si devono tenere in considerazione i diversi fattori ostetrici potenzialmente in grado di aumentare il rischio di trasmissione del virus HIV dalla madre al neonato (prematrità, rottura delle membrane da più di 4 ore, infezioni del basso tratto genitale e corioamniositi, via del parto, episiotomia e lacerazioni in corso di parto per via vaginale) ed il rischio di effetti avversi della terapia sulla donna, feto e neonato. Oltre alla valutazione TORCH (toxo + rosolia + citomegalovirus + herpes 1-2) ed agli esami di benessere materno da effettuarsi secondo le linee guida per la gravidanza nazionali, è inoltre importante riuscire ad identificare quelle donne che, indipendentemente dall'infezione da HIV, presentano un rischio di parto prematuro. Si consiglia pertanto la identificazione dei fattori di rischio di parto prematuro secondo gli score in uso, la valutazione di infezioni del tratto genitale nel primo trimestre, da ripetersi all'inizio del terzo trimestre, e la valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, da ripetere in epoca successiva su indicazione clinica.

Visto il ruolo delle infezioni genitali nella prematurità e il particolare rischio di parto prematuro nelle gravide con HIV, è essenziale una adeguata prevenzione delle infezioni genitali. Nel caso di evidenza di infezione, si consiglia il trattamento secondo le linee guida per la popolazione generale.

La citologia cervicale per la prevenzione del cervicocarcinoma dovrebbe sempre essere effettuata ad inizio gravidanza, come per la popolazione generale. Dati i rischi specifici che questa popolazione presenta si consiglia l'esecuzione degli esami per il riconoscimento della presenza di HPV, ed eventualmente la caratterizzazione genotipica per l'eventuale identificazione di genotipi ad alto rischio. Se il risultato dello screening suggerisse un approfondimento diagnostico, si effettuerà la colposcopia durante la gravidanza, rimandando invece l'eventuale trattamento delle lesioni all'epoca postpartum, a parte ovviamente i casi di carcinoma invasivo che necessitano di trattamento immediato.

Per quanto riguarda la diagnosi prenatale precoce va proposto alla donna l'uso di test altamente sensibili non invasivi per la diagnosi di anomalie cromosomiche (esame combinato di translucenza nucale e analiti placentari) da effettuarsi tra le 11 e le 13 settimane di gravidanza..

Se la donna ha un'età maggiore di 35 anni, va discussa la possibilità di effettuare test invasivi: in passato le procedure invasive prenatali sono state associate con un aumento del rischio di trasmissione verticale dell'HIV, ma con l'uso dei regimi antiretrovirali combinati questi dati non sono stati confermati. Qualora si effettui l'amniocentesi è importante assicurarsi di non attraversare la placenta con l'ago mentre si effettua il prelievo. E' comunque raccomandabile svolgere la procedura in una situazione di controllo ottimale della replicazione virale. In caso di necessità di copertura antiretrovirale per donne non ancora in trattamento, è consigliabile selezionare un regime terapeutico contenente farmaci ad elevato passaggio transplacentare.

Nonostante l'esposizione fetale ai farmaci in utero non sembri aumentare significativamente il rischio di teratogenicità, si raccomanda l'esecuzione di almeno un esame di secondo livello ecografico a venti settimane ("anomaly scan") oltre alla comune routine ecografica.

Alcune complicanze della gravidanza, come la sindrome HELLP e la steatosi epatica acuta, presentano segni e sintomi poco differenziabili dagli effetti degli analoghi nucleosidici che possono associarsi a tossicità mitocondriale (neuropatia, pancreatite, acidosi lattica e steatosi epatica). In passato è stato riportato in letteratura un aumento di incidenza di diabete gestazionale nelle gravide in terapia con inibitori delle proteasi, attualmente discusso [28-31]. Ancora non ben definito è anche il ruolo dei regimi di combinazione nell'aumentare il rischio di preeclampsia. Sebbene l'impatto della terapia antiretrovirale sul parto prematuro sia tuttora discusso, negli ultimi anni si sono aggiunte nuove evidenze a favore di un ruolo significativo della terapia antiretrovirale di combinazione, sia con NNRTI, ma soprattutto con inibitori della proteasi associati a ritonavir, nell'indurre parto pretermine. [32-41].

Placenta previa ed abrupio placentae potrebbero aumentare il rischio di infezione fetale con HIV. Per quanto riguarda la gestione della paziente con placenta previa, è importante tenere in considerazione sia i rischi di prematurità e di infezione neonatale, sia i rischi materni.

La donna con HIV che si presenta in travaglio pretermine deve essere valutata in base all'epoca gestazionale ed allo stato delle membrane. Da un punto di vista ostetrico, se l'epoca gestazionale è < 34 settimane e le membrane sono intatte, oltre alla valutazione di eventuali infezioni del tratto genitale, andrebbe eseguita la

stimolazione della maturazione polmonare con due dosi intramuscolari di 12 mg di betametasone a distanza di 24 ore. Una terapia tocolitica per ritardare l'espletamento del parto oltre le 48 ore può essere considerata opportuna in questo particolare gruppo di pazienti, dove oggetto della prevenzione non è solo la prematurità lieve ma anche il rischio di trasmissione verticale del virus. Se la donna si presenta con rottura delle membrane e settimana gestazionale >34 andrebbe considerato l'espletamento del parto con taglio cesareo d'urgenza, proprio laddove l'atteggiamento nella popolazione generale sarebbe di attesa.

*Considerazioni sul rapporto rischio-beneficio e sulla sicurezza
d'uso di farmaci antiretrovirali particolari in gravidanza*

Analoghi Nucleosidici (NRTI)

Zidovudina	NRTI di prima scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza, in quanto è dotata di un elevato grado di passaggio transplacentare, e rappresenta il farmaco per il quale vi sono maggiori informazioni relativamente alla sicurezza d'uso. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con completa soppressione virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione è raccomandata.
Lamivudina	NRTI di prima scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza. Come per la zidovudina, esiste una larga esperienza d'uso in gravidanza, elevato passaggio transplacentare, e buona tollerabilità e sicurezza in gravidanza. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con completa soppressione virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione è raccomandata. Attivo su HBV. Possibile riacutizzazione della malattia da HBV in caso di sospensione del farmaco.
Emtricitabina	Considerato fra gli NRTI se occorre iniziare terapia in gravidanza una scelta alternativa rispetto alla lamivudina, per la quale si hanno più ampie informazioni. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata. Attivo su HBV. Possibile riacutizzazione della malattia da HBV in caso di sospensione del farmaco.
Tenofovir	I dati disponibili sulla sicurezza d'uso in gravidanza del tenofovir sono in aumento, e non indicano un rischio complessivo di malformazioni superiore a quello degli altri antiretrovirali. Il profilo di tossicità del farmaco indicherebbe un potenziale rischio di alterazioni nella formazione di osso nel feto e di nefrotossicità in gravidanza. In studi preliminari di dimensioni limitate non si sono osservati effetti significativi di questo tipo. Qualora impiegato, è raccomandato un attento monitoraggio della funzionalità renale. Data la limitatezza di dati a lungo termine sui neonati esposti, è da considerare NRTI alternativo se si deve iniziare terapia in gravidanza. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata. Per la sua attività su HBV, in gravidanza ha rapporto rischio-beneficio più favorevole nelle donne con coinfezione da HBV che necessitano di trattamento per HIV o per HBV, in associazione a nucleosidi attivi sull'HBV (lamivudina o emtricitabina). Possibile riacutizzazione della malattia da HBV in caso di sospensione del farmaco.
Didanosina	Considerato fra gli NRTI farmaco di seconda scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza. I dati dell' <i>Antiretroviral Pregnancy Registry</i> (APR, che rappresenta la più ampia casistica su antiretrovirali e difetti congeniti), indicano fra i neonati esposti a didanosina nel primo trimestre di gestazione un lieve aumento di difetti congeniti, senza peraltro alcun pattern particolare di difetti. Sulla base dell'attuale percentuale di difetti congeniti in neonati con esposizione alla didanosina nel primo trimestre nell'APR (4.6%), e della mancata evidenza di un pattern di difetti, è incerto se tale aumento rappresenti un reale segnale di un aumentato rischio malformativo. L'associazione con stavudina va evitata salvo assenza di alternative terapeutiche.
Abacavir	Possibile rischio di reazioni da ipersensibilità in soggetti predisposti su base genetica (HLA-B*5701). Rappresenta fra gli NRTI una scelta alternativa ma accettabile, sulla base di considerazioni individualizzate, se occorre iniziare terapia in gravidanza. Regimi a 3 nucleosidi contenenti abacavir hanno mostrato minore efficacia rispetto a regimi basati su NNRTI o IP e andrebbero quindi evitati in presenza di alternative più efficaci e nel caso di elevata carica virale iniziale (>100.000 copie/ml). Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata.
Stavudina	NRTI di seconda scelta se occorre iniziare terapia in gravidanza. L'associazione con didanosina in gravidanza va evitata salvo assenza di alternative terapeutiche. La stavudina non va associata

a zidovudina per antagonismo farmacologico.

Analoghi Non Nucleosidici (NNRTI)

Efavirenz	L'uso di efavirenz è stato associato ad un rischio malformativo in studi sulle scimmie, e casi sporadici di difetti del tubo neurale sono stati descritti in neonati esposti ad efavirenz durante il primo trimestre. Recenti studi di metanalisi e i dati dei registri di sorveglianza non indicano per l'esposizione ad EFV nel primo trimestre di gravidanza un rischio complessivo di difetti congeniti significativamente superiore a quello degli altri antiretrovirali. Nella prescrizione di efavirenz alle donne in età fertile, si raccomanda di fornire informazioni sui potenziali rischi connessi al suo uso in gravidanza, e di utilizzare farmaci alternativi nelle donne con progetto di gravidanza, in quelle con mancanza di utilizzo o rifiuto di metodi contraccettivi adeguati ed in quelle che iniziano terapia antiretrovirale prima che siano trascorse sei settimane dal concepimento (8ª settimana di gravidanza) [AIII]. Nelle donne in cui si verifica gravidanza in corso di trattamento con EFV, una eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà tenere conto della lunga emivita del farmaco ed essere congrua con l'epoca di sensibilità al difetto specifico, considerando che la chiusura del tubo neurale avviene entro la quinta-sesta settimana dal concepimento. Qualora il farmaco sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, si sia superata la sesta settimana dal concepimento (8° settimana di gravidanza) e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata.
Nevirapina	Sul rapporto rischio-beneficio dell'inizio della nevirapina in gravidanza esistono informazioni non del tutto univoche. In donne che iniziano nevirapina a livelli di CD4+ superiori a 250 cellule/ μ L è stato descritto un aumentato rischio di tossicità epatica, con o senza <i>rash</i> associato, anche pericolosa per la vita o fatale. Questo aumentato rischio di epatotossicità in presenza di CD4+ > 250 cellule/ μ L non è stato riscontrato in tutti gli studi su donne HIV-positivo in gravidanza, e dati da coorti multicentriche non hanno confermato la presenza di un aumentato rischio di epatotossicità in gravidanza fra le donne che ricevevano NVP rispetto a quelle che ricevevano altra ART, indicando però che le donne con HIV in gravidanza che ricevevano ART erano a rischio significativamente più elevato di epatotossicità rispetto a donne non gravide. Sebbene i dati siano controversi, occorre considerare nella valutazione del rapporto rischio-beneficio dell'uso di nevirapina in gravidanza un possibile aumentato rischio di epatotossicità anche grave in donne con livelli di CD4 superiori a 250 cellule/ μ L, particolarmente se iniziano la nevirapina in gravidanza, e che la gravidanza di per se aumenta il rischio di sviluppare epatotossicità in corso di trattamento antiretrovirale. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata, indipendentemente dal livello di cellule CD4.
Etravirina	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Rilpivirina	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.

Inibitori della Proteasi (IP)

Lopinavir/r	IP di prima scelta in gravidanza. Il lopinavir è fra i vari inibitori della proteasi, quello per cui sono disponibili maggiori informazioni, che complessivamente delineano un favorevole bilancio fra potenza e sicurezza di uso in gravidanza. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con completa soppressione virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione è raccomandata.
Atazanavir	Considerare fra gli IP come una possibile scelta alternativa se occorre iniziare terapia in gravidanza. L'esposizione ad atazanavir in gravidanza è in aumento, ed il rischio malformativo non appare significativamente superiore a quello degli altri antiretrovirali. Qualora sia già presente in un regime in atto al concepimento con soppressione completa della carica virale, e non siano presenti significativi fenomeni di tossicità, la sua prosecuzione può essere considerata. Da associare comunque a ritonavir. Possibili ridotti livelli plasmatici nel secondo e terzo trimestre, particolarmente se associato a tenofovir. Possibilità teorica di aggravamento dell'iperbilirubinemia fisiologica del neonato.
Saquinavir	Disponibili dati preliminari di buona tollerabilità in gravidanza ma nel complesso le informazioni sull'uso in gravidanza sono più limitate rispetto a lopinavir ed atazanavir. Da associare a ritonavir.
Fosamprenavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.

Tipranavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Darunavir	Non esistono sufficienti informazioni sul suo uso in gravidanza.
Nelfinavir	Il farmaco è stato fino al 2007 uno degli inibitori della proteasi di più comune utilizzo, dimostrando un profilo di sicurezza complessivamente favorevole. Fra il 2007 ed il 2008 è stato temporaneamente ritirato dal commercio in Europa nel 2007 per la presenza nella preparazione di etilmetansulfonato (EMS), una sostanza caratterizzata da potenziale teratogenicità, mutagenicità e carcinogenicità. Per l'uso in gravidanza, occorre considerare che in studi clinici nell'adulto al di fuori della gravidanza il suo uso in regimi di combinazione è apparso caratterizzato da tassi di risposta inferiore a quelli ottenibili con regimi basati su LPV/r.
Indinavir	Da usare solo in assenza di alternative terapeutiche, e associato con ritonavir. Possibilità teorica di aggravamento dell'iperbilirubinemia fisiologica del neonato.

Inibitori HIV di altre classi

Raltegravir	Sebbene non esistano informazioni sufficienti per raccomandarne l'uso in gravidanza, il farmaco, per le sue caratteristiche di rapida dinamica di abbattimento della carica virale, potrebbe essere potenzialmente utile in situazioni di alta carica virale al termine di gravidanza, laddove è necessario ridurre rapidamente la viremia in prossimità del parto.
Maraviroc	Non esistono informazioni sul suo uso in gravidanza.
Enfuvirtide	Esistono limitate informazioni sul suo uso in gravidanza. Il farmaco non appare in grado di attraversare la placenta ed è stato recentemente usato in casi sporadici al termine di gravidanza per ridurre la carica virale in prossimità del parto, soprattutto in presenza di virus multiresistente; tuttavia, non sempre è apparso in grado di prevenire la trasmissione.

Situazioni particolari potenzialmente associate all'uso di inibitori della proteasi:

Alterazioni metaboliche	Il loro uso è stato associato, al di fuori della gravidanza, a vari gradi di alterazione del metabolismo glucidico. Il loro ruolo nel determinare un rischio aggiuntivo in gravidanza di alterata tolleranza al glucosio o diabete è controverso, dal momento che alcuni studi non hanno mostrato differenze fra donne in trattamento con regimi comprendenti o meno inibitori della proteasi.
Riduzione dei livelli plasmatici	Da un punto di vista farmacocinetico, per tutti i farmaci di questa classe è possibile che si verifichino riduzioni dei livelli plasmatici durante la gravidanza, e per tutti i farmaci (salvo che per il nelfinavir, peraltro di uso non attuale) è raccomandata l'associazione con ritonavir a basse dosi come booster farmacologico.

Il rischio malformativo

La principale casistica sui difetti congeniti fra neonati con esposizione prenatale ai farmaci antiretrovirali è quella dell'*Antiretroviral Pregnancy Registry*, che raccoglie circa 1500 segnalazioni di gravidanze con HIV per anno, prevalentemente (80% circa) dagli Stati Uniti [42]. Sulla base di oltre 5700 segnalazioni prospettiche con esposizione agli antiretrovirali in gravidanza nel primo trimestre, la prevalenza di difetti congeniti per 100 nati vivi è risultata del 2,9% (IC 95%: 2,5-3,4). Tale percentuale era simile a quella osservata per l'esposizione agli antiretrovirali nel secondo o terzo trimestre (2,8%), a quella osservata sull'intera popolazione di oltre 13500 neonati esposti in una qualsiasi epoca della gravidanza ad un trattamento antiretrovirale (2,8%, IC 95%: 2,6-3,1), ed a quella della popolazione generale secondo il sistema di sorveglianza CDC (2,72, IC 95% 2,68-2,76). La percentuale di difetti per i singoli farmaci era compresa fra 2,1% (indinavir e atazanavir, IC95% rispettivamente 0,8-4,5 e 1,1-3,6) e 4,6% (didanosina, IC95% 2,8-7,2). Il numero di casi osservati con esposizione nel primo trimestre era sufficiente ad escludere per abacavir, atazanavir, efavirenz, emtricitabina, indinavir, lopinavir, nevirapina, stavudina e tenofovir un aumento superiore a due volte del rischio complessivo di difetti congeniti, e per lamivudina, zidovudina e ritonavir un aumento superiore a una volta e mezzo del rischio complessivo di difetti congeniti e un aumento superiore a due volte del rischio di difetti congeniti cardiovascolari e genitourinari [42]. Fra i neonati esposti a didanosina o a nelfinavir nel primo trimestre di gestazione i dati indicano un modesto aumento di difetti congeniti rispetto al 2,8% della popolazione generale (didanosina 4,6%, IC95% 2,8-7,2, nelfinavir 3,8%, IC95% 2,8-5,1), di incerto significato e senza alcun pattern particolare di difetti. Complessivamente, i dati disponibili non indicano quindi un aumento apparente del rischio malformativo complessivo per

l'esposizione agli antiretrovirali in gravidanza, e hanno permesso di escludere un aumento superiore a due volte di questo rischio per la maggior parte degli antiretrovirali di uso comune.

Situazioni terapeutiche particolari

In gravidanza possono presentarsi situazioni particolari derivanti dalle particolari esigenze del trattamento. Nel caso in cui la donna si presenti tardivamente in gravidanza e la priorità maggiore sia realizzare rapidamente una adeguata soppressione virale, appare preferibile iniziare il trattamento prima che siano disponibili i risultati del test di resistenza piuttosto che aspettare di disporre dei risultati per iniziare il trattamento [BIII].

Nelle donne che hanno eseguito in passato terapia antiretrovirale solo in un'occasione di una precedente gravidanza, potrebbero essersi selezionati ceppi resistenti che potrebbero non essere più rilevabili in quanto scesi a bassi livelli nella popolazione virale complessiva in assenza di pressione farmacologica. In questi casi è opportuno un monitoraggio virologico più stretto.

In caso di presenza di coinfezioni da HBV o HCV, la terapia antiretrovirale in gravidanza è comunque raccomandata, e la definizione del regime dovrà tenere conto del rischio aggiuntivo di epatotossicità e della indicazione materna al trattamento dell'HIV e delle coinfezioni. Interferone alfa e peg-interferone alfa non sono raccomandati in gravidanza [AIII] e la ribavirina è controindicata [AII], e per i nuovi agenti inibitori dell'HCV non esiste alcuna informazione sull'uso in gravidanza. Per le donne con coinfezione da HBV ed indicazione materna al trattamento dell'HIV o necessità di trattamento dell'infezione da HBV si raccomanda la selezione di due NRTI attivi sia su HIV che su HBV. Per le donne senza indicazione materna al trattamento dell'HIV e dell'HBV per le quali il trattamento dell'HIV andrà sospeso nel postpartum, l'inclusione nel regime antiretrovirale in gravidanza di farmaci attivi anche su HBV deve essere valutata considerando il potenziale rischio di riattivazione dell'HBV alla sospensione del regime nel postpartum. Il monitoraggio per la presenza di segni e sintomi di sofferenza epatica dovrà essere particolarmente attento per tutte le donne durante la somministrazione dei farmaci in gravidanza, all'inizio del trattamento in donne con bassi CD4 per la possibilità di riacutizzazione dell'HBV o dell'HCV legata all'immunoricostruzione, e nel postpartum in caso di sospensione [AIII].

In caso di mancato raggiungimento di soppressione virale completa (HIV-RNA non rilevabile) al controllo della 34-36^a settimana, è raccomandata una verifica di aderenza e di potenziali interazioni, considerando individualmente, anche sulla base dell'epoca gestazionale in cui il trattamento è stato iniziato e di eventuali informazioni di resistenza e di TDM, la possibilità di ottimizzazione o intensificazione del trattamento [AIII]. La modalità consigliata per il parto in presenza di carica virale rilevabile è il cesareo elettivo.

Ripetizione del test HIV in donne con test negativo nel primo trimestre

Le donne con un primo test HIV negativo all'inizio della gravidanza dovrebbero ripetere il test HIV al terzo trimestre (CIII) (ad ogni trimestre se il partner è sieropositivo), in un'epoca non troppo vicina alla data presunta per il parto, per garantire una adeguata soppressione virale mediante terapia di combinazione in caso di test positivo. Nella donna con test HIV negativi in gravidanza attenzione dovrà essere rivolta anche al periodo dell'allattamento, per la possibilità di sieroconversione postpartum e di trasmissione attraverso il latte materno. In caso di sospetto clinico di sieroconversione, gli esami diagnostici vanno eseguiti il più rapidamente possibile.

Donne che si presentano in prossimità del parto

Un test HIV, anche considerando il ricorso a test rapidi, dovrebbe essere sempre proposto nelle donne che si presentano tardivamente con status HIV ignoto per implementare in caso di positività le misure preventive possibili secondo l'epoca di presentazione (terapia *ante partum*, *intra partum* o profilassi neonatale). La scelta del regime *intra partum* nel caso in cui non sia stata svolta alcuna terapia *ante partum* dovrà includere comunque zidovudina ev per la sua rapidità di azione, ed il parto andrà espletato tramite taglio cesareo. In questa particolare situazione la aggiunta per os di altri farmaci in regimi di combinazione (considerando ad

es. raltegravir) può aumentare l'efficacia del regime, ma occorre evitare il rischio di selezione di ceppi resistenti. Un eventuale uso di nevirapina al parto in dose singola andrebbe quindi considerato solo in associazione con altri nucleosidici continuati per un periodo di almeno una settimana nel *postpartum*.

Modalità del parto

L'espletamento del parto a 38 settimane di gestazione mediante taglio cesareo elettivo, cioè in assenza di attività contrattile e con membrane integre, è raccomandato come misura efficace nel prevenire la trasmissione dell'HIV al neonato. Indipendentemente dalle considerazioni ostetriche a termine di gravidanza, l'espletamento del parto mediante cesareo elettivo è sempre raccomandato in presenza di carica virale rilevabile. Le attuali linee guida fissano, sulla base dell'opinione di esperti, a 1000 copie/mL di HIV-RNA (*Public Health Service Task Force* americana per l'uso dei farmaci antiretrovirali nelle donne con HIV in gravidanza) [3], a 400 copie/mL (linee guida BHIVA [43]) ed a 50 copie/mL (linee guida EACS) [44] la soglia di carica virale oltre la quale il parto cesareo è raccomandato. In assenza di dati clinici di confronto fra queste strategie ed in considerazione del profilo rischio/beneficio del taglio cesareo nella gravida con HIV, si ritiene preferibile raccomandare la soluzione maggiormente tutelativa per il neonato in termini di trasmissione, fissando al livello minimo di rilevabilità dell'RNA (50 copie/mL) la soglia al di sopra della quale il taglio cesareo è comunque raccomandato. Per le donne con carica virale non rilevabile, soprattutto ai livelli attuali di soglia della rilevabilità dell'HIV-RNA plasmatico, non esistono dati conclusivi riguardo al beneficio del parto cesareo, anche in funzione del basso numero dei casi di trasmissione che si osservano in presenza di carica virale non rilevabile. Il parto cesareo elettivo rispetto al parto vaginale o cesareo di emergenza è risultato ridurre significativamente il tasso di trasmissione anche fra donne con carica virale inferiore a 400 copie/mL, ma tale differenza non risultava più significativa dopo aggiustamento per lo svolgimento di terapia antiretrovirale, ed il numero di casi di trasmissione era limitato [45].

Sebbene nelle donne con HIV il taglio cesareo comporti rispetto al parto vaginale un rischio lievemente aumentato di complicanze, principalmente infettive, e soprattutto a carico delle donne con malattia più avanzata e maggiore immunodeficienza [46-47], queste complicanze sono apparse di frequenza e gravità tali da far tuttora mantenere il bilancio rischio/beneficio fortemente a favore del parto cesareo in virtù dei suoi effetti preventivi sulla trasmissione verticale.

Le situazioni cliniche in cui vi è incertezza circa la sua efficacia sono:

- Travaglio iniziato o membrane rotte .
- Carica virale bassa o non rilevabile: studi osservazionali suggeriscono una riduzione del rischio di trasmissione con il cesareo elettivo anche in presenza di carica virale bassa, mentre non ci sono dati su eventuali differenze di trasmissione fra donne con carica virale non rilevabile (<50 copie/mL) in funzione dello svolgimento o meno di taglio cesareo.

Si ritiene che i possibili benefici nei confronti della trasmissione dell'HIV si riducano progressivamente con la durata dell'intervallo intercorso fra rottura delle membrane e cesareo. In caso di parto per via vaginale è importante evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale.

Si consiglia una terapia antibiotica profilattica perioperatoria in caso di taglio cesareo, in caso di rottura prematura delle membrane e profilattica in caso di parto per via vaginale con episiotomia estesa o lacerazione vaginale.

Terapia aggiuntiva intrapartum

La somministrazione di zidovudina *ev intrapartum* in aggiunta al regime in corso è in generale raccomandata, in quanto la zidovudina ha ottime caratteristiche di passaggio transplacentare, ha mostrato capacità di ridurre i livelli di carica virale nelle secrezioni genitali e può intervenire con meccanismi molteplici nel ridurre la trasmissione verticale [AI] [7, 8, 48,49]. La somministrazione *ev. intrapartum* potrebbe conservare efficacia nei confronti della trasmissione anche in situazioni di farmacoresistenza materna alla zidovudina, che non costituisce quindi controindicazione al suo utilizzo [AII]. E' invece incerto se la zidovudina *ev. intrapartum* possa fornire un beneficio aggiuntivo nel caso in cui la carica virale materna sia non rilevabile (<50 copie/mL) al terzo trimestre o in prossimità del parto. All'inizio della somministrazione *ev* (raccomandabile da tre ore prima del parto laddove possibile) la zidovudina per os può essere sospesa, mentre i restanti farmaci del regime possono essere proseguiti. E' importante che le donne continuino ad assumere i farmaci del regime di combinazione *antepartum* secondo gli orari previsti, per

quanto possibile e compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto cesareo. Poiché la somministrazione concomitante di zidovudina e stavudina non è indicata per fenomeni di antagonismo [50-51], qualora vi siano in corso regimi contenenti stavudina, questa dovrà essere interrotta in concomitanza con l'inizio della somministrazione di zidovudina ev [AII].

L'uso di nevirapina in singola dose in aggiunta ad un regime HAART in occasione del travaglio non appare raccomandabile in quanto non ha mostrato di determinare un significativo beneficio aggiuntivo in termini di trasmissione [12] e può invece favorire lo sviluppo di ceppi resistenti nella madre, riducendo la successiva risposta alla terapia [AI] [52].

Per la donna che si presenta in travaglio senza alcuna terapia antiretrovirale, può essere considerata oltre alla somministrazione raccomandata di zidovudina in infusione ev anche la aggiunta di altri farmaci [BII]. In questo caso si dovrà cercare attraverso le scelte terapeutiche di ridurre il rischio di selezionare ceppi resistenti (selezionando regimi adeguati per potenza/barriera genetica o utilizzando adeguate code terapeutiche per regimi/farmaci a dimostrato rischio di resistenza come la nevirapina a dose singola) [AII].

Assistenza materna nel postpartum

La modalità ottimale di assistenza nel *postpartum* è quella che prevede un approccio multidisciplinare e coordinato, pianificato e discusso prima del parto, e che affronti il più organicamente possibile le complesse esigenze della mutata situazione della donna con HIV. I servizi coinvolti, oltre a quelli specialistici di infettivologia, ostetricia e pediatria, comprendono quelli sociali di sostegno, di *counselling* riproduttivo, e laddove necessario, servizi di salute mentale e di trattamento di abuso di sostanze. Il percorso assistenziale e di sostegno dovrebbe essere pianificato prima del parto, e sempre prima del parto andrà discussa la eventuale sospensione del trattamento antiretrovirale nel *postpartum*, da valutare in funzione della situazione clinico-immunologica e delle preferenze della donna. In generale, la prosecuzione del trattamento è raccomandata nelle donne con indicazione al trattamento antiretrovirale in accordo alle indicazioni generali delle linee guida per l'adulto. Nelle donne senza indicazione personale al trattamento, il trattamento antiretrovirale andrà interrotto nel *postpartum*. I tempi di interruzione dei singoli farmaci dovranno considerare potenziali differenze nell'emivita dei farmaci, ed è consigliabile, allo scopo di prevenire lo sviluppo di resistenze, graduare l'interruzione dei farmaci, con interruzione posticipata dei farmaci ad emivita più corta in maniera da determinare una caduta contemporanea dei livelli plasmatici per tutti i farmaci del regime (es. interruzione degli NRTI almeno 7gg dopo quella degli NNRTI). L'allattamento materno, in accordo con le linee guida dei paesi dove l'allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile, deve essere evitato in quanto costituisce una modalità documentata ed importante di trasmissione *postpartum* dell'HIV [53].

La profilassi post-natale nel neonato

La profilassi con antiretrovirali nel neonato, insieme alla non attuazione dell'allattamento al seno, costituisce un elemento essenziale nella prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV [AI]. Lo schema base prevede sei settimane di zidovudina per os [AI]. Situazioni particolari che possono richiedere individualizzazione del trattamento sono quella dei neonati da madre senza alcuna terapia prima del parto o comunque con carica virale *prepartum* elevata (dove è raccomandabile nel neonato uno schema di combinazione per il maggior rischio di trasmissione [AII]) e quella in cui la madre sia portatrice di ceppi farmacoresistenti (dove è raccomandabile uno schema di profilassi che consideri il genotipo materno di resistenza). All'uso neonatale di lopinavir/ritonavir sono stati associati casi di disfunzione surrenalica transitoria [54] ed un possibile rischio di tossicità anche severa per le primissime settimane di vita, soprattutto per i prematuri [55]. E' in generale auspicabile la consultazione di un pediatra con esperienza nel trattamento di neonati con HIV [AIII].

Assistenza postnatale

Nel caso di neonato da madre con status HIV ignoto al parto, il test dovrebbe essere eseguito rapidamente allo scopo di iniziare la profilassi neonatale quanto prima possibile se necessario. La profilassi con antiretrovirali nel neonato è raccomandata in tutti i neonati esposti. Il regime standard è rappresentato da zidovudina per os per sei settimane, iniziando preferibilmente entro 6-12 ore dalla nascita. La profilassi iniziata dopo più di due giorni è verosimilmente non più efficace. Lo schema standard di somministrazione prevede dosaggi di 2 mg/kg ogni 6 ore, ma dosaggi di 4 mg/kg ogni 12 ore potrebbero essere preferibili in

termini di praticabilità e aderenza. Nei prematuri il dosaggio dovrà essere ridotto per l'imaturità del sistema metabolico. La profilassi per os con zidovudina per sei settimane rappresenta lo standard di profilassi postnatale, e non è noto se regimi di combinazione nel neonato siano più efficaci sulla trasmissione dell'HIV quando sia stata svolta adeguata terapia antepartum ed intrapartum e quando la carica virale materna al parto sia non rilevabile. In caso di assenza di trattamento antiretrovirale *antepartum* un regime di combinazione basato su zidovudina è invece raccomandato in quanto è risultato superiore a regimi basati sulla sola zidovudina [AI] [56]. Una terapia di combinazione basata sulla zidovudina più altri farmaci può essere considerata ed applicata empiricamente in altre situazioni in cui il rischio di trasmissione può essere aumentato. Queste condizioni includono:

- Incompleta soppressione virale al termine di gravidanza, soprattutto se il parto è stato espletato per via vaginale;
- Presenza di ceppi materni farmaco-resistenti.

I regimi ottimali di combinazione in queste situazioni sono ancora poco definiti, e la valutazione del loro impiego deve essere svolta individualmente, confrontando i potenziali benefici in termini di trasmissione con i possibili rischi di tossicità aggiuntiva, soprattutto ematologica. Sebbene il rischio di trasmissione sia basso, la scelta dei farmaci e dei tempi di interruzione dovrà anche essere tale da minimizzare il rischio di resistenza nel caso di infezione del neonato. La selezione del regime da impiegare nel neonato da madre portatrice di ceppi farmaco-resistenti andrà discussa con un pediatra con esperienza di trattamento di bambini con infezione da HIV. La diagnosi di infezione del neonato si basa su due test virologici positivi, e la HIV-DNA PCR costituisce il test di riferimento. I test virologici per la diagnosi di infezione andranno eseguiti fra la nascita ed i 14 giorni di vita, ad un'età compresa fra uno e due mesi, e fra i tre e i sei mesi. Il monitoraggio ematologico e biochimico in generale potrà essere più stretto nei neonati sottoposti a profilassi con regimi di combinazione, ma non è necessario monitorare i livelli sierici di lattato in assenza di sintomi significativi. Tutti i bambini in cui le valutazioni virologiche non abbiano presuntivamente escluso l'infezione da HIV dovranno iniziare al termine delle sei settimane di profilassi antiretrovirale la profilassi anti PCP con cotrimossazolo. Anche dopo aver escluso l'infezione da HIV, i bambini esposti a terapia antiretrovirale in utero dovranno essere seguiti nel tempo per eventuali alterazioni potenzialmente correlabili a terapia antiretrovirale [57-59].

Conclusioni

I dati epidemiologici e l'esperienza clinica indicano che accanto ad una consapevole ricerca di una gravidanza che caratterizza molte donne con HIV, rimane ancora nel nostro paese una grande quantità di donne che non sanno del proprio stato di infezione da HIV, che spesso scoprono proprio in gravidanza la loro condizione di sieropositività o che in alcuni casi completano la gravidanza senza aver svolto il test, precludendo quindi ogni possibilità di applicazione delle misure preventive e terapeutiche qui descritte. Anche negli anni più recenti continuano ad essere segnalati anche in Italia, seppure in numero molto limitato, casi di trasmissione verticale da HIV, per lo più caratterizzati da mancata applicazione delle misure preventive o dal mancato svolgimento del test HIV in gravidanza. La nascita di un bambino infetto è un evento che indica la presenza di mancate opportunità e di possibili barriere all'applicazione di strategie di prevenzione e di intervento [60-63]. Occorre quindi realizzare ulteriori sforzi per identificare e risolvere gli eventuali ostacoli ad una universale ed efficace applicazione delle misure preventive esistenti.

Tabella 1

APPROCCIO AL TRATTAMENTO ART	L'approccio terapeutico raccomandato è quello basato sullo svolgimento combinato di terapia materna <i>antepartum</i> ed <i>intrapartum</i> e sulla profilassi antiretrovirale al neonato ("schema a tre componenti") [AI].
OBIETTIVO DEL TRATTAMENTO ART	Controllo replicazione virale (HIV RNA non rilevabile) al 3° trimestre e in particolare al momento del parto [AII].
CRITERI PER IL TRATTAMENTO	Tutte le donne con HIV in gravidanza, indipendentemente dai valori di CD4+ e di HIV-RNA [AI].
CRITERI PER L'INIZIO DI ART	Le gravide che presentano indicazione materna al trattamento antiretrovirale (vedi Linee guida adulto) dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza [AI]. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile. La scelta del regime dovrà tenere conto, oltre ai presupposti di sicurezza, di ulteriori fattori quali

	aderenza/convenienza, patologie concomitanti presenti, interazioni farmacologiche, peculiarità della farmacocinetica in gravidanza, potenziali resistenze [AII]. Per le donne che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, la raccomandazione generale è di svolgere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale [AII].
MONITORAGGIO EFFICACIA DI ART/TOSSICITÀ ART	Secondo le direttive generali dell'adulto; controlli almeno trimestrali in situazioni stabili [BIII], con maggiore frequenza se indicato da situazioni cliniche/terapeutiche specifiche [AIII]. Raccomandata la determinazione di carica virale intorno alla 34-36 ^a settimana.
RESISTENZA	Il test di resistenza è raccomandabile in tutte le donne non ancora in trattamento [AIII] ed in tutte quelle in trattamento che hanno un RNA rilevabile confermato [AI].
TDM (MONITORAGGIO DEI LIVELLI PLASMATICI DI FARMACI)	Non raccomandato; andrebbe considerato in situazioni particolari

Tabella 2

SCENARI	
A. ART NELLE DONNE GIÀ IN TRATTAMENTO AL CONCEPIMENTO	A. Se la donna è già in trattamento si consiglia rivalutazione del regime in atto ai fini di sicurezza d'uso in gravidanza. Se il rapporto rischi-benefici è favorevole, il trattamento andrà proseguito.
B. ART IN DONNE CHE NON HANNO MAI RICEVUTO ANTIRETROVIRALI PRIMA DELLA GRAVIDANZA	B. Le gravide che presentano indicazione materna al trattamento antiretrovirale dovranno ricevere un regime di combinazione di potenza analoga rispetto a quanto raccomandato al di fuori della gravidanza [AI]. Se la donna non è ancora in trattamento ed esiste indicazione ad un trattamento immediato, questo dovrà essere iniziato appena possibile [AII]. Le gravide che non rientrano nelle condizioni per cui una terapia antiretrovirale è indicata per la loro salute, dovranno ricevere in ogni caso un regime di combinazione potente, in quanto regimi di combinazione sono risultati più efficaci nel prevenire la trasmissione verticale [AII].
C. DONNE CHE SI PRESENTANO IN PROSSIMITÀ DEL PARTO	C. Qualora per accesso tardivo all'assistenza non sia possibile applicare la terapia antepartum o quella intrapartum, è fondamentale applicare le restanti componenti dello schema terapeutico [AII].
ART IN GRAVIDANZA	Secondo le direttive generali dell'adulto; in particolare in gravidanza: - Selezionare farmaci alternativi ad efavirenz nelle donne con progetto di gravidanza e in quelle con mancanza di utilizzo o rifiuto di metodi contraccettivi non adeguati. Non iniziare efavirenz nelle prime sei settimane dal concepimento; - Usare nevirapina con limitazioni (vedi testo); - Preferire (tra gli inibitori della proteasi/ritonavir) lopinavir/ritonavir, e atazanavir/ritonavir, considerando saquinavir/ritonavir una possibile scelta alternativa; - Mantenere, se possibile, l'uso della zidovudina.
FARMACI CONTROINDICATI IN GRAVIDANZA	Efavirenz: non iniziare nelle prime sei settimane dal concepimento (8 ^a settimana di gravidanza) Stavudina + didanosina Combinazione di tre NRTI: tenere conto di possibile ridotta efficacia rispetto ad altri regimi
FARMACI CON INSUFFICIENTI DATI IN GRAVIDANZA	Etravirina, Rilpivirina Darunavir/ritonavir; tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtide

Tabella 3

TAGLIO CESAREO	Consigliato. Efficacia "supplementare" incerta (non valutabile) se HIV-RNA <50 copie/mL
PARTO VAGINALE	Può essere considerato in donne in trattamento ARV, HIV-RNA <50 copie/mL.
ZIDOVUDINA e.v. durante il parto	Fa parte dello schema a tre componenti (gravida - parto - neonato) Efficacia "supplementare" incerta (non valutabile) se HIV-RNA <50 copie/mL
ALLATTAMENTO MATERNO	Controindicato