

**Maggio 2008 Anno 9**  
Trimestrale di aggiornamento medico  
Publicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006  
Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003  
(conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB Milano.

Editore: **effetti**® srl  
ISBN: 978-88-87052-21-3  
Direttore Scientifico: M. Moroni  
Direttore Responsabile: F. Tacconi  
Coordinamento editoriale: C. Balotta, L. Meroni  
Stampa: Magicgraph srl  
Via Galvani, 2 - 21052 Busto Arsizio (VA)

# ReAdfiles

Numero 2

**Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS**

editoriale

L'accesso ai farmaci antiretrovirali per i bambini nei paesi poveri: un problema lontano da una soluzione

Massimo Galli

Tra le profonde disuguaglianze che affliggono questo nostro mondo, le impari opportunità di accesso al trattamento antiretrovirale per i bimbi dei paesi poveri meritano certamente una menzione speciale. Le ragioni di questa disuguaglianza sono strutturali e culturali.

Nei paesi del nord del mondo, quasi tutti a bassa natalità, i bambini sono un bene prezioso, a cui vengono dedicate particolari attenzioni. Ma, nonostante ciò, anche nei paesi ricchi le malattie rare, sono, proprio in quanto rare, spesso neglette. E' necessaria una forte mobilitazione sociale per garantire alla ricerca sulle malattie rare un supporto che, comunque, risulta inferiore a quanto dedicato allo sviluppo dei farmaci di vasto impiego, candidati a un largo successo di mercato.

Nei paesi ricchi l'infezione da HIV e l'AIDS pediatrico sono malattie relativamente rare, un mercato di scarso rilievo economico. Gli importanti risultati ottenuti nel contenere la trasmissione materno fetale hanno ulteriormente ridotto le dimensioni del problema. Nel nostro paese le formulazioni pediatriche incidono per una parte molto piccola della spesa per l'ART e questo non solo perché i bambini che necessitano di terapia sono fortunatamente ormai pochi.

**percorsi  
ragionati**

4

- 4** Dalla parte dei minori: espandere l'accesso ai farmaci anti-HIV nei paesi poveri  
D. DIONISIO
- 7** La trasmissione verticale: l'epidemiologia in Europa  
S. FIORE
- 8** Il trattamento e la tossicità in gravidanza  
G. LIUZZI, T. BINI, S. BONORA
- 16** Applicazione del test rapido nella profilassi peripartum: l'esperienza di Brescia  
T. FRUSCA, L. FRANCESCHETTI, N. PALAI
- 21** Parto cesareo e HIV  
A. LUPO
- 24** Fecondazione assistita nelle pazienti HIV positive  
V. SAVASI, B. PARRILLA, E. FERRAZZI
- 29** Lo studio TARGET  
A. D'ARMINIO MONFORTE, E. FERRAZZI
- 30** La Sorveglianza Nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza  
M. FLORIDIA
- 35** Desiderio di genitorialità  
R. MURRI, E. TAMBURRINI
- 38** Le proporzioni dell'infezione pediatrica in Europa e lo studio PENTA  
C. GIAQUINTO
- 40** Il Registro Italiano dell'infezione pediatrica  
C. GABIANO, L. GALLI
- 44** Il trattamento e la tossicità in età pediatrica  
G. CASTELLI GATTINARA, A. VIGANÒ, V. GIACOMET, V. PIVETTI
- 50** Aspetti psicosociali dei bambini e degli adolescenti HIV+  
J. DALAI, C. COLLI, M. LANCINI, E. TAMBURRINI
- 56** La Fondazione ICONA  
M. MORONI, A. D'ARMINIO MONFORTE

**meeting  
report**

62

- 62** Dal 15<sup>th</sup> CROI  
Boston, 3-6 febbraio 2008

**hot  
news**

75

**I Colleghi Pediatri possono testimoniare con quali difficoltà si ottengano combinazioni ottimali e si garantiscano ulteriori linee di terapia per l'indisponibilità sul mercato internazionale delle formulazioni pediatriche di alcuni dei farmaci di frequente uso nell'adulto, per la poca maneggevolezza delle stesse o per il ritardo nella loro acquisizione. Si può affermare che una vera e una completa equiparazione delle opportunità di trattamento tra adulto e bambino non sia mai stata ottenuta. Le formulazioni pediatriche tendono inoltre, proprio per il loro impiego su scala più ridotta, a costare di più di quelle per adulti.**

Se la terapia antiretrovirale è ineguale nei paesi ricchi, l'ineguaglianza si accentua a franca disuguaglianza nei paesi a basso reddito. L'epidemia da HIV/AIDS ha inizialmente colpito, nei paesi poveri, una parte sproporzionatamente elevata di persone con specifiche capacità professionali, insegnanti, medici, infermieri, tecnici. Ha falciato i quadri, in situazioni in cui la loro formazione è costata molto e la loro disponibilità è scarsa. In questo scenario,

che l'esigenza di tenere in vita i quadri sia risultata prevalere sulla preoccupazione di salvare i bambini può sconcertare, ma non stupire. E la difficoltà di accesso ai farmaci, che rimane un nodo centrale in tutti i paesi poveri, non può che essere ulteriormente accentuata dalla limitata disponibilità delle formulazioni adatte ai bambini e, come per tutti gli antiretrovirali, dal loro costo. I bambini non hanno voce politica, non assumono o richiedono farmaci per volontà propria, e se sono HIV positivi sono anche più spesso orfani degli altri. Se non orfani dei genitori, orfani di difensori dei loro diritti di persone colpite da una malattia orfana.

Il concetto di malattia orfana è nato per descrivere condizioni per le quali, a dispetto del numero spesso anche molto grande di persone coinvolte, mancano o sono troppo pochi i farmaci specifici in grado di curarle. Assenti nei paesi ricchi, queste malattie, come quelle rare, non risultano interessanti, come mercato potenziale, per la loro industria. Le tripanosomiasi sono forse l'esempio più citato di malattia orfana, ma la stessa malaria rientra, per certi versi, in questa categoria, per la sproporzione tra l'entità del problema e la disponibilità e lo sviluppo dei farmaci specifici.



L'AIDS pediatrico, che si colloca pericolosamente nel limbo di ciò che raro al Nord, facilmente rimane o diventa orfano al Sud.

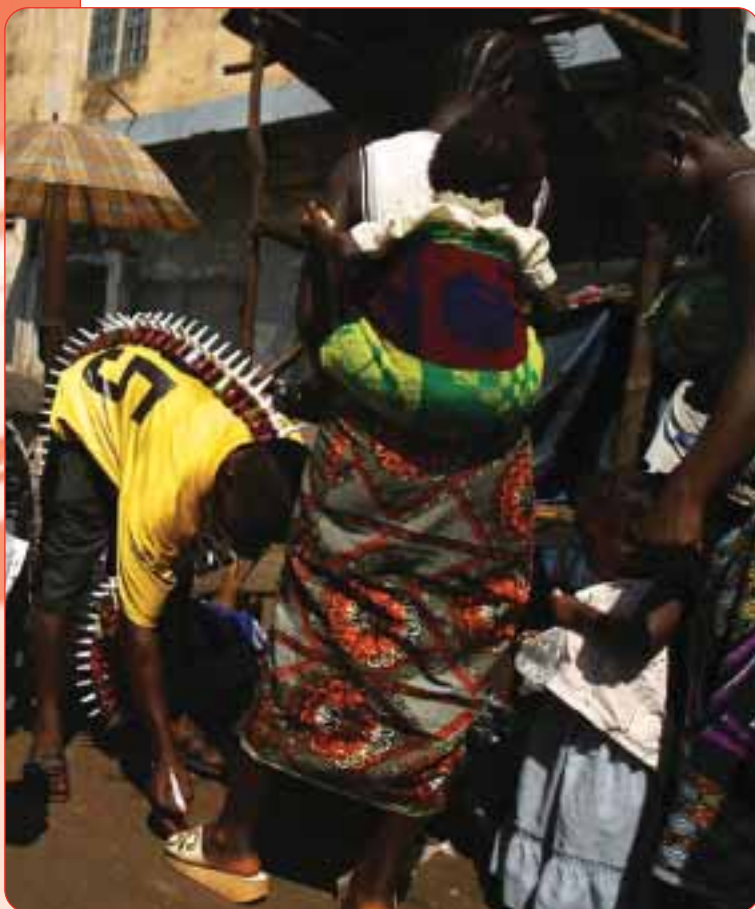
Nel mondo i bambini con infezione da HIV sono almeno 2 milioni e mezzo. Il 90% vive in Africa e almeno 800.000 si stima che necessitino di terapia, ma forse solo il 20% tra loro ricevono oggi i farmaci. L'obiettivo di far pervenire cure adeguate all'80% dei bambini che necessitano di terapia entro il 2010 sembra sulle basi attuali poco realistico.

Le norme che regolano i mercati internazionali, la cui complessità e limitata flessibilità interferiscono pesantemente sull'accesso ai farmaci e le possibili strategie per favorire il trattamento ai bambini, vengono discussi analiticamente altrove, in un articolo di questo numero.

E' certamente in atto un forte contenzioso tra multinazionali del farmaco e produttori reali o potenziali di generici in paesi a reddito medio - basso. Come spesso accade, buone ragioni sono adducibili da entrambe le parti. Non va dimenticato inoltre che, spogliati dai diritti di proprietà intellettuale e dai costi di produzione ad essa associati, i farmaci prodotti come generici possono acquisire mercati ed acquirenti speciali, identificabili in agenzie internazionali di donatori,

divenendo soggetti di interesse economico non trascurabile. La strada per la garanzia del diritto alla salute e alla vita dei pazienti può pertanto diventare ancora più impervia se il tutto non è efficacemente governato da accordi internazionali.

Credo che si debba infine ricordare che combattere l'AIDS significa combattere povertà e arretratezza, consolidando i sistemi sanitari di base dei paesi più poveri. Compito, questo, della Comunità internazionale, in cui i paesi donatori hanno un ruolo non eludibile. Bisogna fare di più: in uno scenario così difficile, in molti paesi è ancora previsto, per sostenere il costo della terapia, un contributo "out of pocket" dei malati. Le tasche dei bambini sono davvero troppo piccole e vuote, mentre grande è il vuoto creato dalla tragica riduzione della aspettativa di vita imposta loro ingiustamente da una malattia per cui già esistono cure efficaci.



Dipartimento di Scienze Cliniche  
"L. Sacco", Sezione di Malattie Infettive  
e Immunopatologia, Università degli  
Studi di Milano

**Daniele Dionisio**  
 Coordinatore, Accesso ai  
 Farmaci: Politiche Internazionali,  
 CLIA (Collegamento Lotta  
 Internazionale AIDS)  
 Direttore, Divisione Malattie  
 Infettive, Ospedale di Pistoia

**Il diritto dei minori  
 ai farmaci anti-HIV  
 nei paesi poveri  
 è ostacolato da  
 numerosi elemen-  
 ti, non solo di  
 carattere brevet-  
 tuale**

## Dalla parte dei minori: espandere l'accesso ai farmaci anti-HIV nei paesi poveri

Prezzi inaccessibili ancora sbarrano l'accesso ai farmaci antiretrovirali nei Paesi in via di sviluppo (PVS), con sfide amplificate dagli accordi TRIPS (*Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) dell'Organizzazione Mondiale del Commercio per la protezione dei brevetti.

Di fatto, la protezione dei brevetti, eliminando la competizione degli analoghi "generici", ha favorito la lievitazione dei prezzi, mentre esasperati diritti di esclusività dei dati soffocano lo sviluppo di formulazioni generiche antiretrovirali contenenti principi attivi in regimi di esclusività (**tabella 1**).

Preoccupanti prospettive, dunque, a dispetto del fatto che i TRIPS includano flessibilità (es. licenze volontarie e licenze coercitive) per aiutare le popolazioni povere a fruire equamente degli antiretrovirali (**tabella 1**). Infatti, nuovi antiretrovirali saranno cruciali nei PVS quando le formulazioni di prima linea falliranno per l'estendersi della resistenza virale (20% dei pazienti entro 3 anni dall'inizio dei regimi di prima linea).

Per essere la spesa sanitaria tuttora inferiore ai 10 dollari persona/anno nella maggioranza dei Paesi africani, questi ostacoli davvero agiscono da insormontabili barriere.

Oggi, comunque, non sono le ristrettezze economiche la maggiore sfida alla erogazione delle terapie nei PVS, bensì la disperata carenza di infrastrutture e la penuria di medici, infermieri e ricercatori anche per la enorme "fuga di cervelli" verso più profittevoli mercati occidentali.

Questo scenario fustiga i minori. Dei circa 2.500.000 minori HIV-positivi (almeno il 90% di essi nell'Africa sub-sahariana), circa 800.000 necessitano di cura antiretrovirale.

Purtroppo, solo 120.000 di essi hanno avuto accesso alle terapie entro la fine del 2006.

Ancora, il mercato degli antiretrovirali pediatrici in USA ed Europa è irrisorio in confronto ai PVS (meno di 1.000 nuovi casi di infezione pediatrica nel corso del 2005, a fronte di quasi 500.000 nella sola Africa).

Pertanto, mancano incentivi alle multinazionali farmaceutiche per lo sviluppo di nuove o più appropriate formulazioni antiretrovirali pediatriche perché i minori non costituiscono mercato appetibile.

Ma, anche gli industriali generici nei PVS sono scoraggiati perché le formulazioni pediatriche sono ivi ancora percepite quali prodotti di nicchia per difficoltà di stima della domanda. La difficoltà è poi ingigantita dai più alti costi, produttivi e di vendita, delle formulazioni pediatriche.

Senza contare che la fragilità della rete sanitaria, e le difficoltà di dosaggio delle correnti formulazioni pediatriche, minano, nella attuale carenza di personale formato, il diritto dei minori ai farmaci anti-HIV.

Così composta, la ingiustizia a carico dei minori drammaticamente sottolinea la generale sfida di come garantire agli adulti e ai bambini nei PVS accesso equo e durevole ad antiretrovirali appropriati, affidabili e di basso costo.

**Tabella 1 La protezione dei brevetti****TRIPS (Trade-Related aspects of Intellectual Property Rights):**

Accordo WTO (Organizzazione Mondiale del Commercio: anno 1994) per la salvaguardia dei brevetti nel mondo. Esso protegge le compagnie bloccando chiunque dal copiarne i prodotti per almeno venti anni

**Brevetto:**

Tutela ventennale assicurante all'inventore diritti esclusivi su tutti gli aspetti di produzione e *marketing*. Al momento della adesione al WTO i Paesi membri accettarono di tutelare, entro i loro confini, i diritti di brevetto delle compagnie commercializzanti farmaci

**Licenze Volontarie-VLs:**

Accordi negoziati con il detentore di brevetto per la produzione e commercio di copie. Nonostante l'imposizione di *royalties* alle industrie generiche, queste licenze implicano solo accordi diretti fra compagnie; esse non richiedono modifiche legislative, mentre includono non esclusività dei dati, aperture verso il trasferimento tecnologico, accesso ai dati del possessore del brevetto, e permesso di esportazione

**Licenze Coercitive-CLs:**

Permessi governativi di produrre internamente o importare dall'estero copie di farmaci brevettati a prezzi molto più bassi di quelli imposti dal detentore del brevetto e senza il suo consenso. Entrambi gli Stati (importatore ed esportatore) devono disporre di legislazione *ad hoc*. E' richiesta preliminare negoziazione per "*voluntary licensing*" con il detentore del brevetto a meno di situazioni includenti estrema crisi sanitaria o uso governativo *no profit*. E' previsto pagamento di una *royalty* al possessore del brevetto

**Esclusività dei dati:**

Pratica bloccante l'utilizzo dei dati dello scopritore per la registrazione di una copia generica di un farmaco originale. Di fatto impedisce l'uso di CLs sino al termine del periodo di inibizione (5 anni in USA e 8 anni in Europa) e consente un monopolio ai detentori di brevetto anche per farmaci non brevettati nei Paesi comunque aderenti alla pratica. Di fatto, questa pratica va ben oltre la richiesta WTO di protezione dei dati solo contro lo scorretto uso commerciale

**E' indispensabile lo sviluppo di strategie di lungo respiro in grado di tutelare i minori e che prevedano la promozione delle flessibilità incluse nei TRIPS**

In queste prospettive, sono concepibili strategie di lungo respiro tali da tutelare i minori nel contempo accordando gli interessi di tutte le controparti?

Strategie appropriate devono promuovere le flessibilità previste dai TRIPS, nonché predisporre incentivi per le industrie generiche di antiretrovirali nei PVS. Queste strategie devono sapersi confrontare con le *drug trading policies* di Cina, India, Tailandia, Brasile e Sud-Africa (produttori chiave di antiretrovirali generici) e, soprattutto, con le politiche protezionistiche di Europa e USA. Coerentemente, è necessaria ancor più cooperazione fra la *Food and Drug Administration* e il Progetto di Pre-Qualificazione OMS al fine di uniformare i requisiti per l'approvazione e registrazione degli antiretrovirali generici. Allo scopo, il ruolo educativo di OMS nelle pratiche di buona manifattura deve essere potenziato per supportare le industrie generiche nell'aderenza agli standard internazionali.

Nella consapevolezza di tali esigenze si è tenuto lo scorso novembre a Roma un Workshop internazionale promosso da CLIA (Collegamento Lotta Internazionale AIDS) per contribuire a trasformare il diritto alle cure in realtà fruibile dai minori emarginati con HIV/AIDS.

La *task force* convenuta ha saputo proiettare il Workshop verso fattive concretezze. Essa comprendeva *stakeholders*: UNAIDS (Programma congiunto delle Nazioni Unite per HIV/AIDS), OMS, Banca Mondiale, Fondo Globale Lotta AIDS-Tubercolosi-Malaria, UNICEF, IFPMA (Federazione Internazionale dei Produttori di Farmaci), istituzioni governative di Etiopia e

**Dalla cancellazione del debito dei paesi poveri potrebbero scaturire risorse finanziarie per indurre i produttori generici di questi paesi a ridurre il prezzo dei farmaci antiretrovirali**

Uganda, Medici Senza Frontiere, DNDI (*Drugs for Neglected Diseases Initiative*), oltre ad apicali da industrie generiche di India, Tailandia e Brasile, insieme ad operatori italiani prestatari alla rete CLIA dalla Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo (Ministero Affari Esteri), da ONG, da Associazioni di persone sieropositive, da Croce Rossa, Università e Ospedali. Nel corso del Workshop è stato ribadito che qualsiasi strategia otterrà risultati migliori se coinvolgente l'OMS ed equipaggiata con combinazione di incentivi per i produttori generici nei PVS. Questi incentivi sono richiesti ai governi e agli attori/donatori internazionali tra cui Fondo Globale, Banca Mondiale, OMS, UNAIDS, Fondazione Clinton. Essi devono comprendere pronte risorse finanziarie per indurre i produttori generici alla riduzione dei prezzi. Queste risorse possono scaturire dalla totale cancellazione del debito dei Paesi Poveri come da azioni di supporto ai governi africani per il rispetto degli impegni assunti nella Dichiarazione di Abuja (accantonamento del 15% del PIL per la spesa sanitaria). UNITAID (coalizione internazionale per la fornitura di farmaci essenziali, ovvero *partnership* inter-governi principalmente finanziata da *ticket* sui transiti aerei) sembra titolata ad un ruolo particolarmente fattivo per il successo della strategia incentivale di combinazione.

**Tabella 2 Range costi regimi antiretrovirali per 100.000 bambini**

<b>combinazione fissa AZT + 3TC + NVP</b>
dollari 9.151.634,433 (costo maggiore) - dollari 6.163.380,992 (costo minore)
<b>combinazione fissa d4T + 3TC + NVP</b>
dollari 6.033.456,929 (costo maggiore) - dollari 4.068.355,482 (costo minore)

I governi dei PVS, infatti, potrebbero utilizzare i fondi UNITAID per finanziare sgravi fiscali alle loro compagnie generiche. Questi fondi, altresì, consentirebbero ai donatori internazionali transazioni per l'acquisto scontatissimo da industrie generiche di larghi *stock* di antiretrovirali per i PVS. Nel dettaglio, la strategia incentivale di combinazione dovrebbe comprendere:

- esclusivo "bulk purchasing" di antiretrovirali generici da parte dei donatori internazionali, previa accettazione della prequalificazione dei farmaci da parte di OMS
- sgravi fiscali alle industrie generiche da parte dei governi nazionali
- mediazione OMS nelle transazioni negoziate tra e con le industrie.

Nel Workshop sono anche state trasmesse stime di costo delle combinazioni fisse generiche antiretrovirali per uso pediatrico (tabella 2) quale presupposto a garantite risorse finanziarie per lo sviluppo e fornitura di *stock* adeguati. Questa esigenza risponde al fatto che, ancor oggi, solo il 4% della spesa del Fondo Globale per antiretrovirali si riferisce a formulazioni pediatriche. Ovviamente, la scarsità di focus pediatrico esprime le limitate ed inappropriate proposte (rare le combinazioni fisse) fatte dai PVS, a cui il Fondo Globale deve attenersi nei sovvenzionamenti. Riteniamo che il Fondo Globale sarebbe lieto di fornire stanziamenti più consistenti, se solo i PVS ne facessero richiesta.

Forse si dovrebbe fare più pressione perchè il Fondo richieda espressamente ai PVS di includere sempre congrui volumi di appropriate formulazioni pediatriche (combinazioni fisse) nei programmi HIV.

## La trasmissione verticale: l'epidemiologia in Europa

Simona Fiore  
 Clinica Ostetrica Ginecologica,  
 Azienda Ospedaliera-Polo  
 Universitario L. Sacco, Milano

I dati aggiornati dalle Nazioni Unite sull'HIV/AIDS (UNAIDS) e dell'OMS, stimano che nel 2007 siano 33,2 milioni le persone affette da HIV, 2,5 milioni quelle che hanno appena contratto il virus e 2,1 milioni i malati deceduti per AIDS.

Sebbene la regione del mondo più colpita rimanga l'Africa subsahariana, in Europa l'HIV rimane un grave problema di salute pubblica con 740 mila persone affette da HIV nell'Europa centrale e occidentale e 1,7 milioni nell'Europa orientale e nell'Asia centrale. Secondo uno studio pubblicato su Eurosurveillance, basato sui dati forniti dalla rete di sorveglianza EuroHiv, nel 2006 in Europa sono stati riportati 86.912 nuovi casi di infezione da HIV. Quattro Paesi hanno riportato tassi di più di 200 nuove diagnosi di HIV per milione di abitanti: Estonia (504), Ucraina (288), Russia (275) e Portogallo (205).

In Europa occidentale (Andorra, Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Israele, Italia, Lussemburgo, Malta, Monaco, Paesi Bassi, Norvegia, Portogallo, San Marino, Spagna, Svezia, Svizzera, Regno Unito), nel 2006, sono stati riportati 25.241 nuovi casi di HIV con un'incidenza di 82,5 per milione di abitanti. La modalità di trasmissione è sconosciuta per oltre un quinto dei casi. Per i rimanenti, la principale via di diffusione del virus HIV è stata quella dei rapporti eterosessuali. Il volto dell'epidemia è cambiato e le donne quindi rappresentano oggi un sottogruppo di pazienti il cui rischio di infezione è alto e costante. Parlando di prevenzione della trasmissione verticale bisognerebbe considerare il fatto che la primissima prevenzione è la non infezione della donna. Negli ultimi dieci anni, grazie agli effetti prolungati della terapia antiretrovirale ad alta efficacia (HAART), la qualità di vita dei pazienti HIV è migliorata e la loro aspettativa di vita notevolmente allungata. Questo miglioramento ha influito sul desiderio di genitorialità delle coppie con HIV, con l'aumento sempre crescente di donne che volontariamente decidono di concepire anche, e soprattutto, alla luce del basso rischio di trasmissione materno-fetale raggiunto (1-2%) grazie all'attuazione di interventi nel corso della gravidanza e del parto.

Il razionale degli interventi terapeutici è molteplice; infatti il virus potrebbe utilizzare diversi meccanismi di infezione per trasmettersi al concepito: potrebbe infettare la placenta ed attraversarla durante la gravidanza, oppure passare tramite microlesioni placentari in travaglio o contagiare le mucose fetali durante il passaggio nel canale del parto. Nel caso della terapia antiretrovirale il razionale è l'abbassamento della carica virale circolante e trasmissibile al feto; nel caso del parto cesareo elettivo (in assenza di contrazioni ed a membrane integre) il razionale consiste nell'evitare al feto l'attraversamento del canale del parto e quindi l'infezione peripartum; l'allattamento artificiale riduce infatti il rischio di infezione postpartum attraverso il latte materno.

**Gli effetti della HAART e l'attuazione di interventi terapeutici nel corso della gravidanza e del parto hanno drasticamente ridotto il rischio di trasmissione materno-fetale (1-2%)**

Per questi motivi, rimane cruciale lo screening universale preconcezionale o precoce in gravidanza

Il parto cesareo a 38 settimane è raccomandato come misura efficace nel prevenire la trasmissione dell'HIV al neonato. Fino a qualche anno fa il taglio cesareo veniva applicato universalmente con un valore indiscusso. Negli ultimi anni linee guida di vari paesi come Regno Unito, Spagna e Francia hanno reintrodotta il parto vaginale come opzione nelle situazioni cliniche in cui vi è incertezza circa l'efficacia del parto cesareo, come ad esempio in caso di travaglio iniziato o rottura delle membrane, nelle donne con una bassa carica virale (inferiore alle 1000 copie/ml). Sebbene nelle donne con HIV il parto cesareo comporti, rispetto al parto vaginale, un rischio lievemente aumentato di complicanze, principalmente infettive, queste complicanze sono apparse di frequenza e gravità tali da far tuttora mantenere il bilancio rischio/beneficio fortemente a favore del taglio cesareo in virtù dei suoi effetti preventivi sulla trasmissione verticale. Nonostante il "successo" ottenuto in ambito di riduzione della trasmissione da madre a feto il 2% dei neonati nati da madre HIV positiva continua a contrarre l'infezione. È importante riuscire quindi ad evidenziare quali fattori di rischio persistono: l'alta carica virale materna dovuta a una bassa *compliance* della paziente o ad un virus resistente rimane il fattore più importante. Lo *screening* universale preconcezionale e precoce in gravidanza è sempre importante per l'identificazione delle donne e la conseguente attuazione degli interventi terapeutici.

Giuseppina Liuzzi  
Istituto Nazionale per  
le Malattie Infettive  
"Lazzaro Spallanzani",  
Roma

## Linee Guida per il trattamento in gravidanza

Le più recenti considerazioni delle *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*, del 29 gennaio 2008, riguardo l'utilizzo della terapia antiretrovirale in donne HIV positive in età riproduttiva ed in donne gravide sottolineano che:

- in donne in età riproduttiva le indicazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale e gli obiettivi del trattamento sono gli stessi di quelli per gli altri adulti e adolescenti
- in donne con desiderio di gravidanza ed in quelle che non usano adeguati sistemi di contraccezione l'efavirenz dovrebbe essere evitato
- in donne gravide un ulteriore obiettivo della terapia antiretrovirale è la prevenzione della trasmissione perinatale dell'infezione da HIV
- la scelta del regime terapeutico ottimale per la donna gravida dovrebbe tener conto della sicurezza, dell'efficacia e della farmacocinetica di ogni antiretrovirale.

In particolare per quanto riguarda la gestione clinica della donna HIV positiva in gravidanza viene consigliata la consultazione delle linee guida aggiornate periodicamente dal *Perinatal HIV Working Group* (2) ([www.hivatis.org](http://www.hivatis.org)).



## Principi generali riguardanti l'utilizzo di farmaci antiretrovirali in gravidanza

- La valutazione iniziale di una donna gravida HIV+ dovrebbe includere un controllo dello status della malattia da HIV e raccomandazioni riguardanti il trattamento antiretrovirale o modifiche del regime terapeutico in corso.
- Con la donna dovrebbero essere discussi sia i benefici che i potenziali rischi dell'utilizzo di farmaci antiretrovirali durante la gravidanza.
- La terapia o la profilassi antiretrovirale per la prevenzione della trasmissione perinatale dell'HIV durante il periodo antepartum dovrebbero essere raccomandate a tutte le donne gravide HIV positive.
- L'AZT dovrebbe essere inclusa nel regime terapeutico antenatale a meno che non ci sia una tossicità severa o resistenza documentata.
- Se l'HIV-RNA è rilevabile dovrebbe essere effettuato un test di resistenza prima di iniziare/modificare la terapia antiretrovirale.
- Dovrebbe essere enfatizzata l'importanza dell'aderenza al regime terapeutico.

### Vengono ipotizzati alcuni possibili quadri clinici:

#### **1 - Donna HIV positiva gravida naïve e che ha indicazione per terapia antiretrovirale**

La valutazione clinica, immunologica e virologica della donna gravida deve essere effettuata in modo analogo a quella di ogni adulto HIV positivo.

- Il test di resistenza è raccomandato prima dell'inizio della terapia e se vi è una soppressione virale sub-ottimale dopo l'inizio della terapia.
- Quando si decide di iniziare un regime di terapia antiretrovirale:
  - evitare l'uso di efavirenz e di altri farmaci potenzialmente teratogeni durante il primo trimestre ed evitare anche farmaci potenzialmente tossici per la donna (combinazione d4T/ddI)
  - è raccomandato l'utilizzo dell'AZT come componente del regime antiretrovirale quando possibile
  - la nevirapina può essere usata come componente di un regime terapeutico iniziale in donne gravide con un numero di linfociti CD4 < 250 cellule/mmc, mentre potrebbe essere usata in donne con CD4 > 250/mmc solo se i benefici sono superiori ai rischi di un'aumentata tossicità epatica.
- Per le donne che richiedono un immediato inizio dell'HAART a causa delle loro condizioni, il trattamento dovrebbe essere iniziato il prima possibile, anche nel primo trimestre.
- Continuare l'HAART durante il periodo intrapartum (l'AZT deve essere somministrata in infusione ev continua durante il parto mentre gli altri farmaci possono essere assunti oralmente) e postpartum.
- Programmare il taglio cesareo alla 38° settimana di gestazione se l'HIV-RNA plasmatico rimane >1.000 copie/ml in prossimità della data del parto.

#### *Neonato*

- AZT per 6 settimane iniziata entro 6-12 ore dalla nascita.

#### **2 - Donna HIV positiva gravida naïve e che non ha indicazione per terapia antiretrovirale**

- Considerare l'opportunità di iniziare un regime HAART dopo il primo trimestre e, qua-

**In particolare per quanto riguarda la gestione clinica della donna HIV positiva in gravidanza viene consigliata la consultazione delle linee guida, aggiornate periodicamente dal Perinatal HIV Working Group**



**Le linee guida hanno individuato 5 possibili quadri clinici in base alle seguenti caratteristiche: donna gravida mai trattata, precedentemente trattata, in terapia/profilassi o non con antiretrovirali**

lora lo si inizi, valgono tutte le raccomandazioni indicate al punto precedente.

- Le donne gravide HIV positive che per il loro stato di salute non necessiterebbero di terapia antiretrovirale dovrebbero comunque ricevere, come profilassi della trasmissione perinatale, una combinazione di tre farmaci; l'uso della sola AZT come profilassi è controversa, ma potrebbe essere considerata per quelle donne che iniziano la profilassi con viremia plasmatica < 1.000 copie/ml in assenza di terapia.
- Continuare la terapia antiretrovirale durante il periodo intrapartum (l'AZT deve essere somministrata in infusione ev continua durante il parto mentre gli altri farmaci possono essere assunti oralmente).
- Valutare la necessità di continuare la terapia antiretrovirale postpartum; sospendere l'HAART fino a che non vi siano indicazioni per continuare/riprendere la terapia. Se il regime terapeutico antiretrovirale include farmaci con lunga emivita come gli NNRTI, sospendere gli NRTI 7 giorni dopo aver sospeso l'NNRTI (esistono pochi dati a proposito).
- Programmare il taglio cesareo alla 38° settimana di gestazione se l'HIV-RNA plasmatico rimane > 1.000 copie/ml in prossimità della data del parto.

#### *Neonato*

- Zidovudina per 6 settimane iniziata entro 6-12 ore dalla nascita.

### *3 - Donna HIV positiva gravida che ha in passato praticato terapia/profilassi antiretrovirale e che attualmente non pratica terapia*

- Ottenere informazioni riguardo la precedente storia terapeutica e valutare se vi siano, oltre la gravidanza, indicazioni a riprendere la terapia antiretrovirale.
- Effettuare il test di resistenza prima dell'inizio della terapia/profilassi antiretrovirale e se vi è una soppressione virale sub-ottimale dopo l'inizio della terapia.
- Iniziare la terapia antiretrovirale scegliendo un regime terapeutico alla luce del risultato del test di resistenza e della precedente storia terapeutica.
- Continuare la terapia antiretrovirale durante il periodo intrapartum (l'AZT deve essere somministrata in infusione ev continua durante il parto, mentre gli altri farmaci possono essere assunti oralmente).
- Valutare la necessità di continuare la terapia antiretrovirale postpartum; sospendere l'HAART fino a che non vi siano indicazioni per continuare/riprendere la terapia. Se il regime terapeutico antiretrovirale include farmaci con lunga emivita come gli NNRTI, sospendere gli NRTI 7 giorni dopo aver sospeso l'NNRTI (esistono pochi dati a proposito).
- Programmare il taglio cesareo alla 38° settimana di gestazione se l'HIV-RNA plasmatico rimane > 1.000 copie/ml in prossimità della data del parto.

#### *Neonato*

- AZT per 6 settimane iniziata entro 6-12 ore dalla nascita.

### *4 - Donna HIV positiva gravida già in terapia antiretrovirale durante la gravidanza*

- Continuare la terapia antiretrovirale in corso se efficace. Evitare l'uso di efavirenz e di altri farmaci potenzialmente teratogeni durante il primo trimestre ed evitare anche farmaci potenzialmente tossici per la donna (combinazione d4T/ddI).
- Il test di resistenza è raccomandato se la viremia è rilevabile in corso di terapia antiretrovirale.

- In generale, se la donna richiede il trattamento, la terapia antiretrovirale non dovrebbe essere sospesa durante il primo trimestre.
- Continuare la terapia antiretrovirale durante il periodo intrapartum (l'AZT deve essere somministrata in infusione ev continua durante il parto mentre gli altri farmaci possono essere assunti oralmente) e postpartum.
- Programmare il taglio cesareo alla 38<sup>°</sup> settimana di gestazione se l'HIV-RNA plasmatico rimane > 1.000 copie/ml in prossimità della data del parto.

#### Neonato

- Zidovudina per 6 settimane iniziata entro 6-12 ore dalla nascita.

#### 5 - Donna HIV positiva in travaglio che non ha mai assunto terapia antiretrovirale

##### AZT

- **Madre:** AZT in infusione continua ev durante il parto
- **Neonato:** AZT per 6 settimane iniziata entro 6-12 ore dalla nascita,

oppure

##### AZT + singola dose di nevirapina

- **Madre:** AZT in infusione continua ev durante il parto più una singola dose di nevirapina all'inizio del parto. Si può considerare l'aggiunta della lamivudina durante il parto e AZT + lamivudina nei 7 giorni postpartum che potrebbe ridurre lo sviluppo di resistenza alla nevirapina
- **Neonato:** singola dose di nevirapina più zidovudina per 6 settimane,

oppure

- **Madre:** AZT in infusione continua ev
- **Neonato:** alcuni clinici possono scegliere l'utilizzo dell'AZT in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, ma nel neonato il dosaggio appropriato non è ancora completamente definito e l'efficacia superiore di questo tipo di approccio terapeutico nel ridurre la possibilità di trasmissione non è conosciuta. E' raccomandato un consulto con il pediatra.

In ogni caso valutare la necessità di continuare la terapia antiretrovirale alla madre dopo il parto.

**Per ogni quadro clinico sono raccomandati interventi terapeutici specifici per la madre e il neonato**

*La bibliografia di questo numero di Read Files è disponibile on line al seguente indirizzo web*

[www.readfiles.it](http://www.readfiles.it)

Teresa Bini  
U.O Malattie Infettive  
Ospedale San Paolo,  
Milano

## La terapia antiretrovirale in gravidanza: efficacia e tossicità

**La gravidanza non deve precludere un trattamento antiretrovirale completo e ottimale in quanto l'obiettivo primario è la riduzione della carica virale al di sotto delle 1000 copie/ml, valore sotto il quale si riduce drammaticamente la trasmissione verticale**

Secondo le ultime stime del *Joint United Nations Programme HIV/AIDS* il numero delle donne HIV positive nel mondo è cresciuto da 13.800.000 nel 2001 a 15.400.000 nel 2007, pari al 50% della popolazione adulta HIV positiva. Recenti stime mostrano che il periodo di maggior rischio di infezione da HIV nelle donne avviene tra 15 e i 39 anni, periodo di massima fertilità: questo spiega perché vi siano 530.000 bambini sotto i 15 anni con infezione da HIV contratta prevalentemente per via verticale. Le madri possono trasmettere il virus per via transplacentare, al momento del parto attraverso il passaggio del canale o con l'allattamento. In assenza di misure di prevenzione quali terapia antiretrovirale, parto cesareo e allattamento artificiale il rischio di trasmissione è stimato tra il 20-45%. Per contro l'associazione terapia antiretrovirale durante la gravidanza, l'esecuzione di un cesareo elettivo (prima della 38° settimana di gestazione) e l'allattamento artificiale riducono il rischio di trasmissione a meno dell'1%. E' quindi importante che nell'attuale pratica clinica si effettui un accurato *counseling* in tutte le donne HIV positive in età fertile per pianificare sia una adeguata contraccezione sia una eventuale gravidanza. Con l'introduzione di terapie antiretrovirali potenti si è assistito ad una importante diminuzione della mortalità, alla ripresa di nuove aspettative di vita e a un ritorno alla progettualità. Tale situazione ha determinato un numero sempre più crescente di gravidanze, molte di queste programmate. E' necessario pertanto identificare nelle donne in età fertile un adeguato trattamento antiretrovirale che sia in grado non solo di controllare l'infezione materna e prevenire la trasmissione verticale di HIV ma che tenga anche conto della potenziale tossicità per la madre, degli effetti che i fisiologici cambiamenti della gravidanza inducono sulla cinetica dei farmaci e dei potenziali effetti tossici delle terapie antiretrovirali sul feto e sul neonato.

Occorre innanzitutto precisare che la gravidanza non produce alcuna evoluzione in senso negativo sull'infezione da HIV. Nell'ultimo trimestre di gravidanza si assiste ad un fisiologico e temporaneo decremento del numero assoluto dei linfociti CD4+ con un ritorno alla normalità già nel primo mese post-partum; il valore plasmatico di HIV-RNA non subisce modificazioni, rimanendo stabile durante tutto il periodo della gravidanza.

La gravidanza non deve precludere un trattamento antiretrovirale completo e ottimale in quanto l'obiettivo primario è la riduzione della carica virale al di sotto delle 1000 copie/ml, valore sotto il quale si riduce drammaticamente la trasmissione verticale.

Nella paziente *naïve* gravida si può considerare di posticipare l'inizio del trattamento antiretrovirale dopo la 10-12<sup>a</sup> settimana di gestazione (fine del periodo dell'organogenesi) per ridurre il rischio di teratogenicità potenzialmente indotto dalla terapia. E' indispensabile eseguire un test di resistenza per introdurre una terapia otti-

male: naturalmente se il rischio di trasmissione verticale è alto (es. la scoperta di una gravidanza in tempi tardivi) il trattamento dovrebbe essere iniziato empiricamente ed eventualmente modificato sulla base del test di resistenza.

Le linee guida americane raccomandano di utilizzare sempre zidovudina nel regime terapeutico a meno di una resistenza o intolleranza. Tuttavia se la donna assume un regime non contenente zidovudina, ma con soppressione virale e buona risposta immunologica sarà opportuno continuare tale trattamento. Non c'è consenso su quali siano le combinazioni antiretrovirali più adeguate per lo stato gravidico in termini di minore incidenza di effetti collaterali e di sicurezza fetale. Fisiologicamente il primo trimestre di gravidanza si associa a maggior incidenza di nausea e vomito per rallentamento della motilità intestinale: l'utilizzo di ritonavir come *booster* potrebbe essere poco tollerato soprattutto durante il primo trimestre. L'utilizzo di zidovudina può aumentare il rischio di anemia soprattutto nell'ultimo trimestre di gravidanza. Il tenofovir è ben tollerato durante la gravidanza, tuttavia le linee europee ne sconsigliano l'uso per un possibile problema di demineralizzazione ossea fetale. E' da evitare l'uso di efavirenz per l'evidenza di difetti del tubo neurale in primati con microftalmia, anencefalia e anoftalmia: è opportuno non introdurre tale molecola in donne che esprimono un desiderio di maternità. L'amprenavir soluzione orale contiene alti livelli di glicolpropilene, eccipiente che donne gravide e bambini al di sotto dei quattro anni non sono in grado di metabolizzare; l'accumulo di tale sostanza potrebbe provocare iperosmolarità, acidosi lattica e depressione respiratoria. E' stato osservato un aumento del rischio di sviluppo di epatotossicità nelle donne che iniziano un regime contenente nevirapina con conta di linfociti CD4+ > 250 cell/mm<sup>3</sup>; sono stati osservati inoltre casi di epatolisi e decesso in donne gravide durante il trattamento con nevirapina. Le linee guida raccomandano di non utilizzare tale molecola in donne *naïve* gravide con CD4+ > 250 cell/mm<sup>3</sup>.

L'utilizzo della terapia antiretrovirale già dal primo trimestre di gravidanza ha sollevato il problema della sicurezza a breve e lungo termine nei bambini esposti. Uno studio condotto dall'*European Collaborative Study* su 2414 bambini nati da madri sieropositive che avevano assunto terapia durante la gravidanza conferma che il rischio di prematurità aumenta di 4 volte con gli inibitori delle proteasi. Gli eventi avversi risultano invece infrequenti nei bambini esposti. E' l'anemia la maggior causa di tossicità e nella quasi totalità colpisce i bambini sottoposti a profilassi con zidovudina. Casi di tossicità mitocondriale in bambini esposti sono stati segnalati la prima volta dal gruppo francese di Blanche nel 1999. Recentemente sempre questo gruppo ha segnalato sette casi di evidente tossicità mitocondriale su 4392 bambini esposti in utero. E' stato osservato che il contenuto di DNA mitocondriale placentare e cordonale risulta ridotto nelle pazienti HIV positive in terapia con analoghi nucleosidici rispetto a donne non infette. Non è chiara però l'implicazione clinica di tale deplezione.

In conclusione si può affermare che è ormai quasi raggiunto l'obiettivo di un totale abbattimento della trasmissione verticale di HIV. Naturalmente è essenziale la diagnosi precoce dell'infezione in gravidanza e la programmazione di un percorso multidisciplinare che comprenda non solo l'infettivologo ma anche il ginecologo e il neonatologo per seguire al meglio la madre e il bambino.

**Un adeguato trattamento antiretrovirale deve tener conto della potenziale tossicità per la madre, degli effetti che i fisiologici cambiamenti della gravidanza inducono sulla cinetica dei farmaci e dei potenziali effetti tossici delle terapie antiretrovirali sul feto e sul neonato**

Stefano Bonora  
 Clinica delle Malattie Infettive,  
 Università di Torino

## Ruolo del TDM in gravidanza

**Durante la gravidanza, tutti i farmaci antiretrovirali subiscono delle modificazioni del proprio profilo farmacocinetico, anche se solo in una piccola proporzione di casi tali variazioni sono considerate clinicamente significative e meritevoli di possibili adeguamenti posologici**

La gravidanza come è ben noto si associa ad una serie di modificazioni fisiopatologiche in grado di modificare in misura sostanziale la farmacocinetica di diversi composti. In modo particolare esiste una possibile interferenza sulle principali tappe farmacocinetiche operata dalle modificazioni di adattamento dell'organismo femminile alla nuova situazione. Per esempio, l'incremento di progesterone si associa ad una diminuzione dei tempi di svuotamento gastrico e della motilità intestinale nonché ad una riduzione della secrezione acida gastrica, con possibili ripercussioni sull'assorbimento di diversi composti. L'incremento della volemia (sino al 50%), con consensuale decremento dell'albuminemia ma non dei livelli di alfa-1 glicoproteina, può associarsi ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche per emodiluzione ma anche ad una potenziale variazione del rapporto tra frazione libera e frazione legata del farmaco. Inoltre, l'attività di molte isoforme del citocromo P450 risulta modificarsi in modo progressivo nel corso della gravidanza, in particolare l'attività del CYP 3A4, metabolizzatore di molti antiretrovirali, risulta aumentata sino al 30%. D'altro canto il filtrato glomerulare si riduce in una misura pari sino al 30-40%, con un potenziale impatto sulla *clearance* dei farmaci ad eliminazione renale.

Un ruolo importante è svolto anche dal filtro placentare nel quale sono attivi molti sistemi di pompa di membrana, ovviamente finalizzati a selezionare il trasporto transplacentare. Tali sistemi di filtro e trasporto transmembranario possono influenzare in modo significativo il passaggio transplacentare stesso dei farmaci, di fatto influenzando in modo significativo l'entità dell'esposizione farmacologica sul versante fetale.

In generale possiamo dire che più o meno tutti i farmaci antiretrovirali subiscono delle modificazioni del proprio profilo farmacocinetico, anche se solo in una proporzione di casi tali variazioni sono considerate clinicamente significative e quindi meritevoli di possibili adeguamenti posologici. E' importante sottolineare che la magnitudo delle modificazioni farmacocinetiche è ovviamente massima nel terzo trimestre di gravidanza.

Nell'ambito degli N(t)RTI, abacavir, lamivudina, stavudina e didanosina non hanno mostrato variazioni farmacocinetiche significative, mentre zidovudina e tenofovir hanno evidenziato una diminuzione dell'esposizione plasmatica rispettivamente di circa il 35% ed il 15% nel terzo trimestre della gravidanza. In ogni caso anche per questi ultimi non sono suggeriti adeguamenti posologici. E' noto che la determinazione delle concentrazioni plasmatiche degli NRTI, infatti, non riflette la concentrazione dei composti trifosforilati nel comparto intracellulare, ovvero gli anaboliti attivi, e pertanto non è chiaro quale possa essere la reale ripercussione in termini di efficacia antivirale legata alle modificazioni sopra descritte. Da notare che a tutt'oggi non esistono dati farmacocinetici di emtricitabina in gravidanza, anche se nulla fa pensare ad un comportamento differente da lamivudina. Tutti i composti di questa classe si caratterizzano per un elevato passaggio transplacentare, eccezion fatta per didanosina che passa in una misura pari a circa il 40%.

Per i restanti composti si osserva una diffusione passiva attraverso la placenta e quindi una esposizione fetale sostanzialmente sovrapponibile a quella materna.

Per quanto riguarda gli NNRTI, vi sono diversi studi di limitata numerosità che suggeriscono la presenza di variazioni farmacocinetiche significative di nevirapina nell'ultimo trimestre e, pertanto, pur non suggerendo adeguamenti posologici preventivi, consigliano il monitoraggio farmacologico. Il passaggio transplacentare è soddisfacente, nell'ordine del 70-80% delle concentrazioni plasmatiche. Da notare che a tutt'oggi non esistono dati per quanto riguarda etravirina.

La classe di farmaci la cui farmacocinetica è maggiormente influenzata dallo stato di gravidanza è rappresentata dai PI. Questi composti sono estesamente metabolizzati dal CYP3A4 ed, in alcuni casi, da CYP2C9 e CYP2D6. Sono inoltre altamente legati alle proteine, lipofili e soggetti all'azione di molti trasportatori di membrana, a cominciare dalla glicoproteina P. Le risultanti di questi fattori sono una generale tendenza ad un decremento delle concentrazioni plasmatiche, pur di entità variabile in funzione del farmaco considerato (appaiono più sensibili i PI utilizzati senza *boosting* di RTV), ed uno scarso passaggio transplacentare (dallo 0 al 25%).

Per esempio, già indinavir aveva mostrato una riduzione delle concentrazioni pari al 60% nel terzo trimestre e la conseguente necessità di un adeguamento posologico, ma in modo particolare NFV ne è stato il miglior esempio, essendo stato il primo PI ad essere largamente utilizzato in gravidanza. Al dosaggio di 1250 mg bid, NFV, pur mostrando minor variabilità che al dosaggio 750 tid, ha evidenziato una riduzione media del valore di C<sub>trough</sub> nel terzo trimestre rispetto al postpartum di circa il 57%, con la maggior parte delle pazienti con valori al di sotto della minima concentrazione efficace. Per questo se ne imponeva la verifica della concentrazione plasmatica e l'adeguamento posologico. Per contro, non vi sono dati che riguardino la farmacocinetica in gravidanza di ATV e, seppur di interesse limitato in gravidanza, di fos APV somministrati senza *boosting* di RTV: gli unici PI che in talune circostanze vengono attualmente utilizzati in tal modo. In ogni caso è verosimile un decremento delle loro concentrazioni e quindi la necessità di uno stretto controllo TDM. Al contrario, mentre non vi sono dati su fosAPV-RTV, ATV/RTV ha mostrato in un recente studio italiano di non presentare variazioni significative nella parte finale della gravidanza e pertanto di non richiedere adeguamenti posologici.

LPV/RTV rappresenta il PI di largo uso maggiormente studiato in gravidanza. In diversi lavori, si è osservata una diminuzione dell'esposizione plasmatica sino al 50% nel terzo trimestre, ed in uno studio si è dimostrato che solo l'incremento di dosaggio a 533/133 mg bid fornisce un livello di esposizione plasmatica comparabile a quello delle donne non in gravidanza. In pazienti HAART- o PI-*naïve*, probabilmente il decremento delle concentrazioni per il limitato periodo finale della gravidanza non è tale da determinare un serio rischio di fallimento virologico. Quindi il controllo TDM è sempre consigliato in funzione dell'ampia variabilità intra-individuale e del riscontro di una limitata proporzione di pazienti con concentrazioni al di sotto del limite di efficacia, pur se l'adeguamento posologico non è per lo più richiesto. Nelle pazienti che già albergano mutazioni di resistenza alla classe dei PI, invece, il decremento di esposizione plasmatica può determinare un serio rischio di fallimento in prossimità del parto, pertanto sarebbe prudente pensare ad un incremento del dosaggio (600/150 bid?) già alla fine del II semestre con controllo TDM. Anche SQV/RTV ha mostrato un comportamento sostanzialmente simile, con una riduzione dell'esposizione plasmatica meno marcata che per LPV, la quale ad ogni modo resta adeguata per le pazienti PI-*naïve* in tutto il

**Il controllo TDM è consigliato per i PI, la cui farmacocinetica è maggiormente influenzata dallo stato di gravidanza ed è obbligatorio per i PI che non dispongono di dati di farmacocinetica gravidica**

**Sono necessari studi clinici di farmacocinetica gravidica per le nuove classi di farmaci**

decorso della gravidanza. Non vi sono dati riguardanti TPV e DRV, pertanto in questi casi è d'obbligo il TDM, in considerazione anche del verosimile profilo mutazionale di pazienti che debbano assumere tali composti in gravidanza.

Enfuvirtide è stata solo occasionalmente utilizzata in pazienti gravide, non sono noti studi formali di PK mentre è dimostrato che non passa il filtro placentare.

Infine il rilievo che per le nuove classi di farmaci (maraviroc, raltegravir) non vi sia alcuna informazione circa la farmacocinetica gravidica ed il passaggio transplacentare, sottolinea la necessità di studi clinici in tal senso, anche in funzione del prevedibile utilizzo di tali molecole nel prossimo futuro.

Tiziana Frusca  
Laura Franceschetti  
Nicoletta Palai  
*Clinica Ostetrica e Ginecologica,  
Università degli Studi di Brescia*

## Applicazione del test rapido nella profilassi peripartum: l'esperienza di Brescia

La Clinica Ostetrica dell'Azienda Spedali Civili di Brescia, in collaborazione con la Clinica di Malattie Infettive, rappresenta un centro di riferimento per la gestione delle gravidanze in donne HIV sieropositive. La provincia di Brescia è infatti una delle aree italiane a maggiore tasso di incidenza di casi di AIDS e di infezioni da HIV. Presso la Sala Parto degli Spedali Civili di Brescia inoltre vengono espletati più di 4000 parti all'anno, con una popolazione di gravide estremamente eterogenea per etnia, zona geografica di provenienza, tipo di *prenatal care* e *screening* infettivologico ricevuti.

I protocolli di gestione della gravidanza delle donne HIV positive sono cambiati nell'arco degli anni, in relazione allo sviluppo delle conoscenze relative alle modalità di prevenzione della trasmissione verticale e delle complicanze ostetriche in questa popolazione di pazienti.

Dal 1990 è stato istituito un Ambulatorio dedicato, e più di 250 gravide sono state seguite da un *team* di Ostetrici e Infettivologi.

Tra il 1990 e il 1998 il trattamento delle gravide HIV positive non era standardizzato e la modalità di parto non era definita; l'applicazione di protocolli clinici standardizzati ha portato ad una riduzione significativa della trasmissione verticale: negli anni '90 abbiamo infatti avuto la trasmissione di HIV in 15 casi su 100 neonati, mentre negli anni più



**Tabella 1** Trasmissione verticale di HIV

Periodo	1990-1998	1999-2003	2004-2007
Neonati da madri HIV positive	100	79	72
Trasmissione verticale (n° casi)	15	0	0

**Tabella 2** Principali caratteristiche delle gravidanze terminate con la nascita di un neonato vivo e vitale, nei differenti periodi di attività dell'Ambulatorio "HIV e Gravidanza"

Periodo	1990-1998	1999-2003	2004-2007
<b>Età materna</b> (media)	27,5	30	31,7
<b>Parità</b>			
nullipara	59/100 (59%)	40/79 (51%)	36/72 (50%)
pluripara	41/100 (41%)	39/79 (49%)	36/72 (50%)
<b>Etnia</b>			
caucasica	91/100 (91%)	44/79 (56%)	43/72 (60%)
africana	4/100 (4%)	26/79 (33%)	28/72 (39%)
asiatica	5/100 (5%)	9/79 (11%)	1/72 (1%)
<b>Modalità di contagio</b>			
eterosessuale	24/100 (24%)	38/79 (48%)	42/72 (59%)
tossicodipendenza	61/100 (61%)	16/79 (20%)	29/72 (40%)
emotrasfusione	1/100 (1%)	1/79 (1%)	1/72 (1%)
connatale	0/100 (0%)	2/79 (3%)	0/72 (0%)
sconosciuta	14/100 (14%)	22/79 (28%)	0/72 (0%)
<b>Riscontro HIV+</b>			
In gravidanza	22/100 (22%)	24/79 (30%)	17/72 (24%)
< 5 anni	40/100 (40%)	23/79 (29%)	12/72 (16%)
> 5 anni	26/100 (26%)	32/79 (41%)	43/72 (60%)
<b>Coinfezione HCV</b>	56/100 (56%)	23/79 (29%)	15/72 (21%)
<b>Epoca gestazionale al parto</b>			
<37 sett.	14/100 (14%)	14/79 (18%)	10/72 (14%)
>37 sett.	86/100 (86%)	65/79 (82%)	62/72 (86%)
<b>Modalità parto</b>			
TC elettivo	23/100 (23%)	64/79 (81%)	52/72 (72%)
TC non elettivo	11/100 (11%)	13/79 (16%)	20/72 (28%)
parto vaginale	66/100 (66%)	2/79 (3%)	0/72 (0%)

Dopo la standardizzazione del trattamento delle gravide HIV positive e della modalità di parto è stato annullato il rischio di trasmissione verticale

recenti non vi sono stati casi di trasmissione verticale. La drastica riduzione della trasmissione perinatale di HIV è certamente da attribuire in gran parte alla rapida e progressiva traslazione nella pratica clinica dei risultati dei trial di ricerca pubblicati su *screening* per HIV, allattamento, regimi di terapia antiretrovirale e modalità di parto.

Dal 1999 è stato infatti codificato un protocollo di gestione delle gravide HIV positive che prevede controlli clinici ostetrici e infettivologici a cadenza mensile, istituzione di terapia antiretrovirale secondo gli "scenari" descritti nelle linee guida internazionali, espletamento del parto mediante taglio cesareo elettivo a 38 settimane di gestazione, astensione dall'allattamento materno e terapia antiretrovirale neonatale.



**Anche in assenza di una terapia antiretrovirale condotta durante la gestazione, l'istituzione della profilassi materna durante il travaglio e il parto e la profilassi neonatale possono sostanzialmente ridurre il tasso di trasmissione verticale fino al 10%**

Dal 2004 inoltre, in concomitanza con la partecipazione allo studio di *coorte* TARGET (Terapia AntiRetrovirale in Gravidanza: Efficacia e Tossicità), è stato istituito un ambulatorio ecografico dedicato alle gravide HIV positive, per le ecografie ostetriche di *screening* e lo studio Dopplervelocimetrico materno-fetale.

Le **tabelle 1 e 2** riassumono il tasso di trasmissione verticale e le principali caratteristiche delle gravidanze terminate con la nascita di un neonato vivo e vitale, osservate nei differenti periodi di attività dell'ambulatorio.

Un approccio multidisciplinare alla gestione della gravida HIV sieropositiva, con la collaborazione di Ginecologi, Infettivologi, Ostetriche e Assistenti Sanitarie, ha consentito di mettere in atto una strategia ottimale di prevenzione della trasmissione verticale e di identificazione e trattamento delle complicanze ostetriche e postpartum delle gravidanze di donne HIV positive.

Una condizione che è risultata essenziale per l'attuazione della prevenzione della trasmissione dell'infezione è stata ovviamente la conoscenza dello stato di HIV sieropositività materno.

Diversi studi indicano d'altra parte che il 40-85% dei bambini infetti da HIV nascono da donne la cui infezione non era nota ai curanti prima del parto. I protocolli di *screening* per HIV variano da uno *screening* esclusivamente durante la gravidanza, a uno *screening* in gravidanza associato a quello *ante partum*, con o senza l'approccio *opt out* (la donna viene testata a meno che non rifiuti espressamente di essere sottoposta al test). Può d'altra parte accadere che una paziente giunga al momento del travaglio senza aver ricevuto un *antenatal care*, o che la documentazione della gravidanza non sia disponibile, e pertanto lo stato sierologico per l'infezione da HIV non sia noto.

La Sala Parto degli Spedali Civili è caratterizzata da un alto *turnover* di operatori e da un'elevata affluenza di utenti, con una popolazione di pazienti gravide estremamente eterogenea in relazione al tipo di assistenza prenatale e di *screening* infettivologico ricevuti. Circa il 20% della popolazione afferente è rappresentata da pazienti gravide extracomunitarie, spesso di recente immigrazione, provenienti da aree endemiche per l'infezione da HIV e senza un adeguato *prenatal care*.

Per questo motivo abbiamo progettato uno studio pilota osservazionale orientato alla valutazione dell'applicabilità e dell'accettabilità dello *screening* dell'infezione da HIV mediante test rapido, in donne in travaglio di parto, con stato sierologico per HIV non noto. Lo studio, approvato dal Comitato Etico della nostra Azienda, è iniziato nel dicembre 2007, e la previsione riguardo alla popolazione eleggibile per la somministrazione del test rapido è di circa il 5% delle gravide afferenti alla Sala Parto (circa 200 pazienti/anno).

Tradizionalmente, il test ELISA ha rappresentato la strategia di *screening* per le donne gravide in travaglio, con un Western Blot di conferma in caso di test ELISA positivo. I problemi correlati all'uso del test ELISA consistono in un alto tasso di falsi positivi e nel ritardo della risposta, poiché il test viene eseguito in laboratorio.

Come dimostrato nei trial promossi dal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), i test rapidi per HIV sono caratterizzati dalla loro semplicità d'uso, poiché non prevedono l'invio di materiale biologico in laboratorio e sono eseguibili in reparto o all'accettazione della paziente.

**Figura 1 Sintesi del protocollo di studio****Criteria di ammissione allo studio:**

Gravide a > 24 w che presentino una o più delle seguenti condizioni:

- periodo prodromico
- periodo dilatante del travaglio (contrazioni uterine intense e regolari, dilatazione cervicale > 3-4 cm)
- PROM o pPROM

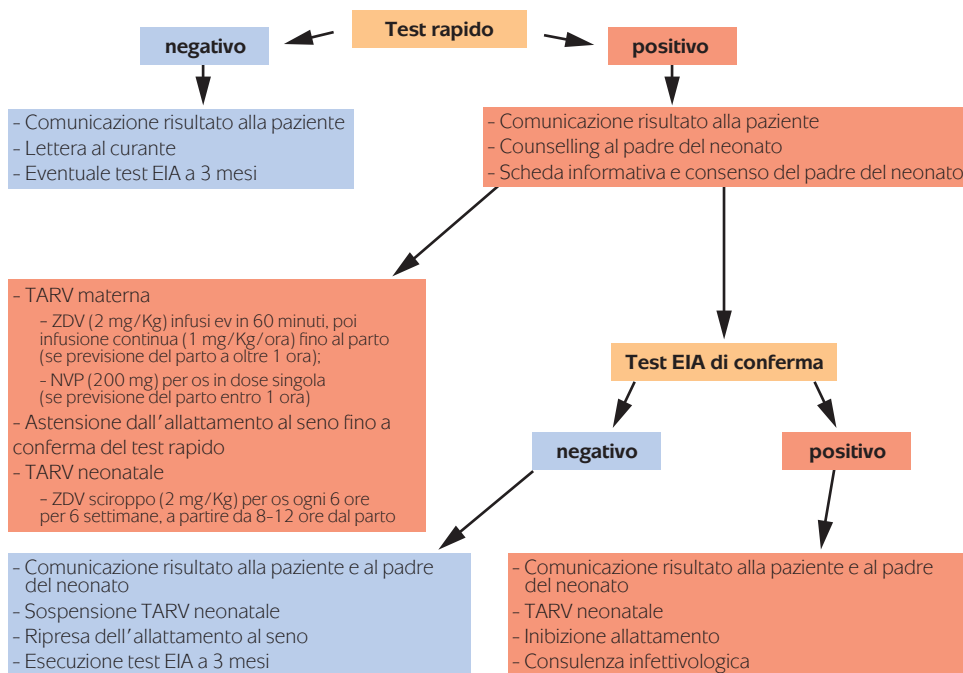
e

- risultato di un test per HIV non disponibile

oppure

- risultato negativo di un test eseguito precocemente in gravidanza, con rischio di esposizione persistente a HIV

- Counselling
- Scheda informativa e consenso alla paziente
- Compilazione scheda raccolta dati



Legenda: **PROM** = rottura prematura delle membrane; **pPROM** = rottura pretermine prematura delle membrane; **TARV** = terapia antiretrovirale; **test EIA** = test immunoenzimatico

Lo studio per valutare l'applicabilità dello screening mediante test rapido è stato motivato dall'elevata affluenza di donne gravide extracomunitarie senza adeguato prenatal care

I risultati del MIRIAD (*Mother-Infant Rapid Intervention At Delivery*) hanno ampiamente dimostrato l'accettabilità, la fattibilità e l'accuratezza dello screening con test rapido. Anche in assenza di una terapia antiretrovirale condotta durante la gravidanza, l'istituzione della profilassi materna durante il travaglio e il parto e la profilassi neonatale possono sostanzialmente ridurre il tasso di trasmissione verticale fino al 10%. Studi randomizzati hanno inoltre dimostrato che la modalità di parto mediante taglio cesareo elettivo in gravide HIV positive che non abbiano assunto terapia antiretrovirale in gravidanza riduce di per sé il rischio di trasmissione neonatale fino al 4%.

**La diagnosi preliminare di HIV sieropositività nelle gravide infette consentirà di istituire le procedure standard di profilassi materna e neonatale, al fine di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione**

D'altra parte il beneficio del taglio cesareo in termini di riduzione della trasmissione materno fetale di HIV è correlato al rischio di base di trasmissione, e non vi sono evidenze che tale vantaggio sia presente se il travaglio è già avviato.

Le donne gravide che giungano al travaglio di parto senza aver ricevuto durante la gravidanza le cure prenatali e a cui non sia stato offerto un *counseling* e un test per HIV, rappresentano una popolazione ad alto rischio di trasmissione perinatale dell'infezione. In queste donne, lo *screening* mediante test rapido consente pertanto di prevenire le profonde conseguenze mediche, sociali ed economiche della trasmissione materno fetale di HIV.

Lo scopo del nostro studio è la valutazione della fattibilità dell'implementazione di una strategia di *screening* per HIV mediante l'utilizzo del test rapido.

Nel corso dello studio verranno valutati i seguenti indicatori:

- popolazione elegibile alla somministrazione del test (n° pazienti con stato sierologico per HIV non noto/n° pazienti afferenti alla Sala Parto in travaglio)
- accettabilità del test da parte del Personale Medico di Accettazione/Sala parti (n° test proposti/pazienti elegibili)
- motivo della non somministrazione del test
- accettabilità del test da parte delle pazienti (n° test eseguiti/n° test proposti)
- motivo di rifiuto del test.

La **figura 1** illustra le caratteristiche del protocollo di studio.

Il test rapido utilizzato è un dosaggio immunologico in vitro, a lettura visiva, per la rilevazione qualitativa degli anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 in campioni di siero, plasma o sangue intero umani (Abbott Determine™ HIV-1/2). I dati relativi alle caratteristiche del test rivelano un'elevata accuratezza diagnostica (sensibilità del 100% e specificità del 98-100% - 99,52% nella popolazione di donne gravide-).

La diagnosi preliminare di HIV sieropositività nelle gravide infette consentirà di istituire le procedure standard di profilassi materna e neonatale, al fine di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione.

Un aspetto fondamentale dello studio ha riguardato il processo di *training* e di formazione culturale degli operatori sanitari, avvenuto attraverso una serie di incontri formativi e di aggiornamento sull'epidemiologia locale e nazionale di HIV e AIDS, sulle Linee Guida per lo *screening* in travaglio, sui fattori che influenzano la trasmissione di HIV e sulle strategie per ridurre tale trasmissione, sulle caratteristiche dei test rapidi e sul contenuto di schede informative, moduli di consenso informato e lettere ai Curanti creati *ad hoc* per il progetto. Oltre a lezioni formali, sono state create occasioni di discussione di casi clinici a piccoli gruppi e sessioni di *role-playing*, al fine di simulare situazioni analoghe a quelle della pratica clinica e di esercitarsi nel *counseling*, nella modalità di somministrazione, di esecuzione e di lettura del test rapido.

In attesa dei risultati clinici del nostro studio, che saranno disponibili verosimilmente entro la prima metà del prossimo anno, un importante risultato che già è stato ottenuto riguarda il processo di *training* e di formazione culturale degli operatori sanitari coinvolti nel progetto, che è stato preliminare ed essenziale per l'avvio dello *screening*: questo percorso di formazione ha contribuito a sensibilizzare gli operatori sanitari relativamente alla tematica della prevenzione e della trasmissione dell'infezione da HIV, a migliorare le capacità di *counseling* alla paziente, di gestione delle informazioni e dell'ottenimento del consenso informato.

## Parto cesareo e HIV

Angelica Lupo

Dipartimento di Scienze  
Cliniche "L. Sacco"; Sezione  
di Malattie Infettive e  
Immunopatologia, Università  
degli Studi di Milano

Prima di analizzare i diversi argomenti a favore e contro il ricorso al taglio cesareo nelle donne HIV positive occorre fare alcune considerazioni.

- Alla fine del 2007 l'OMS stimava in 33.2 milioni il numero di persone sieropositive viventi.
- Poco meno della metà, sono donne in età fertile; in alcuni paesi africani le donne sono più del 60%; negli USA sono poco meno del 30%.
- Molte delle donne sieropositive non sanno di esserlo, quindi non adottano misure preventive per la trasmissione dell'infezione in caso di gravidanza.
- L'infezione da HIV nei bambini è gravata da mortalità elevatissima entro il secondo anno di vita.
- L'OMS e l'UNICEF, nei paesi industrializzati e in quelli in via di sviluppo, hanno messo a punto strategie diversificate per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da madre a figlio.

### Nei Paesi industrializzati

Possono presentarsi diversi scenari:

- donna HIV positiva nota, non in terapia antiretrovirale: intraprende il trattamento al termine del primo trimestre di gravidanza se il suo stato immuno-virologico lo consente, altrimenti viene posta subito in terapia
- donna HIV positiva nota, già in terapia antiretrovirale: continua la terapia in atto evitando i farmaci potenzialmente teratogeni
- donna non HIV positiva nota che viene a conoscenza della sieropositività in gravidanza: inizia la terapia al termine del primo trimestre se non l'ha ancora superato, altrimenti appena possibile.

**N.B:** La terapia antiretrovirale va iniziata al più tardi entro la ventottesima settimana di gravidanza allo scopo di sopprimere la carica virale entro il terzo trimestre e soprattutto al momento del parto.

Le Linee Guida internazionali indicavano, fino alla penultima edizione, di ricorrere assolutamente a taglio cesareo programmato intorno alla trentottesima settimana di gestazione. Nell'edizione del novembre 2007 tale indicazione è stata posta in discussione. Poiché il rischio di trasmissione perinatale di HIV è minimo con bassa replicazione virale, il ricorso al taglio cesareo potrebbe essere addirittura controindicato. L'argomento è tuttora oggetto di controversie.

Gli argomenti **a favore** del taglio cesareo sono:

- le donne HIV positive hanno maggiore incidenza di parti prematuri con conseguente maggiore possibilità di complicanze; la programmazione del cesareo riduce al minimo le conseguenze del parto prematuro

**Recenti evidenze, indicano che, in condizioni specifiche, è possibile ricorrere al parto naturale**

**Fra gli argomenti contrari al parto chirurgico, l'osservazione che il rischio di trasmissione di HIV è estremamente basso se la carica virale è inferiore alle 1000 copie/ml**

- la programmazione consente di attuare le misure igieniche e di profilassi idonee, sia per le partorienti che per il personale sanitario
- un travaglio prolungato espone a maggior rischio di trasmissione dell'infezione da HIV
- in caso di parto cesareo in urgenza, la procedura è gravata da maggiori rischi rispetto al parto naturale o al cesareo programmato
- il parto cesareo eseguito dopo la rottura delle membrane comporta un rischio aumentato di trasmissione dell'HIV, che può arrivare al doppio rispetto al parto naturale se il travaglio dura più di quattro ore.

Gli argomenti **contro** il taglio cesareo sono:

- il rischio di trasmissione di HIV quando la carica virale è inferiore a 1000 copie/ml è estremamente basso e quindi ricorrere ad una procedura chirurgica potrebbe essere inutile
- nelle donne HIV positive sottoposte a cesareo si osserva una maggiore incidenza di complicanze infettive post-chirurgiche rispetto alla popolazione generale
- nei bambini nati da parto cesareo programmato intorno alla trentottesima settimana vi è maggiore incidenza di prematurità respiratoria.

Sembrerebbe quindi ragionevole individualizzare le modalità del parto a seconda delle situazioni che si verificano, tenendo presente che nelle donne HIV positive con HIV-RNA < 1000 copie/ml la trasmissione dell'infezione al figlio ha incidenze sovrapponibili quale che sia la modalità del parto.

Alcuni studi infine hanno evidenziato che l'incidenza di complicanze minori del parto cesareo (febbre, anemizzazione di grado lieve e polmoniti) è inversamente proporzionale alla conta dei CD4, che è però la condizione legata alla più elevata probabilità di trasmissione dell'infezione e quindi per sé un'indicazione al parto chirurgico.

### Paesi in via di sviluppo

Nei Paesi in Via di Sviluppo (PVS) rispetto ai Paesi industrializzati il ricorso al parto con taglio cesareo, quale che sia l'indicazione, è molto più complesso.

Le ragioni di ciò sono da attribuire a motivi economici, socio-culturali, religiosi e alla paura delle complicanze degli interventi chirurgici.

Occorre tenere presente che nei PVS non esiste un'assistenza sanitaria pubblica e tutte le spese mediche sono a carico del paziente; ciò rende ragione in parte della riluttanza delle partorienti a sottoporsi a procedure chirurgiche particolarmente onerose.

Inoltre, mentre nei Paesi industrializzati sono garantiti gli standard di sicurezza, non altrettanto si può dire per i PVS. In particolare esistono difficoltà notevoli nell'organizzazione delle banche del sangue (problemi di raccolta, analisi e conservazione degli emoderivati) e nel garantire adeguate risorse per la profilassi antibiotica periparto.

Le poche informazioni disponibili evidenziano infatti la possibilità di insorgenza delle seguenti complicanze, nettamente più frequenti in caso di parto con taglio cesareo:

- anemie gravi da emorragia acuta con necessità di trasfusione
- febbre puerperale
- infezione della ferita chirurgica
- emorragia post-partum secondaria
- sepsi genitale
- evacuazione di ematoma.

- anemia severa post-partum non su base emorragica
- complicanze chirurgiche involontarie: perforazione della vescica, dell'intestino o degli ureteri, eccessiva estensione dell'incisione chirurgica
- prolungamento dell'ospedalizzazione (6-7 giorni in caso di cesareo, 2-3 giorni in caso di parto naturale)
- necessità di un nuovo ricovero per complicanze post-partum
- morte materna.

Per i PVS l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha istituito nel 1998 un apposito comitato per la prevenzione della trasmissione madre-figlio di HIV; nel 2001 tale comitato è stato riorganizzato in maniera tale da comprendere tra i suoi compiti istituzionali non solo la prevenzione della trasmissione di HIV da madre a figlio, ma anche l'assistenza alle donne in gravidanza ed eventualmente ai bambini con infezione da HIV. In alcune regioni dell'Africa sub-sahariana il totale delle donne e dei bambini al di sotto dei 15 anni di età con infezione da HIV costituisce più del 60% del totale degli infetti. Nei PVS con alta prevalenza di infezione da HIV, l'AIDS è diventata la prima causa di malattia e morte tra le donne in età fertile. I bambini nati da queste donne si infettano durante la gravidanza, il parto e l'allattamento. Prendendo in considerazione tutte queste modalità si calcola che ogni giorno ci siano 1400 nuovi casi di infezione da HIV nei soggetti di età inferiore ai 15 anni; di fatto i bambini al di sotto di quell'età rappresentano più del 10% di tutte le nuove infezioni.

Mentre nei Paesi industrializzati l'osservanza delle direttive sanitarie riguardo alle modalità del parto per le donne HIV positive ha permesso di ridurre al minimo il numero di nuove infezioni nei neonati, che di fatto risultano portatori dell'infezione da HIV in meno del 2% dei casi, non altrettanto si può dire per i PVS, dove la realizzazione dei programmi indicati non può prescindere da adeguati finanziamenti.

Nel 2005 solo l'11% delle donne con infezione da HIV aveva accesso al test, al *counseling* e alla profilassi antiretrovirale in gravidanza. Nel 2006 solo otto nazioni dichiaravano di aver raggiunto una copertura con la profilassi antiretrovirale in donne HIV positive gravide pari al 40%.

Di fatto comunque l'intervento in queste realtà deve partire molto più a monte per cercare di modificare alcuni ambiti del contesto sociale, coinvolgendo la famiglia e i *partner*. L'obiettivo è quello di garantire l'accesso ai programmi di prevenzione, terapia e assistenza a tutti entro il 2010. Parte fondamentale di questi programmi sono: la prevenzione delle gravidanze indesiderate, la terapia delle malattie a trasmissione sessuale, il *counseling* per le donne HIV positive in gravidanza e, non da ultimo, la disponibilità di latte artificiale e quindi anche di acqua potabile per evitare l'allattamento al seno dei nati da madri sieropositive. Ciò di fatto non è al momento realizzabile per l'effettiva mancanza di adeguati impianti di potabilizzazione dell'acqua. L'indicazione dell'OMS in questi contesti è di effettuare allattamento esclusivo al seno fino al IV-VI mese e di passare poi a svezzamento completo utilizzando cibi sottoposti a cotture adeguate.

In conclusione, quando si considerano gli aspetti positivi e negativi riguardanti il ricorso al parto con taglio cesareo nelle donne HIV positive, è doveroso tenere presente che la scelta andrebbe fatta tenendo conto delle diverse realtà ambientali e che ciò che è vero e valido per Paesi con ampia disponibilità di risorse può non esserlo per Paesi a risorse limitate.

**Nei paesi in via di sviluppo, il ricorso al parto cesareo risulta fortemente limitato per cui gli interventi in queste realtà devono essere molteplici e differenziati per poter ridurre il rischio di trasmissione di HIV**

Valeria Savasi  
Bina Parrilla  
Enrico Ferrazzi  
*Clinica Ostetrica e  
Ginecologica, Dipartimento  
Scienze Cliniche, Ospedale  
L. Sacco, Università degli  
Studi di Milano*

**Come per tutte le coppie in cui un partner è affetto da una patologia cronica, anche nelle persone HIV positive il desiderio e la possibilità di una gravidanza è eticamente legittimo**

## Fecondazione assistita nelle pazienti HIV positive

In pazienti HIV positivi in HAART, complianti ai protocolli terapeutici, senza resistenze, con uno stile di vita non a rischio, l'infezione da HIV può essere considerata una condizione severa, ma cronica. In queste pazienti un'adeguata terapia nel corso della gravidanza, la scelta di una modalità di parto per via cesarea, la profilassi del neonato con antiretrovirali, l'astensione dall'allattamento al seno riducono il rischio di trasmissione materno fetale ad un'ordine di grandezza intorno al 10 per mille.

In queste pazienti, di fronte a condizioni di rischio o di infertilità, il consiglio di valutare l'opportunità di una adozione non è purtroppo perseguibile.

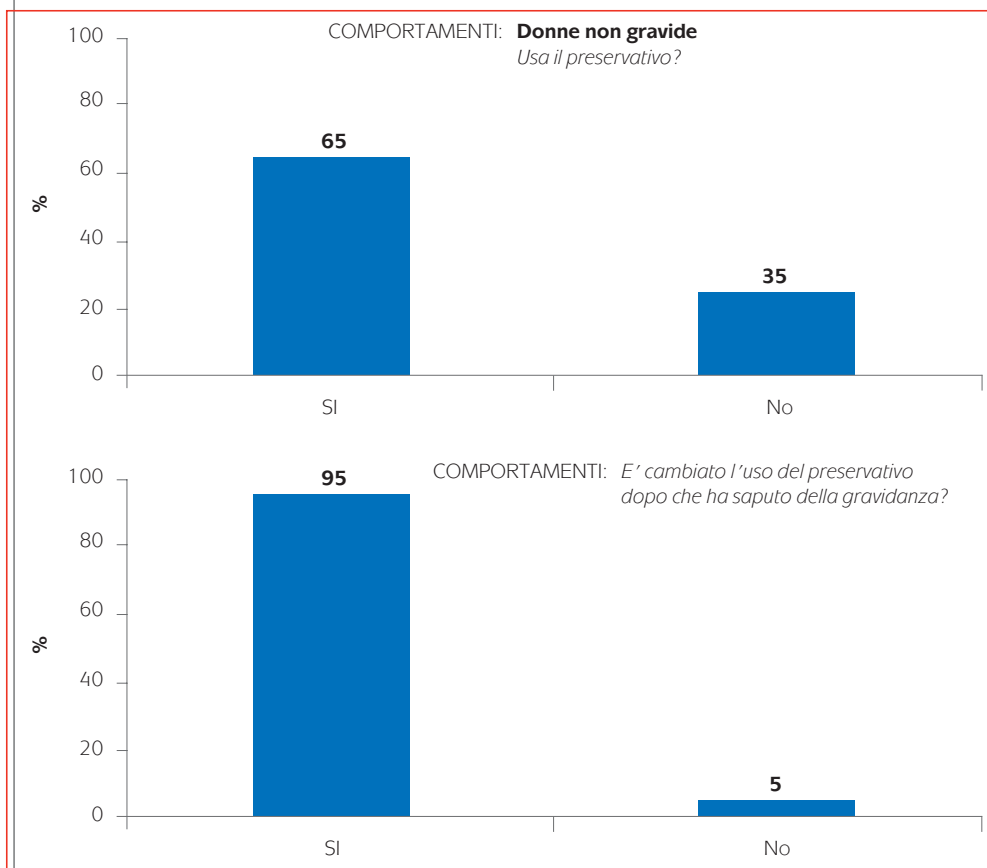
Il desiderio e la possibilità di avere dei figli è l'essenza fondamentale nella vita di qualunque individuo. Noi crediamo che ogni società debba proteggere questo diritto, controllando e proteggendo anche i diritti del nascituro e quindi attuando un controllo severo su tutti i fattori che possano aumentare il rischio di trasmissione materno fetale del virus. Come per tutte le coppie in cui un partner è affetto da una patologia cronica quindi, il desiderio e la possibilità di una gravidanza è eticamente legittimo.

Possono essere considerate a questo proposito per analogia i comportamenti medici e sociali relativi ad altre patologie come il diabete insulino dipendente, il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide, ecc. Uno Studio in pubblicazione condotto dal nostro gruppo ha analizzato i comportamenti e i desideri di 100 donne HIV-1 positive tramite un questionario anonimo.

- Il 75% delle donne analizzate aveva contratto l'infezione per via sessuale, dimostrando anche in questo caso, in accordo con le casistiche nazionali e internazionali come il fattore di rischio principale nelle donne siano i rapporti sessuali.
- L'80% delle donne dichiarava di desiderare una gravidanza, ma solo il 45% programmava questo evento con l'aiuto dei clinici, dimostrando come nella maggior parte dei casi non esista la richiesta di aiuto agli esperti. Questa realtà è certamente da cambiare, perché poter programmare una gravidanza significa prepararsi nelle migliori condizioni, con i farmaci più adeguati e controllare nel migliore dei modi eventuali fattori di rischio. Lo studio evidenzia un altro aspetto molto interessante: le donne HIV-positive, dopo la gravidanza, sono estremamente più sensibili all'utilizzo del preservativo per proteggere il partner sano, dimostrando come la nascita di un figlio cambi gli atteggiamenti nei confronti della vita e del proprio compagno (figura 1).
- La maggior parte delle donne è inserita in una relazione stabile.
- Il 39% delle infezioni eterosessuali deriva dal loro stesso partner.
- Il 55% delle donne concepisce in meno di sei mesi, ma la maggior parte dopo 18 mesi non è riuscita ad avere un figlio.

Il goal è controllare l'evento e aiutare le donne a realizzare il desiderio di maternità nelle condizioni più appropriate.



**Figura 1** Comportamento delle donne HIV positive prima e dopo la gravidanza

**Le donne HIV positive, dopo la gravidanza, sono estremamente più sensibili all'utilizzo del preservativo per proteggere il partner sano, dimostrando come la nascita di un figlio cambi gli atteggiamenti nei confronti della vita e del proprio compagno**

Gli obiettivi delle procedure di riproduzione assistita sono:

- la valutazione del profilo medico-infettivologico, psicologico e riproduttivo
- la protezione del partner non infetto
- la riduzione o la totale eliminazione del rischio di trasmettere il virus al neonato.

Le tipologie di coppie da valutare sono due: donna HIV positiva con partner negativo e coppie in cui entrambi i soggetti sono infetti con il virus dell'HIV. Cercheremo di analizzare entrambi le tipologie.

Tutte le coppie che richiedono riproduzione assistita devono essere indagate per eventuali fattori di sterilità che devono essere riconosciuti ed eliminati prima di poter procedere all'assistenza riproduttiva al fine di poter scegliere la tecnica più adeguata.

La domanda da porsi è: l'infezione da HIV altera la fertilità? Gli studi pubblicati non sono numerosi e molti provengono da paesi del terzo mondo dove la realtà delle donne sieropositive è completamente diversa. In ogni caso questi studi dimostrano una riduzione della fertilità rispetto a donne non infette (Gray 1998 & Ross 1999).

Altri studi svolti in paesi industrializzati dimostrano una riduzione delle nascite, con un aumento del numero di interruzioni di gravidanza dopo la diagnosi di sieropositività (Nguyen R 2006). Per quanto riguarda il ciclo ovarico e la produzione di gonadotropine,

**Tutte le coppie che richiedono riproduzione assistita devono essere indagate per eventuali fattori di sterilità prima di procedere all'assistenza riproduttiva al fine di poter scegliere la tecnica più adeguata**

non esiste un'alterazione legata all'infezione da HIV-1, ma la riduzione dei CD4, l'elevata replicazione virale e il progredire dell'immunodeficienza provocano cicli polimenorroidici. Nelle donne HIV-1 è inoltre dimostrata una prevalenza più alta, con un OR 2,8 e 2,9 rispettivamente, per l'ascenso tubo-ovarico e per le salpingiti, con quadri clinici più severi e ospedalizzazioni più lunghe rispetto alle donne non infette.

Per quanto riguarda i tassi di successi delle tecniche FIVET-ICSI, uno studio molto elegante (*Coll O 2008*) dimostra come si abbia una riduzione del *pregnancy rate* nelle donne HIV-1 positive rispetto alle negative, riduzione che scompare quando si eseguono delle ovodonazioni. Questo potrebbe dimostrare che l'infezione virale e la HAART non hanno un significato sull'impianto dell'embrione, ma che probabilmente esiste ovaio-resistenza con FSH e cicli normali. Infatti la stimolazione dell'ovaio per la produzione di multifollicoli, necessaria prima di un ciclo FIVET ICSI, richiede in genere una quantità maggiore di gonadotropine rispetto a donne di pari età sieronegative. Inoltre poiché l'ovocita e le cellule della granulosa non hanno recettori per il virus dell'HIV, si ipotizza una probabile disfunzione mitocondriale dell'ovocita dovuto alla HAART.

### Coppie sierodiscordanti con partner femminile HIV-1 positiva

Le coppie sierodiscordanti per HIV+ femminile devono rispondere a precisi criteri per accedere al servizio di riproduzione assistita:

- la conferma della negatività per HIV del partner maschile
- l'autocertificazione di rapporti protetti con il partner da almeno sei mesi
- nessun abuso di alcool e/o droghe, né l'assunzione di terapia sostitutiva con metadone
- se la paziente assume già una terapia antiretrovirale: valutare la possibilità di variazioni terapeutiche compatibili con lo stato gravidico
- se la paziente non è in terapia antiretrovirale deve essere informata sulla necessità di iniziare una HAART
- età inferiore a 41 anni e/o FSH < 12 al momento della presentazione presso il servizio di procreazione assistita.

È sempre opportuno un giudizio clinico infettivologico condiviso, relativo alla possibilità di affrontare una gravidanza da parte della paziente. Infatti la valutazione della paziente HIV-1 positiva desiderosa di prole è multidisciplinare e dovrebbe comprendere sia la figura dell'infettivologo, che quella dello psicologo dove possibile.

La paziente con coinfezione HIV/HCV viene inclusa nei protocolli diagnostico-terapeutici ma dovrebbe essere oggetto di studi clinici specifici. Infatti la coinfezione con il virus dell'HCV apre altre problematiche, tra le quali un maggior rischio di trasmissione verticale del virus HCV, che nelle donne solo HCV positive varia a seconda delle casistiche tra il 3% e il 5%. Le donne HIV+ che desiderano affrontare una gravidanza dovrebbero avere una situazione stabile e cioè: se *naïve* alla terapia antiretrovirale dovrebbero avere CD4 > 300 cell/mm<sup>3</sup> senza particolari restrizioni per la viremia plasmatica, mentre le donne in terapia antiretrovirale dovrebbero avere CD4 > 300 cell/mm<sup>3</sup> e preferibilmente una carica HIV-RNA plasmatica minore di 50 copie/ml.

Le coppie discordanti per HIV+ femminile idonee ad affrontare il percorso di riproduzione assistita verranno sottoposte ad esami della fertilità che prevedono per la donna: lo studio dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, la valutazione della funzionalità tiroidea, lo studio della pervietà tubarica con sonoisterografia.

Per il partner HIV negativo: valutazione della fertilità con spermioγραμμα.

Identificate le condizioni di fertilità, o infertilità è necessario orientare la coppia alle tecniche di aiuto riproduttivo più adeguate.

### Coppia fertile

**Autoinseminazione durante fase ovulatoria per sei mesi.** Le pratiche di autoinseminazione durante la fase ovulatoria della donna possono, in taluni casi, essere di aiuto alle coppie in cui il partner maschile sia sano e con un buon indice di fertilità e il partner femminile sieropositivo; la percentuale di successo per queste tecniche è più bassa rispetto all'inseminazione intrauterina, ma può essere considerata una buona scelta almeno per i primi sei mesi di tentativi.

### Coppia subfertile

**Inseminazione intrauterina dopo controllo dell'ovulazione.** Tale tecnica può essere applicata su un ciclo spontaneo con successo dell'8% o su ciclo indotto con un successo del 18% e consiste nella introduzione, all'interno della cavità uterina del seme opportunamente trattato, servendosi di un catetere. Trattandosi di una metodica non invasiva ben si presta ad essere utilizzata in un contesto in cui sia presente il problema dell'infezione ha HIV.

### Coppia infertile

**Superovulazione controllata, prelievo ovocitario e iniezione intracitoplasmatica di uno spermatozoo in vitro (ICSI).** Le tecniche di fertilizzazione in vitro (FIVET) vengono applicate quando vi sia un ostacolo alla realizzazione di una gravidanza per fattore maschile, femminile o entrambi. La oligospermia maschile da sola o associata ad una compromissione tubarica richiede il ricorso a tecniche più invasive, la Inseminazione IntraCitoplasmatica (ICSI).

Sia che l'incontro tra gameti avvenga in piastra come nella FIVET o si faccia ricorso a ICSI, cioè a microiniezione dello spermatozoo all'interno dell'ovulo, si rende necessario il ricorso a manipolazione invasive relative al prelievo ovocitario.

Dal momento che il numero di pazienti con HIV sottoposto a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) non è molto elevato, non abbiamo dati sufficienti per una corretta valutazione relativa all'impatto, sul prodotto del concepimento, di tecniche invasive applicate alla madre. Il momento del prelievo del follicolo dall'ovaio sembra suscitare timori per la possibile contaminazione con virus, e non è da escludere che possa verificarsi l'effetto di trascinamento del virus al momento del *pick up*. Esiste un potenziale rischio di trasmissione all'embrione, al momento del prelievo dal follicolo e al transfer. I dati che ci provengono da realtà in cui queste tecniche sono applicate abitualmente e regolamentate da una legislazione adeguata, non sembrano indicare la presenza di recettori specifici che condizionano la possibilità di infettare l'ovocita. In un piccolo gruppo di pazienti sottoposte a tecniche di PMA, la presenza di particelle virali nel liquor follicolare, non condizionava l'infezione dell'ovocita (Bertrand E 2004). L'ovocita infatti non sembra possedere recettori specifici per il virus dell'HIV

**Non si conosce l'impatto sul prodotto del concepimento delle tecniche di procreazione assistita nelle pazienti HIV positive**

**Nelle coppie concordanti, bisogna anche considerare la possibile trasmissione di virus con strain e resistenze diverse**

nè recettori alternativi. Gli ovociti di donna sana non vengono infettati e non esiste evidenza di materiale genomico virale associata all'ovocita come dimostrato mediante PCR. Ciò escluderebbe la possibilità che i gameti femminili possano ospitare il virus dell'HIV ma non la contaminazione di essi quando vengano applicate tecniche invasive di FIVET/ICSI.

Nel percorso procreativo di una donna sieropositiva un ulteriore limite può essere dato dalla compromissione della funzione epatica determinata da più fattori: la potenziale epatotossicità della terapia antiretrovirale a cui si aggiunge, in una percentuale variabile, una coinfezione HBV e/o HCV. Anche una gravidanza plurima può causare un sovraccarico del metabolismo epatico determinato dall'eccedenza di estrogeni, condizione che può innescare una temibile *HELLP syndrome*. Una certa considerazione merita anche la valutazione dell'età dei partner che si affacciano alla genitorialità, in particolare quella dell'aspirante madre. In questi soggetti sono infatti frequenti eventi avversi che talora segnano la loro storia clinica relativamente all'infezione da HIV, cui si associano tempi, talora non brevi, di realizzazione di una gravidanza a seguito di applicazione di tecniche di PMA.

Le considerazioni fin qui fatte ci suggeriscono un atteggiamento favorevole circa la possibilità di sottoporre una donna con infezione da HIV a tecniche di PMA. Se da un versante medico bisognerà essere molto prudenti, il versante etico ci induce a non negare il diritto della genitorialità a nessuno anche se affetto da HIV.

Certamente il nostro operato dovrà essere supportato da osservazioni cliniche complesse ed articolate, atte a consentire un percorso assistenziale il più possibile sicuro come siamo già in grado di assicurare quando una gravidanza è già spontaneamente iniziata.

### Coppie concordanti

Nelle coppie concordanti per infezione da HIV bisogna considerare la possibile trasmissione di virus con *strain* e resistenze diverse. Per tali motivi i rapporti liberi in queste coppie non devono essere incentivati. Bisogna anche sottolineare che la comunità scientifica non ha ancora trovato un accordo sulla legittimazione della riproduzione in coppie dove entrambi i genitori siano portatori di una patologia cronica. Non esiste un accordo etico.

Il partner maschio delle coppie concordanti per HIV+ con caratteristiche adeguate può essere sottoposto a *Sperm washing* con valutazione della concentrazione di HIV con Real Time PCR su pellet finale. Potrà essere applicato un monitoraggio dell'ovulazione nella donna ed, eventualmente, una fecondazione intrauterina.

Centri di Riproduzione Assistita che si occupano di donne HIV-1 positive in Italia:

- **Clinica Ostetrica e Ginecologica DSC L Sacco Università di Milano**  
Tel 0239042698 riproduzione.assistita@hsacco.it
- **Il Clinica Ostetrica e Ginecologica Policlinico di Bari**  
Tel 0805592248

## Lo studio Target

Lo studio **Target** è stato intrapreso nel 2004 e coinvolge 16 centri infettivologici e ostetrico-ginecologici. Gli scopi di tale studio risiedono essenzialmente nella necessità di affrontare una serie di quesiti in merito alla trasmissione materno-fetale. Infatti, l'efficacia dei regimi antiretrovirali nella riduzione della trasmissione verticale di HIV è stata dimostrata in numerosi trial clinici e coorti osservazionali, ma la scelta delle combinazioni da utilizzare in gravidanza deve considerare alcune problematiche, quali la potenziale tossicità nella donna, la farmacocinetica in gravidanza, il potenziale rischio di comparsa di mutazioni conferenti resistenza e il loro possibile impatto sulle successive scelte terapeutiche, le possibili complicanze ostetriche, l'efficacia nella prevenzione della trasmissione di HIV e i potenziali effetti dell'esposizione ai farmaci per il feto e il neonato.

È stato quindi creato un *network* di infettivologi che lavora in stretta collaborazione con gli ostetrici dei rispettivi centri ed è stata creata una scheda di raccolta dati e soprattutto una banca di raccolta di materiale biologico, plasma, cellule, liquido amniotico, sangue cordonale. Ci si è posti diversi obiettivi nello studio e sostanzialmente sono stati creati diversi sottostudi. Il sottostudio sulle resistenze, coordinato dalla **prof.ssa Balotta**, è volto a identificare mutazioni conferenti resistenza ai farmaci nelle donne con viremia per HIV detettabile, nonché a identificare la reale dimensione della circolazione di sottotipi non-B nelle gravide italiane.

Lo studio di farmacocinetica, coordinato dal **prof. Bonora**, è volto essenzialmente a valutare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci antiretrovirali, nel corso della gravidanza e dopo il parto, per stabilire la ratio delle concentrazioni paziente non gravida/II trimestre e paziente non gravida/parto, nonché per valutare l'entità del passaggio transplacentare dei diversi antiretrovirali.

Lo studio sulla tossicità mitocondriale, coordinato dal **prof. Cossarizza**, è volto a studiare la correlazione tra il polimorfismo del gene MDR-1 e l'efficacia e tossicità del trattamento, tramite integrazione dei dati genetici con le concentrazioni plasmatiche degli antiretrovirali e con i dati relativi a comparsa di resistenze, efficacia e tossicità del trattamento e trasmissione dell'infezione. Lo studio immunologico, coordinato dal **prof. Clerici**, è volto ad analizzare prospetticamente i *marker* di attivazione linfocitaria nei PBMC durante la gestazione correlandoli con i diversi regimi antiretrovirali e l'*outcome* di gravidanza.

I campi di studio sopra descritti rappresentano il cuore dello studio laddove la condizione gravidica, la placenta e il feto sono una condizione di "laboratorio" del tutto specifica in cui rivalutare i profili dei farmaci altrimenti impiegati nell'adulto. Assieme a questo, la associazione tra i progetti di studio biologico sopra descritti e le complicanze ostetriche o, più in generale, il decorso della gestazione consentono di focalizzare in un solo disegno di studio problemi di efficacia e di effetti collaterali altrimenti non indagabili. Ad esempio lo studio delle membrane amnio-choriali, in presenza di una forte immunomodulazione da terapia combinata, è una condizione unica per comprendere il delicato equilibrio di apoptosi e rigenerazione in un tessuto in rapi-

Antonella d'Arminio  
Monforte

*Clinica di Malattie Infettive e Tropicali,  
Azienda Ospedaliera-Polo  
Universitario San Paolo, Milano*

Enrico Ferrazzi

*Clinica Ostetrica Ginecologica,  
Azienda Ospedaliera-Polo  
Universitario L. Sacco, Milano*

### Nello studio

**Target, condotto per rispondere a una serie di quesiti sulla trasmissione materno-fetale, sono state arruolate finora circa 300 pazienti, con dati completi per 246 donne**

**Il progetto di sorveglianza nazionale, coordinato dall'ISS, è aperto a ostetrici, infettivologi e pediatri presenti su tutto il territorio nazionale**

Marco Florida  
Dipartimento del Farmaco  
Istituto Superiore di Sanità

dissima crescita. Sono state finora arruolate 290 pazienti; sono disponibili i dati completi di 246 donne con una banca biologica di qualche migliaio di campioni ottenuti da diversi tessuti materni, placentari e fetali; nel 37% erano donne di provenienza africana, sudamericana o asiatica; due donne sono decedute (per PCP e epatocarcinoma). In 9 casi vi è stato aborto spontaneo, si sono verificati due casi di trasmissione verticale di HIV, entrambi da donne plurifallite con carica virale sempre elevata durante la gravidanza.

## La Sorveglianza Nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza

Nonostante i vantaggi del trattamento antiretrovirale in gravidanza nella prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV siano indubbi, rimangono tuttavia relativamente al suo uso diversi elementi di cautela e di preoccupazione. Le informazioni disponibili, soprattutto per quanto riguarda il ruolo degli antiretrovirali più recenti e il potenziale spazio di utilizzo di farmaci singoli, di regimi particolari, o anche di intere classi di farmaci, sono in continua evoluzione. Esistono inoltre in ambito di epidemiologia e di assistenza fenomeni e tematiche che necessitano di una ulteriore definizione, come la pianificazione della gravidanza, la tempestività nella diagnosi di infezione, la definizione di frequenza e determinanti di abortività, difetti congeniti ed esiti ostetrici, e la prevenzione delle IVG collegate allo svolgimento di regimi controindicati al concepimento.

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

Per fornire un contributo di informazione a questo scenario complesso, è stato allestito dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) alla fine del 2001 uno specifico progetto di sorveglianza nazionale sull'uso degli antiretrovirali in gravidanza. Il Progetto, che è costantemente aperto a ostetrici, infettivologi e pediatri su tutto il territorio nazionale (per informazioni: [flordia@iss.it](mailto:flordia@iss.it)), è coordinato dall'ISS, e si avvale di tre differenti reti per la raccolta dei dati: una rete nazionale di ostetrici facente capo al Gruppo di Studio Nazionale SIGO 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), ed un gruppo di centri infettivologici direttamente coordinati dall'ISS.

Dal punto di vista metodologico lo studio è impostato come uno studio osservazionale

**Tabella 1** Caratteristiche generali della popolazione studiata (dicembre 2007)

	N	%	
<b>Nazionalità (n: 1253)</b>			
Italiana	852	65.8	
Estera	401	34.2	
<b>Via di trasmissione (n: 1210)</b>			
Sessuale	849	70.2	
Associata ad uso di sostanze e.v.	204	16.9	
Ignota	130	10.7	
Trasfusioni/altro	27	2.2	
<b>Stadio clinico HIV (al concepimento, n: 1205)</b>			
Asintomatico	1026	85.1	
Sintomatico non-AIDS	123	10.2	
AIDS	56	4.6	
<b>Età e CD4</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Range</b>
Età al concepimento (anni) (n: 1223)	32.2	5.2	14-46
Livello di CD4 al concepimento (cellule/mm <sup>3</sup> ) (n: 687)	524	272	8-1870
Livello di CD4 più basso raggiunto (cellule/mm <sup>3</sup> ) (n: 538)	290	204	0-1408
<b>Epoca di diagnosi dell'infezione da HIV (n: 1192)</b>			
Nella attuale gravidanza	270	22.7	
Precedente alla gravidanza	922	77.3	
<b>Anamnesi sulle gravidanze precedenti (n: 1196)</b>			
Altre gravidanze in precedenza	862	72.0	
IVG in precedenza	429	35.8	
Figli con infezione da HIV	48	7.6	
<b>Gravidanza pianificata</b>			
Fra le donne con HIV noto prima della gravidanza (n: 816)	315	38.6	
Fra le donne con HIV scoperto in gravidanza (n: 220)	46	20.9	
<b>Counselling preconcezionale (n: 1116)</b>			
Sì	358	32.0	
No	758	68.0	
<b>Status HIV del partner (n: 1203)</b>			
HIV-positivo	352	29.3	
HIV-negativo	545	45.3	
Ignoto	306	25.4	
<b>Antiretrovirali in passato (n: 1182)</b>			
Sì	758	64.1	
No	424	35.9	
<b>Classi degli antiretrovirali svolti in passato (n: 723)</b>			
NRTI	115	15.8	
NRTI, NNRTI	186	25.7	
NRTI, IP	188	26.0	
NRTI, NNRTI, IP	234	32.4	
<b>Antiretrovirali in epoca periconcezionale (n: 1216)</b>			
Sì	587	48.3	
No	629	51.7	
<b>Indicazione terapia antiretrovirale (n: 991)</b>			
Materna	728	73.5	
Solo profilassi neonato	263	26.5	

**Al progetto partecipano oltre 35 centri e sono stati raccolti dati demografici di 1200 segnalazioni, dati di esito di circa 1000 gravidanze e dati clinici su circa 800 neonati**

Circa metà delle donne si trova già in terapia al concepimento, con una grande eterogeneità di regimi antiretrovirali in corso e una frequenza relativamente elevata di regimi o trattamenti controindicati o considerati particolarmente a rischio

**Tabella 2** I regimi più frequenti al concepimento (almeno 5 casi) (n: 1186)

Regime	N	% sul totale	% cumulativa
Nessuno	596	50.2	50.2
ZDV, 3TC, NVP	79	6.6	56.8
ZDV, 3TC, NFV	43	3.6	60.4
ZDV, 3TC, ABV	36	3.0	63.4
d4T, 3TC, NVP	35	2.9	66.5
ZDV, 3TC, LPV/r	34	2.8	69.3
ZDV, 3TC, EFV	29	2.4	71.7
ZDV, 3TC	24	2.0	73.7
d4T, 3TC, NFV	21	1.8	75.5
3TC, TFV, LPV/r	13	1.1	76.6
d4T, 3TC, EFV	11	0.9	77.5
d4T, 3TC	11	0.9	78.4
3TC, TFV, NFV	10	0.8	79.2
ddl, d4T, LPV/r	10	0.8	80.0
ddl, 3TC, NVP	9	0.7	80.7
ddl, d4T, EFV	9	0.7	81.4
d4T, 3TC, IDV	8	0.6	82.0
ddl, 3TC, LPV/r	7	0.6	82.6
ddl, d4T, NVP	7	0.6	83.2
3TC, TFV, ATV, RTV	7	0.6	83.8
d4T, 3TC, LPV/r	6	0.5	84.3
ZDV, 3TC, IDV	6	0.5	84.8
d4T, 3TC, ABV	6	0.5	85.3
3TC, TFV, EFV	6	0.5	85.8
TFV, FTC, ATV, RTV	5	0.4	86.2
ddl, d4T, NFV	5	0.4	86.6
ddl, d4T	5	0.4	87.0

ZDV: zidovudina, 3TC: lamivudina, d4T: stavudina, ddl: didanosina, ABV: abacavir, NVP: nevirapina, EFV: efavirenz, NFV: nelfinavir, LPV/r: lopinavir/ritonavir, IDV: indinavir, TFV: tenofovir

di sorveglianza, non essendo previste raccomandazioni per il trattamento. Lo studio ha rapidamente acquisito diffusione e rilevanza nazionale, con oltre 35 centri partecipanti, ed al dicembre 2007 si sono raccolti dati demografici per più di 1200 segnalazioni, dati di esito su quasi 1000 gravidanze e dati clinici su circa 800 neonati.

### Risultati generali della sorveglianza

La popolazione delle gravide con HIV studiate è caratterizzata da un'età media superiore ai 30 anni, una buona condizione clinico-immunologica, una percentuale non trascurabile di donne di nazionalità non italiana, un'alta percentuale di gravidanze non pianificate, ed una percentuale relativamente alta di casi in cui la diagnosi di infezione da HIV avviene durante la gravidanza (tabella 1). Mancato svolgimento del *counselling* preconcezionale, nazionalità straniera, prima gravidanza e assenza di sintomi HIV-correlati rappresentano le condizioni più frequentemente associate ad una diagnosi di HIV in corso di gravidanza.



Circa metà delle donne si trova già in terapia al concepimento, con una grande eterogeneità di regimi antiretrovirali in corso (circa un regime ogni 5 donne in trattamento, vedi **tabella 2** per i più comuni). Oltre alla variabilità di regime si riscontra al concepimento una frequenza relativamente elevata di regimi o trattamenti controindicati o considerati particolarmente a rischio (efavirenz 14%, combinazione d4T + ddl, 10%), verosimilmente dovuta alle basse percentuali di pianificazione della gravidanza e di svolgimento di *counselling* preconcezionale. La copertura del trattamento antiretrovirale cresce progressivamente durante la gravidanza, fino a riguardare la quasi totalità delle donne al parto: esiste comunque una piccola percentuale di donne che svolgono unicamente terapia antiretrovirale al parto (2%) o che non svolgono alcuna terapia antiretrovirale in gravidanza (1%). Queste situazioni, generalmente associate a mancato o tardivo svolgimento del test, possono associarsi a trasmissione dell'infezione, come purtroppo confermato da alcuni casi segnalati al progetto. Anche il numero di regimi al parto è considerevole, con una prevalenza di regimi a tre farmaci ed un uso prevalente di zidovudina, lamivudina, nevirapina e nelfinavir (**tabella 3**). Il ricorso alla zidovudina ev durante il parto è elevato (90% circa), ed anche superiore il livello di copertura con la profilassi antiretrovirale postnatale (94%).

**La copertura del trattamento antiretrovirale cresce progressivamente durante la gravidanza, fino a riguardare la quasi totalità delle donne al parto**

**Tabella 3 I regimi più frequenti al parto (almeno 5 casi)**

Regime	N	% sul totale	% cumulativa
ZDV, 3TC, NFV, ZDVeV	139	17.1	17.1
ZDV, 3TC, NVP, ZDVeV	113	13.9	31.0
ZDV, 3TC, ZDVeV	91	11.2	41.2
ZDV, 3TC, LPV/r, ZDVeV	73	9.0	50.2
ZDV, 3TC, NVP	33	4.1	54.3
ZDV, ZDVeV	26	3.2	57.5
d4T, 3TC, NFV, ZDVeV	23	2.8	60.3
ZDVeV	21	2.6	62.9
d4T, 3TC, NVP, ZDVeV	19	2.3	65.2
ZDV, 3TC, ABV, ZDVeV	19	2.3	67.5
ZDV, 3TC, NFV	19	2.3	69.8
NVP, ZDVeV	16	2.0	71.8
3TC, TFV, LPV/r, ZDVeV	10	1.2	73.0
Nessuna terapia	8	1.0	74.0
d4T, 3TC, ZDVeV	7	0.9	74.9
ddl, 3TC, NVP, ZDVeV	7	0.9	75.8
ZDV, ddl, NVP, ZDVeV	7	0.9	76.7
ZDV, NVP	6	0.7	77.4
d4T, 3TC, NVP	6	0.7	78.1
d4T, 3TC, LPV/r, ZDVeV	6	0.7	78.8
ZDV, 3TC, IDV, ZDVeV	5	0.6	79.4
d4T, 3TC, IDV, ZDVeV	5	0.6	80.0
ZDV, ddl, ZDVeV	5	0.6	80.6
ZDV	5	0.6	81.2

**ZDV:** zidovudina, **3TC:** lamivudina, **d4T:** stavudina, **ddl:** didanosina, **ABV:** abacavir, **NVP:** nevirapina, **EFV:** efavirenz, **NFV:** nelfinavir, **LPV/r:** lopinavir/ritonavir, **IDV:** indinavir, **TFV:** tenofovir

**La valutazione di ricoveri, complicanze del parto e alterazioni neonatali indica in generale una frequenza relativamente bassa di complicanze della gravidanza, principalmente infezioni vaginali associate o meno ad infezioni urinarie, minaccia di parto prematuro**

La valutazione di ricoveri, complicanze del parto e alterazioni neonatali indica in generale una frequenza relativamente bassa di complicanze della gravidanza. Le principali patologie segnalate risultano essere condizioni associabili alla gravidanza (soprattutto infezioni vaginali, associate o meno ad infezioni urinarie, minaccia di parto prematuro), con un basso tasso (intorno al 3%) di disturbi ipertensivi e diabete, una frequenza anche inferiore di epatopatia o di anemia clinicamente significativa, e nessun caso segnalato di acidosi lattica. Alcune valutazioni specifiche svolte sul metabolismo lipidico hanno confermato il ruolo degli inibitori della proteasi e di una pregressa storia di lipodistrofia nel favorire ipertrigliceridemia in gravidanza.

Il decorso della gravidanza non è apparso interessato da progressione clinica della malattia da HIV: nuovi eventi AIDS hanno interessato solo lo 0.2% delle gravidanze, e l'analisi dei parametri viroimmunologici mostra un andamento favorevole nel corso della gravidanza, con una riduzione progressiva per trimestre dei valori di RNA ed un aumento progressivo dei valori di CD4.

I dati sulla durata della gravidanza e la modalità del parto, in linea con quelli di altre casistiche, indicano intorno al 25% la quota di nati vivi prima delle 37 settimane.

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. Il 25% dei nati vivi ha un peso alla nascita inferiore ai 2500 g.

Contribuendo al complesso dibattito in atto su parto pretermine e terapia antiretrovirale, analisi svolte sui dati del progetto hanno confermato il ruolo degli inibitori della proteasi nel parto pretermine, con l'identificazione di un ruolo indipendente per la coinfezione da HCV.

Sono stati segnalati alcuni casi di trasmissione verticale di HIV. Anche se la percentuale di trasmissione, considerando anche le segnalazioni retrospettive, si mantiene inferiore al 3%, alcuni dei casi segnalati indicano mancate opportunità di prevenzione, per la presenza di diagnosi tardiva o lo svolgimento incompleto o tardivo del trattamento antiretrovirale. La percentuale osservata di difetti strutturali maggiori di qualunque tipo non suggerisce un aumento rispetto alle principali altre casistiche di riferimento, rappresentate dall'*Antiretroviral Pregnancy Registry* e dallo studio *Collaborativo Europeo* (ECS), ma è necessaria l'acquisizione di una numerosità maggiore per approfondire la valutazione del rischio malformativo.

## Conclusioni

Il complesso dei dati oggi disponibili indica che la donna con HIV può oggi intraprendere una gravidanza con prospettive sicuramente migliori rispetto a circa un decennio fa. Tuttavia la situazione evidenziata indica che molte delle gravidanze non sono comunque pianificate, che la diagnosi di HIV in corso di gravidanza è ancora frequente, e che i regimi in corso al concepimento sono spesso poco adeguati alla condizione di gravidanza, suggerendo la necessità di miglioramenti in ambito di assistenza e *counselling* preconcezionale. Persiste un limitato numero di casi di trasmissione su cui si dovrà intervenire da più parti mediante interventi mirati di sanità e prevenzione, un'assistenza attenta ed accessibile, studi e ricerche cliniche specifiche, ed interventi che favoriscano una consapevole gestione della gravidanza da parte della donna con HIV.

## Desiderio di genitorialità

Rita Murri  
Enrica Tamburrini  
*Istituto di Clinica  
delle Malattie Infettive,  
Università Cattolica  
S. Cuore, Roma*

Fra gli enormi benefici che la nuova terapia antiretrovirale ha ottenuto per le persone con infezione da HIV, la riduzione della morbilità e l'allungamento della sopravvivenza sono fra quelli più evidenti. Pur con le difficoltà dovute alla complessità terapeutica e agli effetti collaterali a breve, medio e lungo termine, la qualità della vita delle persone con infezione da HIV è migliorata significativamente e con essa è diventato più stabile l'esigenza di una progettualità a lungo termine. Non sorprende pertanto l'aumentata richiesta da parte delle donne con infezione da HIV o partner di soggetti con infezione da HIV di pianificare una gravidanza. Secondo uno studio condotto da *Blair e coll.*, il tasso di gravidanze nelle donne con infezione da HIV è passato da 4 per 100 persone-anno del 1996 (anno di introduzione della HAART) a 6 per 100 persone-anno nel 2001. Nelle donne con infezione da HIV dopo l'introduzione dell'HAART, inoltre, si è osservato un declino significativo del numero degli aborti volontari.

I buoni risultati della terapia antiretrovirale supportano concretamente la speranza di poter vedere crescere i propri figli. Come osservato da *Englert e coll.*, "ancor più che per altre coppie *riprodursi o dare la vita* ha un significato che trascende l'idea di morte così strettamente intrinseca all'infezione di cui sono portatori".

D'altra parte, le decisioni in merito alla riproduzione sono particolarmente complesse nelle donne con infezione da HIV. In uno studio di coorte americano il tasso di gravidanze per 100 persone-anno dal 1995 al 2001 è risultato di 7.4 nelle donne con infezione da HIV, con una probabilità di circa la metà (OR 0.57; 95% CI 0.44-0.73) rispetto alle donne senza infezione da HIV nello stesso periodo di studio. Diverse evidenze di letteratura documentano inoltre una fertilità ridotta in una percentuale non trascurabile di donne con infezione da HIV. Il rischio di trasmissione materno-fetale seppur significativamente ridotto dopo l'introduzione delle nuove terapie, resta una preoccupazione molto forte nel vissuto della donna con infezione da HIV che desidera diventare madre.

Il *counselling* su tutti gli aspetti riproduttivi diventa pertanto centrale nel percorso assistenziale della coppia in cui almeno una persona abbia l'infezione da HIV. Obiettivi del *counselling* sono:

- migliorare lo stato di salute della donna prima del concepimento
- identificare i possibili fattori di rischio legati alla gravidanza
- prevenire la trasmissione dell'infezione da HIV.

Tale *counselling* dovrebbe focalizzare sull'informazione relativa alle modalità di fecondazione ottimali per il tipo di coppia (per cui rimandiamo ad un altro articolo in questo stesso numero della rivista), sugli aspetti preventivi della trasmissione dell'infezione da HIV, sul rischio di trasmissione materno-fetale e sulle diverse strategie

**Nonostante i risultati della terapia antiretrovirale consentano una progettualità a lungo termine, le decisioni in merito alla riproduzione sono complesse nelle donne HIV positive**

**Tuttavia, un'indagine dell'Università Cattolica del S. Cuore indica un forte desiderio di genitorialità temperato dal timore di un rischio di trasmissione verticale più elevato del reale**

**Tabella 1 Il counselling preconcezionale**

- aspetti preventivi della trasmissione dell'infezione da HIV
- informazione relativa alle modalità di fecondazione ottimali per il tipo di coppia
- informazione sul rischio di trasmissione materno-fetale e sulle diverse strategie (terapeutiche e non) per ridurre tale rischio, ivi incluse le informazioni sul tipo di parto consigliato
- discussione sui rischi connessi alla gravidanza in particolare laddove coesistano comorbidità (es. coinfezione HIV/HCV, diabete, ecc)
- discussione sulla possibilità di modificare abitudini nocive alla salute quali l'abuso di alcool, di sostanze stupefacenti e la cessazione del fumo
- informazione sul tipo di terapia antiretrovirale ottimale e sui tempi di tale terapia
- discussione sui vantaggi legati ad un accesso ottimale alla terapia antiretrovirale sia prima della fecondazione che durante tutta la gravidanza e nel periodo immediatamente post-natale
- informazione sugli effetti collaterali connessi a tale terapia
- informazioni sul tipo e la frequenza dei monitoraggi clinici (esami di laboratorio ed esami strumentali) necessari durante la gravidanza

(terapeutiche e non) per ridurre tale rischio, sui rischi connessi alla gravidanza in particolare laddove coesistano co-morbidità come la infezione HIV/HCV o il diabete o l'ipertensione, sull'importanza della modifica di abitudini nocive alla salute quali l'abuso di alcool, di sostanze stupefacenti e il fumo, sui vantaggi legati ad un accesso ottimale alla terapia antiretrovirale sia prima della fecondazione che durante tutta la gravidanza e nel periodo immediatamente post-natale nonché sugli effetti collaterali connessi a tale terapia (tabella 1). E' interessante notare che in epoca HAART gli studi di coorte sinora pubblicati non hanno dimostrato un tasso maggiore di aborti spontanei, gravidanze ectopiche o bambini nati prematuri rispetto alle donne HIV-negative. Appare pertanto cruciale costruire modelli assistenziali specifici per le donne con infezione da HIV che vogliamo programmare una gravidanza. Dal luglio al dicembre 2006 abbiamo condotto presso l'Ambulatorio della Clinica delle Malattie Infettive dell'Università Cattolica un'indagine che aveva l'obiettivo di ottenere maggiori informazioni sul desiderio di genitorialità delle persone con infezione da HIV e di valutare se la percezione del rischio materno-fetale fosse correlata ad un diverso desiderio di genitorialità. Come strumento dello studio è stato utilizzato un questionario appositamente realizzato e consegnato per l'autocompilazione a tutti i pazienti in età fertile che afferivano consecutivamente all'Ambulatorio della Clinica. Sono stati inclusi nell'analisi solo i pazienti che riferivano orientamento eterosessuale. Sono stati arruolati 86 pazienti di cui il 50% donne. Il 34% delle persone arruolate riportava l'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa. La media dei CD4 era di 530/mm<sup>3</sup> (SD 232) e il 26% aveva una viremia di HIV rilevabile. Le persone arruolate assumevano HAART da una media di 74 mesi (SD 28). Il 33% era disoccupato e il 43% dichiarava un reddito mensile inferiore ai 1000 euro. Il 41% dichiarava di volere dei figli, mentre l'11% si dichiarava incerto ("non so"). In caso di gravidanza, il 57% dichiarava di volerla portare avanti, il 16% avreb-

be abortito e il 26% rispondeva "non so". Solo il 23% delle persone arruolate riteneva il rischio di trasmissione materno-fetale minore del 10% qualora fossero state messe in atto tutte le misure per la prevenzione di tale trasmissione.

Fra i motivi più frequentemente riportati per l'interruzione di un'eventuale gravidanza erano citati i problemi di salute e la paura di non sopravvivere. All'analisi multivariata, l'unica variabile correlata al volere i figli è risultata la percezione del rischio di trasmissione materno-fetale inferiore al 10% (OR 11.0; 95% CI 1.23-97.9; p - 0.03).

Le donne che non abortirebbero sono quelle che sperimentano un minor numero di sintomi (OR 0.58; 95% CI 0.37-0.91; p - 0.02), che desiderano avere figli (OR 8.44; 95% CI 0.98-72.48; p - 0.05) e quelle che si ritengono sufficientemente informate sulle strategie per ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione da HIV (OR 76.84; 95% CI 0.73-63.68; p - 0.09).

Da notare che nessun parametro viro-immunologico o legato alla terapia antiretrovirale era correlato con i due *outcome* appena descritti. L'indagine documenta pertanto un forte desiderio di genitorialità accanto a un discreto timore nei riguardi di un'eventuale gravidanza per motivi connessi al proprio stato di salute. E' sorprendente come la percezione del rischio di trasmissione materno-fetale sia ancora molto elevato e di gran lunga superiore a quello realmente dimostrato da tutte le casistiche mondiali (< 1% se in terapia antiretrovirale potente ed efficace). E' infine importante sottolineare come la percezione del rischio condizioni la scelta sull'esito di un'eventuale gravidanza: minore è il livello e l'appropriatezza delle informazioni ricevute a proposito del rischio di infezione da HIV e maggiore è la proporzione di persone che non porterebbe a termine un'eventuale gravidanza. Tale indagine rafforza nettamente la necessità di un *counselling* pre-concezionale approfondito e dettagliato.

In conclusione, le evidenze di letteratura e i dati dell'indagine effettuata presso il nostro Centro Clinico illustrano quanto importante sia discutere il desiderio di genitorialità delle persone con infezione da HIV così come sia cruciale l'impegno per un corretto *counselling* alla donna e alla coppia in cui almeno un partner è affetto da infezione da HIV al fine di giungere a scelte riproduttive realmente informate. Altresì fondamentale appare la garanzia di un accesso ottimale e equo ai servizi per la salute della donna e del bambino.

**Per questo motivo, diventa cruciale l'impegno per un corretto counselling alla donna e alla coppia, in cui almeno un partner è affetto da infezione da HIV, al fine di giungere a scelte riproduttive realmente informate**

*La bibliografia di questo numero di Read Files è disponibile on line al seguente indirizzo web*

[www.readfiles.it](http://www.readfiles.it)

Carlo Giaquinto  
Dipartimento di Pediatria,  
Azienda Ospedaliera di  
Padova

**Nonostante una significativa riduzione dei casi di persone con infezione da HIV, la percentuale di bambini infetti è in aumento in Europa**

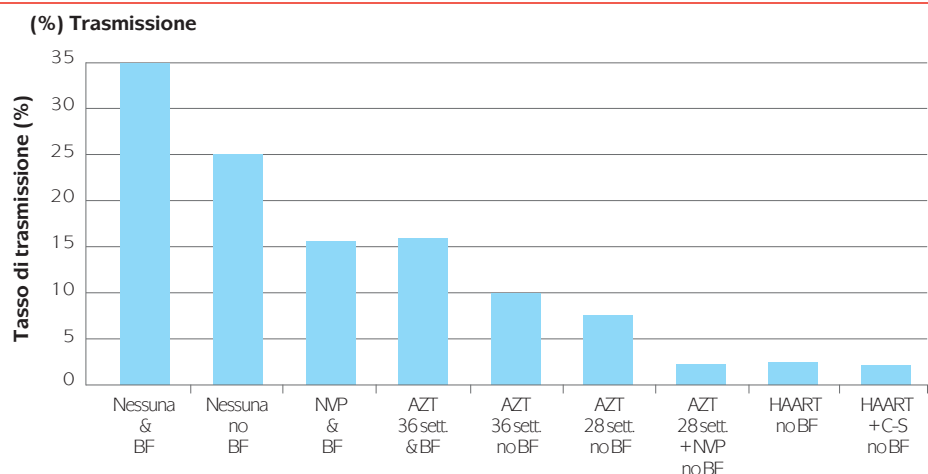
## Le proporzioni dell'infezione pediatrica in Europa e lo studio PENTA

Le stime 2007 UNAIDS relative al numero di casi di persone con infezione da HIV viventi hanno evidenziato una riduzione del 16% dei casi totali rispetto all'anno precedente (tabella 1). Tale riduzione è dovuta, da una parte, ad una maggiore efficienza dei sistemi di sorveglianza epidemiologica (soprattutto in Asia) e, dall'altra, ad una effettiva riduzione dell'incidenza dell'infezione da HIV in alcuni paesi dell'Africa Subsahariana.

Sebbene questi dati siano molto positivi, una loro lettura più attenta dimostra come la percentuale dei bambini con infezione da HIV sul totale degli infetti sia aumentata dal 5,8 al 7,5% e come attualmente i bambini rappresentino il 17,6% dei 6.800 nuovi casi di infezione che si registrano giornalmente. Infatti nonostante l'utilizzo della terapia antiretrovirale (ART) in gravidanza, al parto e al neonato e l'allattamento artificiale siano in grado di ridurre la trasmissione verticale fino a circa 1-2% (figura 1), la maggior parte delle donne HIV positive non ha accesso al test per l'HIV e alla ART e globalmente solamente il 10% delle donne HIV positive riceve una adeguata terapia per la prevenzione della trasmissione verticale.

In Europa occidentale l'accesso al test e alla ART è garantito e gratuito per tutte le donne che intraprendono una gravidanza. Tuttavia negli ultimi anni si è avuto un importante cambiamento delle caratteristiche demografiche delle donne HIV positive e in molti paesi le donne di origine extracomunitaria rappresentano oltre il 50% delle gravide HIV positive. Poiché in generale gli immigrati hanno oggettivamente un accesso ai servizi sanitari "più difficoltoso", come conseguenza di tale variazione del quadro epidemiologico, si è verificato un aumento non solo dei

**Figura 1** Efficacia delle diverse combinazioni di farmaci antiretrovirali nella prevenzione della trasmissione verticale



BF: allattamento al seno, C-S: parto cesareo

**Tabella 1** Numero stimato di persone con infezione da HIV al mondo (UNAIDS 2007)

Anno 2006		Anno 2007	
Totale 39.5 milioni		Totale 33.2 milioni	
● Adulti	37.2 M	● Adulti	30.8 M
● Donne	17.7 M	● Donne	15.4 M
● Bambini (< 15 aa)	2.3 M (5.8%)	● Bambini (< 15 aa)	2.5 M (7.5%)

**Tabella 2** Problematiche relative all'utilizzo della terapia antiretrovirale in età pediatrica

Diversa risposta immunitaria nei bambini rispetto agli adulti
Mancanza di formulazioni con dosaggio pediatrico
Mancanza di studi di farmacocinetica nei bambini alle diverse età
Elevato uso <i>off-label</i> degli antiretrovirali
Tossicità dei farmaci durante la crescita
Aderenza alla terapia difficile nell'adolescente
Difficile comunicazione della diagnosi di HIV
Difficoltà alla diagnosi precoce di infezione (nei paesi in via di sviluppo)

**Il progetto PENTA, finanziato dalla Commissione Europea, si occupa di organizzare studi clinici inerenti alla gestione terapeutica dei bambini con infezione da HIV**

nati da madre sieropositiva (circa 5.000-7000/anno) ma anche dei nuovi casi di infezione in età pediatrica. Attualmente si ritiene che in Europa occidentale vi siano circa 8.000 pazienti pediatrici viventi con infezione da HIV. A questi si devono aggiungere i circa 10.000 adolescenti Romeni infettatisi attraverso trasfusioni o uso di materiale non sterile, alla fine degli anni '80. Prima dell'introduzione della ART in Europa, la progressione dell'infezione da HIV nel bambino era più rapida rispetto all'adulto con oltre il 30% dei bambini che nel primo anno di vita sviluppa AIDS. L'introduzione della ART ha ridotto tale rischio a meno del 5% e significativamente il rischio globale di progressione dell'infezione. L'utilizzo dei farmaci antiretrovirali presenta nel bambino delle problematiche diverse rispetto all'adulto legate sia ad una diversa risposta immunitaria nei primi anni di vita (es. timo funzionante) che ad una diversa funzionalità dei sistemi enzimatici implicati nel metabolismo dei farmaci, per cui i dosaggi devono essere modificati in base all'età dei piccoli pazienti. Inoltre la mancanza di formulazioni pediatriche adatte ad essere usate nei primi anni di vita e i pochi studi di farmacocinetica e *safety* nel bambino rendono la terapia nei primi anni di vita particolarmente complessa (tabella 2).

Per affrontare le problematiche relative alla gestione terapeutica dei bambini HIV positivi dal 1993 la Commissione Europea finanzia il *Paediatric European Network Treatment AIDS* (PENTA) con lo scopo di organizzare trial clinici nei bambini con infezione da HIV. Da allora il progetto ha avuto un notevole sviluppo e attualmente oltre 80 centri clinici di 17 paesi in Europa, Asia, Africa e America Latina partecipano al *network*, coordinati dal *MRC Clinical Trial Center* di Londra e l'*INSERM/ANRS HIC trial Unit* di Parigi.

In 15 anni di attività sono stati organizzati 14 trial clinici indipendenti con la partecipazione di oltre 1500 bambini. Gli studi PENTA comprendono sia studi di tipo strategico che studi

**Dal 1993 sono stati condotti 14 trial clinici indipendenti con la partecipazione di oltre 1500 bambini**

di farmacocinetica e hanno portato alla registrazione della maggior parte dei farmaci anti-retrovirali nei bambini in Europa. Il progetto PENTA è anche finanziato dal *Medical Research Council* (MRC), dall'*Agence Nationale de Recherche sur le SIDA* (ANRS), dall'*Istituto Superiore di Sanità* e, nell'ambito di progetti specifici, dall'*NICHD* e da diverse aziende farmaceutiche. Oltre all'organizzazione di trial clinici il PENTA coordina anche progetti comuni tra le coorti pediatriche presenti in Europa, dove sono seguiti oltre 10.000 bambini con infezioni da HIV e in futuro ha in programma l'organizzazione di una rete di farmacovigilanza pediatrica per i farmaci antiretrovirali. Infine PENTA organizza in collaborazione con la *European Society Paediatric Infectious Disease* (ESPID) programmi di formazione a distanza e residenziale dei pazienti HIV positivi sia in Europa che nei paesi in via di sviluppo. Per ottimizzare l'utilizzo delle risorse disponibili, coordinare le diverse linee di finanziamento e definire una strategia di ricerca coerente ed integrata con quella dell'adulto, nel 1994, il PENTA è diventato un soggetto formalmente autonomo strutturandosi come Fondazione.

Clara Gabiano<sup>1</sup>  
Luisa Galli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università degli Studi di Torino

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica 1, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Firenze

## Il Registro Italiano dell'infezione pediatrica

Il Registro per l'Infezione da HIV in Pediatria è stato istituito nel 1985, coordinatori Maurizio de Martino e Pier Angelo Tovo. La finalità del Registro era quella di studiare gli aspetti epidemiologici, immunologici e clinici dell'infezione da HIV in età pediatrica. Nel corso degli anni, oltre 100 centri hanno partecipato attivamente a questo studio, inviando annualmente schede contenenti dati sui bambini seguiti, partecipando allo sviluppo di linee guida ed a *workshop* nella cui sede venivano discussi i risultati ottenuti. Tale fervente e duratura collaborazione, una delle più fertili sul piano nazionale e internazionale, ha contribuito alla conoscenza di molti aspetti dell'infezione da HIV in pediatria, consentendo in Italia un'omogeneità di approccio gestionale all'infezione da HIV del bambino e rappresentando un modello di collaborazione scientifica e organizzativa. Il coordinamento si è fatto carico dell'aggiornamento del database, dell'elaborazione dei dati, della stesura dei manoscritti, producendo molteplici pubblicazioni internazionali e apportando un sostanziale contributo alle conoscenze dell'infezione da HIV nel bambino.

Alcuni lavori sono stati condotti da parte di medici responsabili di centri, tutti i partecipanti hanno contribuito all'interpretazione dei risultati ed al perfezionamento dei manoscritti. I coordinatori hanno, inoltre, sviluppato relazioni internazionali che hanno contribuito all'affermazione ed all'autorevolezza scientifica del Registro.



## Le caratteristiche e le dimensioni del problema in Italia

(1-5) La struttura del Registro ha consentito una copertura sul territorio nazionale superiore al 90% delle nascite da madre HIV+, permettendo la conoscenza del denominatore dell'infezione da HIV in pediatria. E' stato possibile descrivere nel corso degli anni l'andamento epidemiologico, con ricadute importanti di politica sanitaria. Dal 1985 al 1990 si è assistito ad un progressivo aumento del numero dei bambini con infezione e/o AIDS. Anche il numero delle nascite parallelamente è aumentato; dal 1990 si è evidenziato un *plateau*, ma dal 1996 si è sviluppato un nuovo incremento, probabilmente da mettere in relazione alle migliorate condizioni cliniche delle donne HIV+, alla crescente fiducia nelle strategie di prevenzione della trasmissione e all'aumentato numero di donne extra-comunitarie partorienti in Italia. Anche i fattori di rischio materni, per quanto riguarda il contagio dell'infezione, si sono modificati nel tempo: mentre negli anni '80 prevalevano le donne che avevano acquisito l'infezione tramite scambio di siringhe infette, dagli anni '90 prevalgono i contagi avvenuti tramite rapporti sessuali non protetti.

## La determinazione del tasso di trasmissione madre-figlio e lo studio dei fattori interferenti

(6-11) Inizialmente sono stati valutati il tasso di trasmissione ed i fattori interferenti: circa un quinto dei bambini acquisiva l'infezione dalla madre e i principali fattori di rischio erano rappresentati dalla presenza di manifestazioni cliniche HIV-correlate nella madre, dalla prematurità e dall'allattamento al seno. La durata dell'allattamento materno è stata successivamente messa in relazione con l'aumentata probabilità di trasmissione madre-figlio, attraverso la dimostrazione dell'effetto dose-risposta. Anche la modalità di parto vaginale correlava con un incremento del rischio di trasmissione, sia nella casistica italiana sia in un più ampio studio multicentrico internazionale (cui il Registro ha contribuito) che ha dimostrato in maniera definitiva l'effetto protettivo del parto cesareo elettivo. In un successivo studio è stato dimostrato anche che l'aumento della durata della rottura delle membrane prima dell'espletamento del parto incrementava il rischio di trasmissione del 2%. Analizzando i fattori inerenti il bambino, il rischio non aumentava nei secondogeniti o nei nati da parto gemellare, mentre il sesso femminile determinava un incremento, indipendentemente da altri fattori.

## La prevenzione della trasmissione madre-figlio

(12-14) L'efficacia delle strategie di profilassi (terapia antiretrovirale (ARV), parto cesareo elettivo, allattamento artificiale) osservata da studi controllati e di coorte, è stata valutata dal Registro con uno studio di popolazione (quello più vicino alle modalità operative reali) su 3770 bambini nati da madri HIV+ dal 1985 al 1999 (con un decremento del tasso di trasmissione dal 15.5% nel periodo '85-'95 e al 5,8% nel periodo '96-'99). E' stato dimostrato l'effetto di somma e non di esclusione delle tre modalità di profilassi, il cui impiego combinato conduceva alla prevenzione del 90% delle infezioni perinatali. Quando peraltro il bambino acquisiva l'infezione nonostante la somministrazione di ARV alla madre in gravidanza, si rilevava, in un successivo studio, una più rapida progressione clinica, immunologica e una minore sopravvivenza.

**Il Registro ha contribuito alla conoscenza di molti aspetti dell'infezione pediatrica e rappresenta un modello di collaborazione scientifica e organizzativa**

**Il sostanziale contributo del Registro alle conoscenze dell'infezione da HIV nel bambino è documentato dall'elevato numero di pubblicazioni internazionali**

## L'immunologia dell'infezione da HIV in pediatria

(15-17) Fin dall'inizio il Registro ha valutato la storia naturale delle alterazioni immunologiche, con la finalità di individuarne il valore predittivo. Il bambino con infezione perinatale e con successive manifestazioni cliniche correlate all'HIV risultava caratterizzato, già nel primo mese di vita, da livelli di linfociti CD4+ più bassi e di IgA e IgM più elevati rispetto ai bambini non infetti e a quelli asintomatici fino ai 2 anni di vita. Un ulteriore fattore predittivo di rapida progressione clinica e ridotta sopravvivenza era rappresentato dal rapido decremento, nei primi 2 anni di vita, del numero dei linfociti CD4+.

Dopo l'introduzione dei regimi di terapia ARV combinata (HAART), numerose pubblicazioni hanno messo in evidenza come l'utilizzo di tali regimi conducesse ad immunoricostruzione, anche nei bambini con immunodepressione grave. Il Registro ha descritto come il decremento dell'ipergammaglobulinemia e dell'iperIgA sia un marcatore sensibile del successo immunologico.

## La clinica, la sopravvivenza e la terapia

(18-28) Nei primi anni della diffusione dell'infezione da HIV, i dati sulle caratteristiche cliniche dell'infezione pediatrica erano limitati, anche a livello internazionale. L'ampia casistica valutata con criteri omogenei ha consentito al Registro la descrizione del *pattern* clinico e la frequenza ed il valore predittivo sulla sopravvivenza delle singole manifestazioni cliniche. I *long-term non progressor* rappresentavano circa il 4% dei bambini con infezione perinatale. I dati acquisiti sono stati fondamentali per la formulazione e la revisione della classificazione clinica redatta dai CDC. L'età di esordio delle singole manifestazioni cliniche HIV-correlate sono state descritte in un successivo lavoro, che identificava anche nell'esordio dei segni/sintomi prima dei 5 mesi di vita un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza. Ulteriori studi mirati hanno riguardato la sicurezza delle vaccinazioni (29-30), la frequenza e la prognosi delle neoplasie (31), e gli effetti collaterali dei farmaci (32). La disponibilità della HAART ha radicalmente mutato la storia naturale dell'infezione. Studi recenti del Registro hanno dimostrato (con i pregi dello studio di popolazione) l'incremento della sopravvivenza come risultato della disponibilità della HAART, non solo nei nuovi nati, ma anche nei bambini che solo successivamente avevano potuto avvantaggiarsi di tali strategie terapeutiche. Più in dettaglio, è stato descritto il significativo decremento delle infezioni opportunistiche e dei tumori dopo il 2000, associati con la sempre più larga diffusione della HAART, in particolare quando questa venga iniziata prima dei 6 mesi di vita (28, 31).

## Pubblicazioni Scientifiche del Registro Italiano

1. **Tovo PA, et al.** *Riv Ital Ped* 1987; 13:361-368.
2. **Tovo PA, et al.** *Lancet* 1988; 2:1042-1045.
3. **de Martino M, et al.** *Riv Ital Ped* 1991; 17:145-155.
4. **Tovo PA, et al.** *Acta Paediatr* 1994; suppl 400:15-18.
5. **de Martino M, et al.** *Archives STD/HIV Res* 1995; 9:91-97.
6. **Gabiano C, et al.** *Pediatrics* 1992; 90:369-374.
7. **de Martino M, et al.** *AIDS* 1992; 6:991-997.
8. **de Martino M, et al.** *Acta Paediatr* 1994; suppl 400:51-58.
9. **Tovo PA, et al.** *AIDS Hum. Retrovir* 1996;11:88-94.
10. **The International Perinatal HIV Group. For the Italian Register of HIV infection in children: de Martino M, et al.** *N Engl J Med* 1999; 340(13):977-987.
11. **The International Perinatal HIV Group. Participants for The Italian Register for HIV Infection in Children: de Martino M, et al.** *AIDS* 2001;15: 357-368.
12. **The Italian Register for HIV infection in Children. Writing committee: de Martino M, et al.** *AIDS* 1999;13:927-93.
13. **The Italian Register for HIV Infection in Children. Writing committee: de Martino M, et al.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:915-921.
14. **Galli L, et al.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:479-85.
15. **de Martino M, et al.** *J Pediatr* 1991; 119:702-709.
16. **The Italian Register for HIV Infection in Children. Writing committee: Chiappini E, et al.** *AIDS* 2004;18:1423-8.
17. **The Italian Register for HIV Infection in Children. Writing committee: Chiappini E, et al.** *Clin Exp Immunol* 2005;140:320-4.
18. **Tovo PA, et al.** *Lancet* 1992; 339:1249-1253.
19. **de Martino M, et al.** *Lancet* 1994; 343:191-195.
20. **Galli L, et al.** *AIDS* 1995; 9:455-461.
21. **Tovo PA, et al.** *J AIDS HR* 1997; 15 (Suppl.1): 19-22.
22. **The Italian Register for HIV infection in Children. Writing committee: Tovo PA, et al.** *Prenat Neonat Med* 1999; 4:344-350.
23. **The Italian Register for HIV Infection in Children. Writing committee: Galli L, et al.** *Int J Epidemiol* 2000; 29: 573-578.
24. **de Martino M, et al.** *JAMA* 2000; 284:190-197.
25. **HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. For The Italian Register for HIV Infection in Children: Steering committee: Gabiano C, et al.** *Lancet* 2003; 362: 1605-11.
26. **Chiappini E, et al.** *AIDS* 2006; 20: 207-15.
27. **Chiappini E, et al. for The Italian Register for HIV Infection in Children.** *JAMA* 2006; 295: 626-8.
28. **Chiappini E, et al.** *AIDS* 2007; 21:1607-15.
29. **de Martino M, et al.** *Riv. Ital. Ped.* 1994; 20:284-288.
30. **The Italian Register for HIV infection in Children. Tovo PA, et al.** *Vaccine* 2000; 18: 1203-1209.
31. **Chiappini E, et al.** *J Clin Oncol* 2007; 25: 97-101.
32. **The Italian Register for HIV infection in Children. Writing committee: Castelli Gattinara G, et al.** *Giorn It Inf Ped* 1999; 2:3-22.

Le pubblicazioni riguardano: le caratteristiche e le dimensioni del problema in Italia, la determinazione del tasso di trasmissione madre-figlio e lo studio dei fattori interferenti, la prevenzione della trasmissione madre-figlio, l'immunologia dell'infezione da HIV in pediatria, la clinica, la sopravvivenza e la terapia

Guido Castelli  
Gattinara

Pediatra infettivologo  
Primario di Pediatria  
Ospedale Bambino Gesù  
I.R.C.C.S. di Palidoro,  
Roma

**L'applicazione di efficaci protocolli terapeutici nell'infanzia è limitata dalla scarsità di studi farmacologici mirati e dalla ridotta disponibilità di farmaci adatti ad essere somministrati ai bambini**

## Il trattamento in età pediatrica

Nell'era della terapia antiretrovirale (ARV) si è assistito ad una drammatica modificazione delle manifestazioni cliniche e della progressione della malattia da HIV, con un significativo prolungamento della sopravvivenza e un incredibile miglioramento della qualità della vita. A differenza della popolazione adulta, tuttavia, l'applicazione di efficaci protocolli terapeutici nell'infanzia è limitata dalla scarsità di studi farmacologici mirati e dalla ridotta disponibilità di farmaci adatti ad essere somministrati ai bambini.

Come per il trattamento degli adulti, gli obiettivi della terapia pediatrica prevedono la ricostituzione e la preservazione del sistema immunitario, ottenuta tramite la completa soppressione della replicazione virale, grazie all'uso di farmaci ad alto indice terapeutico, cioè particolarmente efficaci. Questo permette di impedire la progressione della malattia e di garantire un normale accrescimento fisico ed un adeguato sviluppo neurocognitivo.

L'accettazione della terapia da parte dei genitori e del bambino stesso appaiono condizioni fondamentali per una corretta assunzione dei farmaci. Tale accettazione viene influenzata in modo significativo dalla scelta del momento più opportuno per iniziare o per cambiare il regime terapeutico, così come dalla scelta del tipo di farmaci da utilizzare. Gli aspetti relativi alla aderenza alla terapia prescritta devono quindi essere valutati sempre con molta attenzione.

### Quando iniziare la terapia

Non vi sono studi clinici che indichino con certezza il momento migliore per iniziare la terapia, tuttavia i numerosi studi sulla stima del rischio di progressione in AIDS indicano come sia opportuno basare la decisione considerando l'età del bambino e il valore dei linfociti CD4, ma anche lo stato clinico e la carica virale (VL).

I bambini di età **inferiore a 12 mesi** presentano un elevato rischio di progressione rapida della malattia, mentre i parametri clinici e viro-immunologici sono poco predittivi ed il peggioramento clinico avviene anche in presenza di alti valori di linfociti CD4. In questa fascia di età, nel caso non venisse iniziata una terapia, è necessario aumentare la frequenza dei controlli clinici e immunologici. La terapia viene in ogni caso raccomandata in presenza di sintomi legati all'HIV (categorie A, B, C) e nei bambini asintomatici (N) con valori di linfociti CD4 < 25%.

Nei bambini **di età maggiore di 12 mesi** vanno considerate la capacità di assumere la terapia, il rapido declino del numero o della percentuale dei CD4, il persistente aumento dei livelli di HIV-RNA ( $\geq 100.000$  copie/mL) o un eventuale sviluppo di grave sintomatologia clinica. In tutti i casi la terapia è raccomandata in presenza di sintomi clinici di AIDS o di grave immunodeficit (CD4 < 15%). Per i bambini da 1 a 4 anni di età e asintomatici, o con sintomi lievi, si inizia sempre la terapia ARV con CD4 < 20%, ma deve essere considerata l'opportunità di iniziare in caso di valori tra 20-24%, e/o con HIV-RNA  $\geq 100.000$  copie/mL.

**Tabella 1** Le scelte terapeutiche per l'inizio della terapia antiretrovirale

	Consigliata	Alternativa	Da usare in circostanze particolari
<b>NNRTI</b>	Bambini >3 anni: EFV*+2 NRTI Bambini ≤3 anni od incapaci di assumere capsule: NVP**+2 NRTI	NVP**+2 NRTI (>3 anni)	NVP/d4T/3TC°
<b>PI</b>	LPV/r+2 NRTI	NFV***+2 NRTI (>2 anni)	NFV***+EFV (o NVP)+2 NRTI APV (>4 anni)+2 NRTI FosAPV/r/r, IDV/r o SQV/r+2 NRTI
<b>3NRTI</b>	Nessuna	Nessuna	AZT + 3TC + ABC

EFV efavirenz, NVP nevirapina, LPV/r lopinavir boosted ritonavir, NFV nelfinavir, APV amprenavir, IDV indinavir, RTV ritonavir, FosAPV/r/r fosamprenavir boosted ritonavir, SQV saquinavir, TPV tipranavir  
AZT, zidovudina, 3TC lamivudina, ABC abacavir, ddl didanosina, FTC emtricitabina, d4T stavudina, TDF tenofovir.  
\*EFV è disponibile in capsule e compresse. EFV è teratogenico e non dovrebbe essere somministrato in gravidanza e nelle ragazze sessualmente attive  
\*\*NVP è disponibile in formulazione liquida. NVP non deve essere somministrata ad adolescenti con CD4 > 25% o >400 cell/mmc  
\*\*\*NFV non deve essere somministrato ai bambini come opzione iniziale  
°Formulazioni fisse disponibili come generici in Paesi a basso reddito

**Gli obiettivi della terapia pediatrica prevedono la ricostituzione e la preservazione del sistema immunitario, ottenuta tramite la completa soppressione della replicazione virale grazie all'uso di farmaci ad alto indice terapeutico, cioè particolarmente efficaci**

Per quelli **dai 4 ai 12 anni di età** la terapia è fortemente raccomandata quando i linfociti CD4 sono < 15%, ma va considerata per valori tra 15-24% specie se la carica virale è alta (HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL). La decisione di iniziare la terapia può essere rinviata nei bambini con valori di CD4 ≥ 25% e di HIV-RNA < 100.000 copie/mL. Per **gli adolescenti** si possono seguire le raccomandazioni valide per l'adulto (2).

### Con quali farmaci iniziare la terapia

Numerosi sono oggi i farmaci approvati per il trattamento dell'infezione da HIV, che si dividono in classi a seconda del loro meccanismo d'azione:

- inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI): AZT, 3TC, ABC, FTC, ddl, d4T, TDF
- inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI): NVP, EFV,
- inibitori delle proteasi (PI): LPV/r, NFV, RTV, AMP, FosAPV, TPV, ATV, SQV
- inibitori dell'ingresso nella cellula e dell'integrazione del DNA (T20, Maraviroc, Raltegravir).

Tutti gli studi moderni hanno dimostrato come sia più efficace e duratura una terapia di combinazione di più farmaci appartenenti a classi diverse.

Le combinazioni raccomandate associano due NRTI con un NNRTI o un PI.

La **tabella 1** illustra le possibili scelte terapeutiche per l'inizio della terapia antiretrovirale suggerite dalle principali linee guida internazionali.

I due NRTI consigliati sono le combinazioni di ABC e 3TC o FTC, AZT e 3TC o FTC, d4T e 3TC.

### Follow-up e fallimento terapeutico

Il *follow-up* del bambino in trattamento antiretrovirale richiede un rigoroso monitoraggio per valutare:

- l'aderenza alla terapia - dalla quale dipende direttamente il successo terapeutico
- l'insorgenza di eventuali effetti collaterali (frequenti anche a distanza di tempo)

**L'accettazione della terapia da parte dei genitori e del bambino è influenzata dalla scelta del momento più opportuno per iniziare o per cambiare il regime terapeutico, così come dalla scelta del tipo di farmaci da utilizzare**

- la risposta viro-immunologica valutata tramite periodiche determinazioni dei CD4 e HIV-RNA.

La terapia andrà modificata nel caso di gravi effetti collaterali o intolleranza ed in caso di fallimento terapeutico. Questo è inteso come una risposta incompleta o non persistente alla terapia. Alla base del fallimento terapeutico vi è spesso una scarsa aderenza che facilita l'insorgenza di ceppi virali farmaco-resistenti. Inefficace si considera anche la terapia che non riduce la carica virale di almeno 1 log<sub>10</sub> dopo 8-12 settimane o che permette ripetute determinazioni di carica virale oltre le 400 copie/mL, dopo 6 mesi di terapia. Per fallimento immunologico si intende invece una mancata ricostituzione immunologica o il declino progressivo del numero (e/o %) dei linfociti CD4. Ad essi si associa il fallimento clinico con la comparsa di infezioni gravi o ricorrenti, scarso accrescimento, o progressivo deterioramento neurologico e cognitivo.

Un trattamento di seconda linea a seguito di un fallimento virologico dovrà sempre considerare la reale aderenza alla terapia del paziente e della sua famiglia. Potrebbe essere opportuna una valutazione delle resistenze genotipiche per valutare quali farmaci devono essere sostituiti e quali mantengono la loro efficacia. In generale è sempre meglio sostituire tutte e tre le molecole (sempre almeno due) a meno di evidenze di laboratorio di assenza di mutazioni relative ad uno dei farmaci.

Si utilizzeranno quindi sempre due NRTI, ma diversi dai precedenti, insieme ad un PI se in precedenza si era utilizzato un NNRTI (o viceversa NNRTI al posto del PI).

## La tossicità in età pediatrica

La terapia antiretrovirale di combinazione (HAART) ha oggi drasticamente diminuito mortalità e progressione di malattia nei bambini e negli adolescenti con infezione da HIV, determinando peraltro l'insorgenza di numerose alterazioni della composizione corporea e anomalie metaboliche. Tali alterazioni sono state scarsamente valutate nella popolazione pediatrica e le loro conseguenze a lungo termine non sono ancora state completamente chiarite.

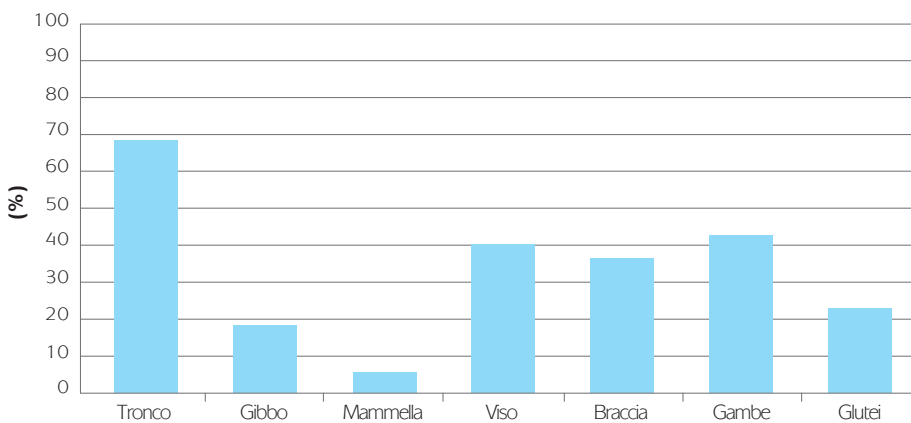
### Anomalie della composizione corporea

Nei bambini HIV+ è stata descritta un'alterazione della composizione corporea definita sindrome lipodistrofica (LS). La sua prevalenza va dall'1 al 10% negli studi retrospettivi e dal 23 al 25% in quelli prospettici che utilizzano i questionari; dal 12 al 33% in quelli che utilizzano le misurazioni antropometriche.

Alessandra Viganò  
Vania Giacomet  
Valentina Pivetti

*Clinica Pediatrica, Azienda  
Ospedaliera L. Sacco,  
Università degli Studi  
di Milano*

**Figura 1** Frequenza delle alterazioni corporee a livello dei singoli siti in 124 bambini e adolescenti HIV+ con sindrome lipodistrofica (European Paediatric Lipodystrophy Group survey)



Nella **figura 1** è riportata la frequenza delle alterazioni corporee a livello dei singoli siti. Peraltro studi che utilizzavano DEXA ed RM hanno mostrato che lipoatrofia periferica è riscontrabile nei bambini anche in assenza di segni clinici di LS e che un'obesità centripeta vera è presente solo in bambini con modificazioni della composizione corporea.

Scarsi sono anche i dati su evoluzione e progressione della LS in età pediatrica. Approcci terapeutici utilizzati nell'adulto con LS comprendono trattamento delle singole alterazioni metaboliche, raccomandazioni nutrizionali e modificazione della HAART.

In ambito pediatrico l'utilizzo dell'ormone della crescita (GH) ha dimostrato una significativa diminuzione del grasso viscerale ed una modesta diminuzione del grasso a livello degli arti; la sostituzione della stavudina con il tenofovir ha determinato un arresto di progressione della lipoatrofia.

## Dislipidemia

La HAART può indurre dislipidemia o peggiorare un disordine lipidico preesistente. La prevalenza di dislipidemia e i suoi fattori di rischio sono stati esaminati su popolazioni pediatriche (**tabella 1**). Diversi studi *cross-sectional* hanno mostrato che la prevalenza di ipercolesterolemia nel bambino HIV+ varia dal 15 al 68% e la prevalenza di ipertrigliceridemia dall'11 al 79%. L'ampiezza di questi intervalli può essere dovuta alla differente numerosità dei campioni esaminati, al fatto che le misurazioni siano avvenute o meno a digiuno e alla diversità dei *range* utilizzati per definire la dislipidemia. Gli effetti di uno *switch* terapeutico sono stati recentemente valutati in due studi pediatrici. La sostituzione di un PI (nelfinavir, lopinavir e ritonavir) con efavirenz in 27 bambini infetti è stato associato ad un miglioramento significativo di ipercolesterolemia (HC), LDL-C, TG e HDL-C a digiuno.

**Le alterazioni della composizione corporea e le anomalie metaboliche correlate alla HAART sono state scarsamente valutate nella popolazione pediatrica e le loro conseguenze a lungo termine non sono ancora state completamente chiarite**

La prevalenza di ipercolesterolemia nel bambino HIV+ varia dal 15 al 68% e la prevalenza di ipertrigliceridemia dall'11 al 79%

**Tabella 1 Parametri lipidici in bambini HIV+**

Pazienti	Range d'età, Media±SD* Mediana**	Prevalenza di dislipidemia	Relazione infezione da HIV/alterazioni corporee/terapia antiretrovirale
19 Maschi 20 Femmine	1.8-13.6 9.1±4.4*	23% HC (> 95° percentile per sesso ed età) 15% HT (> 95° percentile per sesso ed età)	Nessuna differenza di prevalenza di dislipidemia tra bambini con e bambini senza SD lipodistrofica
222 Maschi 250 Femmine	3.0-18.0 9.78**	27% HC (≥ 200 mg/dl) 21% HT (≥ 150 mg/dl)	HC correla con il sesso e l'utilizzo di PI HT correla con l'utilizzo di ARV e d4T
18 Maschi 22 Femmine	2.0-16.0 9.1**	68% HC (171-499 mg/dl) 28% HT (136-749 mg/dl)	Assenza di associazione con esposizione pregressa a PI, NRTI, NNRTI e HIV-VL
12 Maschi 25 Femmine	1.0-17.0	HC (livelli > 97° percentile per l'età) nel 47% dei pz in PI, nello 0% dei pz in NRTI HT (livelli > 97° percentile per l'età) nel 65% dei pz in PI, 0% dei pz in NRTI	Differenza significativa nella prevalenza di dislipidemia in pz in PI e pz in NRTI
14 Maschi 10 Femmine	0.5-17.0	62.5% HC (≥ 200 mg/dl) 79.2% HT (> limite superiore per sesso ed età)	La maggior parte dei pz (21/24) trattati con 2 NRTI + RTV + SQV
27 Maschi 23 Femmine	3.0-18.0 9.0±4.1*	HC (> 210 mg/dl) nel 20% dei pz trattati con PI, 0% dei pz <i>naïve</i> HT (≥ 145 mg/dl) nel 40% dei pz in PI, 5% dei pz <i>naïve</i> Alti livelli LDL-c (> 130 mg/dl) nel 43% dei pz in PI, 15% dei pz <i>naïve</i>	Differenza significativa nella prevalenza di dislipidemia in bambini in PI rispetto ai pz <i>naïve</i>

HC: Ipercolesterolemia; HT: Ipertrigliceridemia; BMI: Body mass index; PI: Inibitore della proteasi; NRTI: inibitore analogo nucleosidico della trascrittasi inversa; NNRTI: inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa; RTV: Ritonavir; SQV: Saquinavir; ARV: terapia antiretrovirale; d4T: Stavudina

Uno studio prospettico randomizzato di 48 settimane su 28 bambini HIV-infetti ha mostrato un miglioramento significativo del profilo lipidico dopo sostituzione dei PI (nelfinavir, lopinavir e ritonavir) con efavirenz e di stavudina con tenofovir. Tuttavia questo miglioramento non può essere associato in maniera univoca alla sostituzione di uno solo o di entrambi i farmaci.

### Disordini del metabolismo glucidico

Una serie di disordini del metabolismo glucidico, dall'insulinorestenza (IR) al diabete di tipo 2, sono stati associati all'infezione da HIV e alla HAART. **Jaquet e coll.** hanno valutato 39 bambini HIV+, di cui 31 trattati con PI. In tutti i pazienti è stata rilevata normale tolleranza al glucosio, ma i livelli plasmatici di insulina e il rapporto insulinemia/glicemia a digiuno erano aumentati nei soggetti con LS (33%) rispetto ai soggetti senza LS.

Un altro studio mostra normali livelli di glicemia a digiuno in 40 soggetti HIV-infetti e riscontra insulino-resistenza in 3 casi (8%).



L'insulinemia a digiuno di questi 3 soggetti era compresa tra 34 e 40mU/ml e tutti mostravano segni evidenti di redistribuzione del grasso.

**Bockhorst e coll.**, sulla base di un rapporto glucosio/insulina inferiore a 7.0, hanno dimostrato la presenza di IR in 9/26 bambini HIV+ (35%). Tutti questi bambini erano trattati con PI (nelfinavir o ritonavir) e soltanto 2 di loro mostravano segni di lipodistrofia.

In una corte di 50 bambini HIV+, in prevalenza prepuberi, le glicemie a digiuno erano comparabili nei bambini trattati con PI e in quelli PI-naïve. La variabile più strettamente correlata al valore di insulinemia a digiuno e all'*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* è lo stadio puberale. Questa osservazione può essere in parte spiegata dall'alta sensibilità all'insulina nei bambini prima dell'inizio della pubertà e alla fisiologica diminuzione di tale sensibilità in pubertà.

### Disfunzioni vascolari

Il bambino HIV+ ha un potenziale di sopravvivenza e quindi anche di esposizione alla terapia di almeno due decenni maggiore rispetto al soggetto adulto. Assumendo che il rischio cardiovascolare sia direttamente proporzionale alla durata di esposizione alla HAART e che la malattia cardiovascolare abbia origine nel bambino, ne deriva che bambini HIV-infetti trattati con HAART abbiano un rischio aumentato di sviluppare aterosclerosi.

Di recente l'impiego di nuove tecniche poco invasive ha reso possibile l'osservazione del danno cardiovascolare nel bambino e nel giovane adulto. I metodi più utilizzati sono la misurazione dello spessore intima/media della carotide (IMT) e la dilatazione flusso mediata dell'arteria brachiale (FMD).

Queste nuove tecniche sono state recentemente impiegate per lo studio della funzionalità vascolare nel bambino HIV+.

**Bonnet e coll.** hanno valutato l'IMT carotideo, la distensibilità e l'FMD dell'arteria brachiale in 49 bambini HIV-positivi e 24 controlli sani.

Dei 49 bambini HIV+ 34 erano trattati con HAART e 15 non erano trattati. Le variazioni sisto-diastoliche del diametro carotideo e l'FMD brachiale erano significativamente inferiori nei pazienti rispetto al controllo; mentre non sono state riscontrate differenze nell'IMT carotideo. I dati osservati nello studio supportano l'ipotesi sia di un ruolo diretto dell'HIV che dei farmaci antiretrovirali nell'indurre disfunzioni vascolari.

**I bambini HIV-infetti trattati con HAART hanno un rischio aumentato di sviluppare aterosclerosi per la maggiore durata di esposizione alla HAART rispetto all'adulto**

La bibliografia di questo numero di Read Files è disponibile on line al seguente indirizzo web

[www.readfiles.it](http://www.readfiles.it)

Jacopo Dalai  
Psicologo, Vicepresidente  
Arché ONLUS, Milano

## Il bambino sieropositivo, alcuni aspetti psicosociali

**Ancora oggi la scoperta della malattia del piccolo può avvenire in contesti di forte privazione sociale e relazionale e l'HIV/AIDS è spesso legato a significati simbolici di colpa e morte**

“*Siamo solo bambini*” è il titolo di una pubblicazione del 1994, forse la prima in Italia a trattare il tema dell'HIV pediatrico nella sua dimensione psicologica. Il libro partiva dai disegni dei bambini sieropositivi, dai loro vissuti per arrivare a quelli dei loro familiari, dei medici, dei volontari, degli operatori sociosanitari. Il titolo del libro voleva, tra l'altro, sottolineare il rischio di un'identificazione *tout court* del bambino sieropositivo con la sua patologia.

Assistiamo oggi alla fatica di tanti ragazzi sieropositivi che prima dell'introduzione della terapia HAART hanno vissuto l'esperienza di essere considerati e trattati come *bambini senza tempo*, intorno ai quali le ansie e paure degli adulti, seppur legittime, spesso hanno generato un vuoto di comunicazione, nel quale malattia e storia familiare venivano messe sotto silenzio.

Si è trattato di riconoscere e rivendicare la dignità di *pensiero* del bambino sieropositivo. Per la nostra esperienza è stato fondamentale creare e preservare spazi di pensiero. Spazi dove riconoscere e avere la libertà di pensare le proprie paure. Questo ha significato per volontari, psicologi, infermieri e medici mettersi in gioco nella relazione con i bimbi e insieme sostenere genitori, nonni e parenti, nelle loro enormi fatiche e angosce, attraversando storie di lutti, disgregazione e senso di colpa. Cercando, in contesti di grande fragilità, la possibilità di trovare un “come” per parlare e ascoltare il proprio bambino.

Questa sensibilità oggi sembra essere più diffusa.

Esistono esperienze dove la comunicazione della diagnosi al preadolescente e all'adolescente (questione evidentemente centrale, approfondita in un altro contributo di questo numero di ReAd Files) si dipana in un vero e proprio percorso, curato, di ampio respiro, che vede coinvolti il ragazzo la sua famiglia, medico, terapeuta, volontari, educatori. Simona Trotta, psicoterapeuta, descriveva la sua stanza, nel reparto di pediatria dell'ospedale Sacco di Milano, come *la stanza delle emozioni* accanto agli studi medici. E' un'immagine non solo efficace: semplicemente bella, soprattutto per chi negli anni ha lavorato, non senza ostacoli, per costruire e modellare queste opportunità.



Anche oggi, dopo che in Italia grazie ai protocolli terapeutici da tempo abbiamo assistito ad un radicale abbattimento della trasmissione verticale e quindi a una progressiva riduzione del numero di bambini sieropositivi, ricorrono alcune questioni e la necessità di attenzione. Peraltro, nella nostra esperienza, la nascita di un bambino infetto è oggi a volte legata ad una vicenda personale e familiare tortuosa e complessa, che di fatto ha allontanato e/o tenuto lontano la futura mamma da pratiche diagnostiche e terapeutiche.

Ancora oggi la scoperta della malattia del piccolo può avvenire in contesti di forte deprivazione sociale e relazionale, ancora oggi, nonostante un progresso culturale, HIV/AIDS è spesso legato a significati simbolici di colpa e morte. A questo proposito, meriterebbe un approfondimento di carattere antropologico il tema della malattia, di questa malattia, in culture a cui appartengono le mamme sieropositive migranti che incontriamo e accogliamo nei nostri servizi.

Da un punto di vista psicosociale ci sembra importante guardare *precocemente* ai fattori protettivi del bambino, futuro adolescente e giovane adulto. La comunicazione della diagnosi non va solo "preparata", ma è importante, come detto, supportare il nucleo familiare nella sua funzione di principale ambiente di crescita e sviluppo. La qualità delle relazioni del piccolo con la sua mamma e con la famiglia rappresentano il fattore di protezione fondamentale.

Accanto a questo, ancora oggi, è necessario lavorare per l'integrazione sociale del bimbo e del ragazzo, sostenerlo in tutte quelle occasioni di socializzazione e di espressione delle proprie capacità relazionali e non solo.

"*Siamo solo bambini*" significa ancora oggi pensare ad uno sviluppo dell'identità del bambino dove la malattia non venga negata e rimossa, ma che sia anche rivolto *oltre* la malattia. È eloquente il messaggio di un ragazzo sieropositivo che voleva lasciare la scuola in seconda media, dopo aver notato che per lui non c'erano regole "*tanto veniva promosso lo stesso*". L'orizzonte di tanti nostri interventi educativi è quello delle comunità di appartenenza dei bambini, la costruzione di una rete con soggetti non solo sociosanitari, al fine di favorire l'integrazione nei naturali contesti di vita e di crescita.

Il tema della malattia del bambino è un tema *anche* familiare, che si intreccia a diverse dimensioni dell'esistenza, suggerendo quando necessari, degli interventi supportivi in ambito psicosociale che abbiano la caratteristica della multimodalità e multidimensionalità.

**La comunicazione della diagnosi non va solo "preparata", ma è importante sostenere il nucleo familiare nella sua funzione di principale ambiente di crescita e sviluppo**

Cristina Colli  
Matteo Lancini  
Istituto Minotauro,  
Milano

## I problemi psicologici degli adolescenti HIV+

**La comunicazione della diagnosi in età evolutiva crea una serie di problematiche complesse e specifiche sul versante dell'individuo e delle sue relazioni affettive e sociali**

L'adolescenza rappresenta una fase particolare nello sviluppo psicologico individuale, caratterizzata da difficoltà ma anche da significative possibilità di cambiamento. Il percorso verso la posizione adulta richiede all'adolescente la realizzazione di compiti evolutivi importanti; ci riferiamo, in particolare, a compiti fase specifici quali la mentalizzazione del corpo in trasformazione, la rivisitazione della relazione con le figure genitoriali ed i processi di separazione ed individuazione che la promuovono, la formazione di un sistema di valori personale e la "nascita sociale" nello spazio allargato del gruppo spontaneo dei pari età e della scuola.

La sieropositività in adolescenza è in forte connessione e, contemporaneamente, si contrappone al raggiungimento di questi compiti evolutivi, rischiando di invaderli violentemente. Ad esempio, le potenzialità sessuali e generative, messe in moto dalla pubertà, risultano a rischio proprio mentre vanno affrontate ed elaborate; i rapporti familiari si ridisegnano sulla base di rivelazioni straordinarie e improvvise che modificano immagini e ruoli; l'accesso al gruppo dei pari rischia di essere ostacolato dalla paura di esclusioni e rifiuti. Inoltre, essere sieropositivi comporta spesso la scelta di mantenere, e difendere con forza, il segreto riguardo la propria condizione.

Questa situazione, in età evolutiva, crea una serie di problematiche complesse e specifiche sul versante dell'individuo e delle sue relazioni affettive e sociali. Il segreto ha mutato significato, in parallelo con l'evolversi della malattia; inizialmente il bisogno è stato comprensibilmente quello di proteggere i minori da una realtà traumatica e senza speranza. Successivamente quando l'evento della morte fisica si è allontanato, grazie ai progressi farmacologici, si sono imposte nuove questioni: le esigenze educative e sociali che la crescita di ogni bambino e adolescente porta con sé; i cambiamenti della malattia, in coincidenza con le nuove prospettive di vita e la rinascita di progetti personali. Si è dunque cercato di affrontare questi temi da un punto di vista psicologico, inizialmente nell'ambito di una ricerca-intervento, focalizzata sul problema della comunicazione della diagnosi, realizzata dall'*équipe* dell'Istituto Minotauro di Milano, in collaborazione con il "Gruppo di Volontariato per Minori e Adulti Sieropositivi", Anlaidi Sezione Lombarda e la Clinica Pediatrica "De Marchi" di Milano e, successivamente, attraverso l'attività del Consultorio Psicologico (rivolto agli adolescenti, ai genitori, ai volontari e a tutte le figure professionali coinvolte nella gestione di problematiche connesse alla sieropositività in età evolutiva) avviato presso l'Istituto Minotauro con il sostegno di Anlaidi Sezione Lombarda ed il patrocinio dell'Assessorato Famiglia, Scuola e Politiche Sociali del Comune di Milano.

Il lavoro di consulenza psicologica si è posto principalmente due obiettivi: l'organizzazione di uno spazio di *counseling* psicologico per i minori e i loro genitori, e l'indi-

viduazione di strategie di intervento più aderenti ai bisogni evolutivi degli adolescenti sieropositivi, anche attraverso il confronto con gli operatori, sia sanitari che socio-educativi, ed i volontari coinvolti nei singoli casi.

Il materiale clinico raccolto e l'elaborazione del lavoro di *équipe* offrono diversi spunti di riflessione, che sinteticamente e schematicamente qui riassumiamo:

- attualmente le ansie prevalenti nelle famiglie con minori sieropositivi riguardano, in particolar modo, il timore di "morte sociale": reazioni di rifiuto ed isolamento da parte della società come risposta possibile, e troppo spesso verificata, alla rivelazione della sieropositività

- la comunicazione della sieropositività dovrebbe connotarsi, in età evolutiva, non come un evento puntiforme da agire, temuto e rimandato nel tempo, ma come un progressivo processo da attuare in modo personale e specifico, a partire dalle risorse emotive e dalla storia che ogni famiglia ed ogni minore ha costruito in rapporto alla malattia

- esiste un rapporto particolare fra sieropositività e relazioni familiari: l'esplicitazione della malattia coincide talvolta con il disvelamento di una realtà nascosta che può riguardare altri membri della famiglia e "pezzi" di storia familiare (ad esempio: la reale causa di morte di uno o di entrambi i genitori). Spesso gli adulti tacciono o si sottraggono dal confronto con gli adolescenti, temendo eventuali reazioni negative e di rifiuto, da parte del ragazzo, per essere stato così a lungo "tradito" dagli adulti di riferimento e si difendono dalla possibilità che un passato diverso da quello raccontato ed un futuro segnato dalla malattia portino ad un cambiamento radicale nelle relazioni affettive familiari. Ancor più profondamente, l'impossibilità della comunicazione adulto-adolescente si lega all'aspetto dell'infettività, della trasmissibilità che caratterizza questa malattia; ciò che non si riesce a esprimere è il fatto che chi è malato non solo è vittima della malattia ma ne è anche portatore attivo.

Confrontarsi adeguatamente con la sieropositività, in età evolutiva, richiede di realizzare un processo di simbolizzazione progressiva e graduale, e quindi l'integrazione, meno traumatica possibile, nell'immagine di sé, da parte del bambino e successivamente dell'adolescente, della propria condizione. Per quanto concerne gli adolescenti, è quindi apparso utile, dopo la prima fase di lavoro mirata a rendere possibile la comunicazione della diagnosi, proporre, accanto all'offerta di un supporto psicologico individuale, la partecipazione ad un gruppo di discussione formato da coetanei. Un gruppo di pari, che ha in comune la medesima condizione di sieropositività, rappresenta un contenitore comune di condivisione e di apertura, che può costituirsi come una risorsa potente in cui potersi esprimere e trovare un rispecchiamento di stampo fraterno che sollecita, anziché inibire, l'espressione di sentimenti e vissuti personali.

E' stato così avviato, sperimentalmente e con la nostra conduzione, un primo gruppo di discussione, finalizzato alla messa in comune di storie, idee ed esigenze da parte di adolescenti sieropositivi.

A conclusione di queste osservazioni, si può affermare che, se alcune esperienze risultano valide, e da sostenere in futuro, ancora molto resta da pensare e da realizzare al fine di promuovere e sostenere la crescita degli adolescenti sieropositivi e il loro reale inserimento sociale.

**È' inoltre utile proporre la partecipazione ad un gruppo di discussione formato da coetanei, che ha in comune la medesima condizione di sieropositività**

Enrica  
Tamburrini  
Istituto di Clinica  
delle Malattie Infettive,  
Università Cattolica  
S. Cuore, Roma

## Il passaggio in cura dal pediatra all'infettivologo

**E' necessario facilitare il passaggio in cura sostenendo l'adolescente e permettendogli di mettersi in relazione con la medicina degli adulti dell'infettivologo senza tagliare i ponti con il passato raffigurato dal rapporto paterno con il pediatra**

L'impatto della terapia antiretrovirale sull'infezione da HIV acquisita nei primi anni di vita (e per la stragrande maggioranza acquisita dalla madre) non è del tutto definito.

Studi osservazionali hanno riportato una ridotta mortalità. **Patel e coll.** (*Clin Infect Dis* 2008;46:507-515) hanno segnalato che nel periodo 1996-2006 su 1236 bambini ed adolescenti con infezione da HIV acquisita in periodo perinatale l'uso dell'HAART è altamente efficace determinando una riduzione del 76% della mortalità HIV relata (comparando terapia HAART vs non-HAART). Questo conferma quanto già segnalato da **de Martino e coll.** (*JAMA* 2000;284:190-197) su una casistica italiana (71% di riduzione tra HAART e non terapia) e da **Gortmaker e coll.** (*N Engl J Med* 2001;345:1522-8) (67% di riduzione comparando regimi che includevano inibitori della proteasi vs tutti gli altri regimi).

Studi osservazionali hanno riportato una ridotto tasso di ospedalizzazione (**Viani et al**, *Clin Infect Dis* 2004;39:725-731; **Kourtis et al**, *Pediatrics* 2007;120:236-243) e della morbilità globalmente considerata (**Judd et al**, *Clin Infect Dis* 2007;45:918-924). In particolare **Judd e coll.** hanno riportato che a metà del 2006, dei 1441 bambini HIV infetti nel Regno Unito e in Irlanda, il 31% avevano 5-14 anni e il 38% > 15 anni.

Questo "clima" cambiato, ma in gran parte ancora in cambiamento, ha colto impreparati, famiglie e medici/strutture sanitarie. **Jonathan Dee** sul New York Times del 26 giugno 2005 definisce questa condizione *unexepected adolescence* e puntualizza come si sia passati da *a medical program with mental-health support* a un *mental-health program with medical support*. E questa transizione, se la vediamo longitudinalmente nel singolo individuo, è una transizione puntualizzata anche dal passaggio dall'infettivologo pediatra all'infettivologo degli adulti; e il passaggio da un "medico protettivo" e da una "medicina paternalistica" ad un dottore "adulto" e una medicina "con relazione rispettosa, ma adulta ed autoresponsabilizzante" può esser vissuto come traumatico.

Aspetti medici importanti accompagnano il bambino con infezione da HIV nel suo passaggio attraverso l'adolescenza verso l'età adulta.

Il trattamento dell'infezione da HIV è difficile, gravemente condizionato dagli schemi terapeutici precedentemente utilizzati e dall'accumularsi di resistenze del virus alle grandi "storiche" classi di farmaci anti HIV. Nuove classi di farmaci antiretrovirali già disponibili per gli adulti non lo sono ancora per i ragazzi 10-14-18enni (ma soprattutto non sono "specificatamente" studiate per loro). E loro avrebbero bisogno, ancor più degli adulti di schemi "facili" per modalità di assunzione (via orale, monosomministrazione quotidiana, ecc.) e minimi/assenti effetti collaterali a medio-lungo termine (sull'osso, sull'apparato cardiovascolare, sul metabolismo in genere, ecc.). Un'ottima aderenza alla terapia è difficile da ottenere, anche per il significato di "forte stigma sociale" dell'HIV tra gli adolescenti (uno degli insulti che si sentono più spesso è "non avrai mica l'AIDS?").

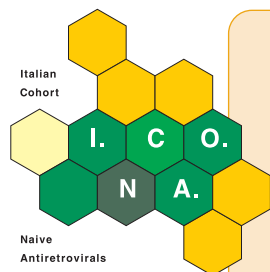
La lunga durata di terapia antiretrovirale e l'uso di farmaci "ad alto rischio metabolico"

hanno causato pesanti danni agli adolescenti/giovani adulti con infezione da HIV perinatale che l'infettivologo comincia ad osservare nella quotidianità. *Pavia-Ruz* ha riportato di recente (2007) che la sindrome lipodistrofica, intesa come "alterazioni del corpo" e anomalie metaboliche, interessa il 71% della casistica messicana. Alterazioni dell'osso con precoce invecchiamento e fragilità e alterazioni endocrine sono frequenti da osservarsi. L'approccio diagnostico e gli interventi "sanitari" alla lipodistrofia/alterazioni metaboliche sugli adolescenti non hanno protocolli concordati.

Ma l'immagine corporea così pesantemente modificata è un dramma per adolescenti/giovani adulti: ciò si inserisce su processi di crescita adolescenziali dalle difficili dinamiche. E l'approccio alla sessualità e alle relazioni interpersonali è particolarmente problematico. Alla sessualità, in una condizione in cui al sesso si associa la trasmissione di una infezione "grave" (e come tale è usualmente percepita) che comporta il rischio di non adottare misure atte a contenere la trasmissione dell'infezione, di trovarsi di fronte a gravidanze non desiderate e di acquisire altre malattie a trasmissione sessuale quale l'infezione da HPV (con tutte le problematiche relative alla vaccinazione delle giovani HIV positive). Alle relazioni interpersonali, in una condizione sociale talvolta difficile (in condizione di monogenitorialità, di genitorialità vicarie, in famiglie affidatarie/adottive), avere una progettualità di relazione interpersonale stabile, progettare una famiglia con dei figli sembra un ostacolo insormontabile. E la progettualità lavorativa, quando le condizioni di salute hanno talvolta reso difficile la frequenza della scuola o la scuola non è stata accogliente per un bambino HIV positivo, magari "difficile" e bisognoso di "sostegno", può essere limitata. Tornando all'importante aspetto "gravidanza", esso è in aumento anche in Italia; già nel 2003 su *MMWR (Zorilla et al 2003;52:149-151)* veniva riportato che nel periodo 1998-2002 erano state osservate 10 gravidanze in otto giovani donne a Porto Rico; gli Autori, pur nella limitatezza di questa segnalazione, tra le altre note, evidenziavano le mutazioni genotipiche dei ceppi virali e il rischio di trasmetterli al partner e ai nuovi nati.

In conclusione, questa complessità di aspetti, personali, sociali, sanitari pone l'accento sulla assoluta necessità che vengano ricercati modelli assistenziali multidisciplinari per i giovani con infezione da HIV acquisita in modo verticale: in ambito specialistico, il pediatra non può essere il padre che caccia il piccolo, deve essere il padre che fa crescere e accetta l'allontanamento, l'infettivologo deve accogliere senza tagliare i fili con il passato, lo psicologo che ha aiutato nei processi di comunicazione (in particolare dell'infezione da HIV) e di crescita deve essere sempre di supporto e altri specialisti (dal dietologo al cardiologo al ginecologo al sessuologo ecc.) devono intervenire; ma non si può prescindere dal medico di base, di medicina generale; e i servizi sociali devono essere coinvolti; e l'associazionismo in senso lato svolge un ruolo importante. Tutto ciò per garantire il diritto alla vita qualitativamente dignitosa (salute inclusa, ma non solo) della persona giovane HIV positiva, e in precedenza del bambino HIV positivo.

**In questo percorso di crescita, l'adolescente deve essere accompagnato dal supporto di altri specialisti: psicologo, dietologo, sessuologo ecc.**



# Fondazione I.Co.N.A.

## Il Presidente, prof. Mauro Moroni



L'attribuzione dell'EXPO 2015 alla Città di Milano è un successo del sistema ITALIA che è stato universalmente attribuito alla scelta di accettare la sfida tramite il concorso di tutte le Istituzioni.

Il Governo Nazionale, la Regione Lombardia, la Provincia ed il Comune di Milano sono stati capaci di accantonare ciò che li divide per presentarsi uniti sulla scena internazionale.

Operare "in rete" per raggiungere un obiettivo condiviso è, in Italia, tradizionalmente difficile e ciò continua a penalizzarci nel confronto con altri Paesi. ICoNA è un'iniziativa che può essere definita esemplare perchè fonda il suo successo sulla dimostrata capacità ed efficacia di un decennale lavoro in rete.

ICoNA nasce nel marzo 1997 come rete nazionale intesa allo scopo di raccogliere dati e materiali biologici in soggetti HIV+ "naïve" per terapia antiretrovirale. Hanno contribuito alla coorte 70 Centri clinici, coordinati da 6 sedi Universitarie. Nell'arco dei primi 10 anni di attività ha prodotto 104 pubblicazioni su Riviste Internazionali, 122 presentazioni a Congressi Internazionali ed è inserita in 4 coorti sovranazionali.

I costi sono stati interamente coperti da GSK, cui va il più vivo ringraziamento assieme ai Centri che per 10 anni hanno alimentato la coorte con precisione e puntualità.

Dall'11 dicembre 2006 ICoNA è Fondazione. È questo un punto di arrivo ma soprattutto un punto di partenza e quindi un impegno ed una scommessa.

La Fondazione conferisce alla coorte forza e dignità istituzionale. Il patrimonio è rappresentato dai dati clinico-epidemiologici, dal materiale biologico e da un fondo economico, interamente donati gratuitamente da GSK. La scommessa e l'impegno consistono nel garantire alla **Fondazione ICoNA** il successo maturato nei dieci anni precedenti.

Il primo anno di attività è positivo e quindi incoraggiante.

L'Industria Farmaceutica ha risposto con generosità comprendendo il valore di una coorte nazionale sull'andamento dell'epidemia. 50 Centri clinici hanno rinnovato l'adesione alla **Fondazione ICoNA**. Sono attualmente in corso 35 studi vagliati dal Comitato Scientifico e licenziati dal Consiglio d'Amministrazione che si fondano sui dati della Coorte. È stata rinnovata la partecipazione di ICoNA agli studi inter-coorte D:A:D, ART-Cohort Collaboration, CHAVI, Cohere.

Le premesse sono quindi incoraggianti. L'epidemia da HIV continuerà, anche con la disponibilità a farmaci efficaci e di presidi diagnostici raffinati, a suscitare nuovi quesiti.

ICoNA si propone come utile strumento per evidenziarli precocemente e segnalarli alla Comunità Scientifica ed alle Istituzioni. Il ringraziamento più vivo a quanti ne garantiscono l'operatività e l'augurio di un secondo decennio di proficuo lavoro insieme.



# ICoNA: a dieci anni dalla costituzione della coorte

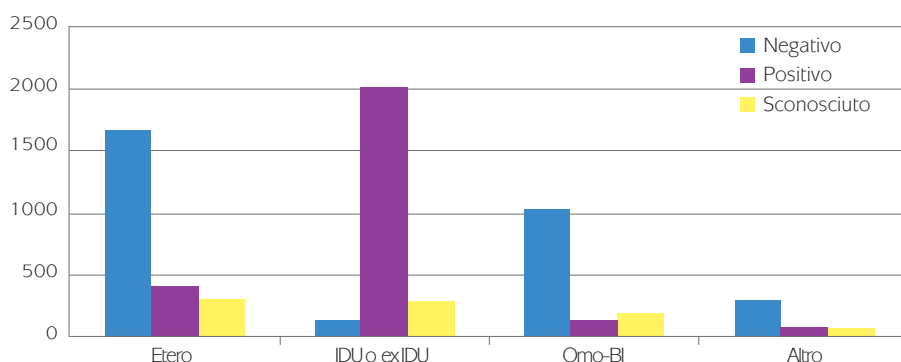
Antonella d'Arminio Monforte

Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano

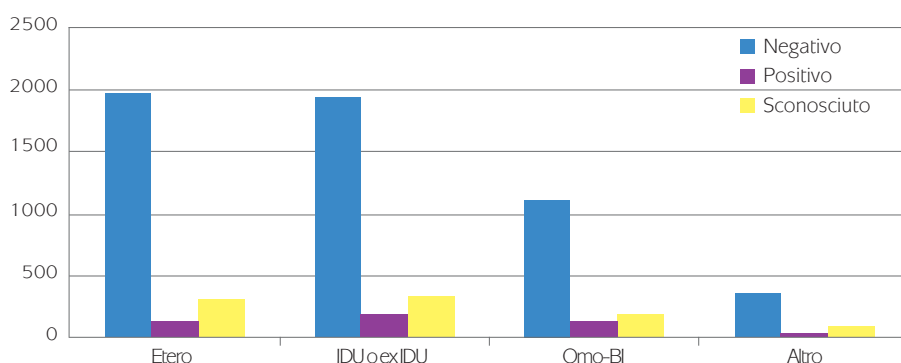
La fotografia della *coorte di naïve* italiani è stata recentemente aggiornata a seguito della costituzione della **Fondazione ICONA**, erede della coorte **ICONA**, già in atto a partire dal 1997. Al 30 marzo 2008 sono arruolati 6542 pazienti, in diverse regioni italiane; il 29% donne, il 57% infettati per via sessuale (etero o omo-), il 6% di provenienza non europea, il 40% infetto da HCV e il 7% da HBV. La prevalenza dei diversi marcatori per virus epatitici è strettamente dipendente dalla modalità di acquisizione dell'infezione da HIV, come evidenziato nelle **figure 1 e 2**.

Come evidenziato dall'ultimo aggiornamento della coorte, la prevalenza dei diversi marcatori per virus epatitici è strettamente dipendente dalla modalità di acquisizione dell'infezione da HIV

**Figura 1** Distribuzione della coinfezione da HCV in base alle categorie di rischio (n= 6542)  
(sono stati considerati tutti i tipi di test diagnostici utilizzati)



**Figura 2** Distribuzione della coinfezione da HBV in base alle categorie di rischio (n= 6542)  
(sono stati considerati tutti i tipi di test diagnostici utilizzati)



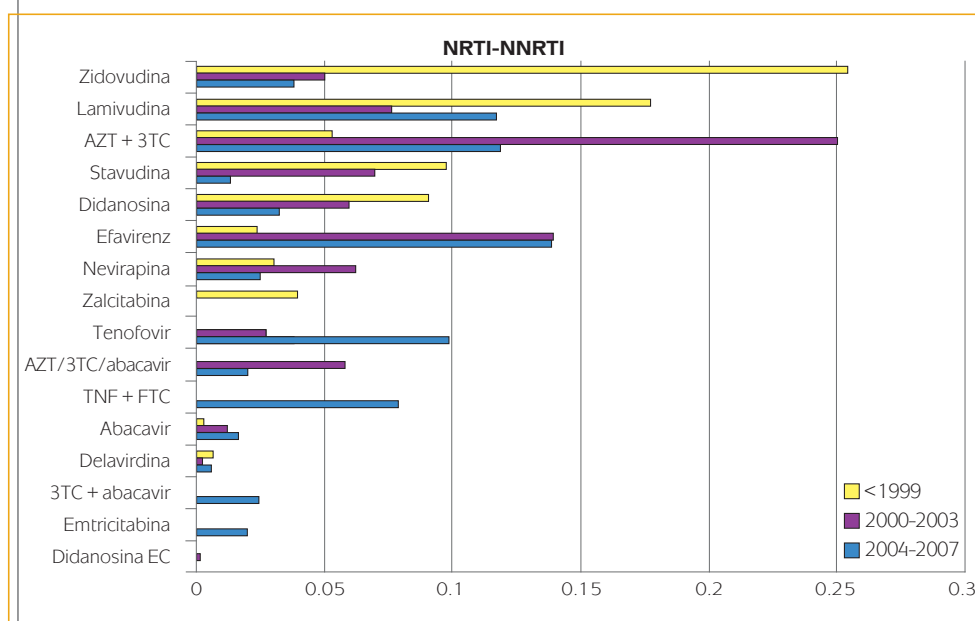
**Le patologie opportunistiche sono ancora la prima causa di morte nella popolazione HIV positiva italiana**

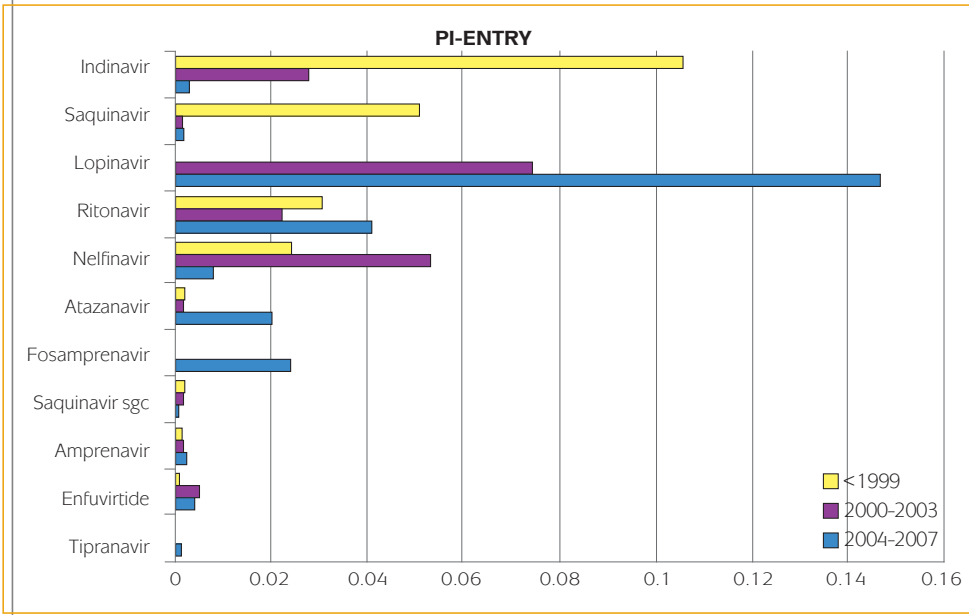
Dalla moltitudine di dati clinici che la coorte può fornire appaiono interessanti alcune osservazioni:

- in questi 10 anni di osservazione si sono verificati 439 decessi: il 20% circa è da attribuirsi a malattia epatica, il 3% circa a eventi cardiovascolari e il 44% circa a malattie HIV correlate. Nonostante quindi la disponibilità di terapie altamente efficaci, la morte per patologie opportunistiche è ancora la prima causa di morte nella popolazione HIV positiva italiana, anche se afferente a centri qualificati e con disponibilità di cure
- un'altra osservazione degna di nota riguarda il dato che il 5% dei soggetti presentavano già una diagnosi di AIDS al momento dell'arruolamento nella coorte; si tratta con ogni probabilità dei cosiddetti AIDS *presenter* soggetti che arrivano tardivamente alle cure quando già affetti da patologie opportunistiche, ignari del proprio stato di HIV positività
- particolarmente interessanti sono i dati relativi ai diversi schemi di terapia antiretrovirale introdotti come prima terapia. Tali schemi sono molto diversificati a seconda dell'anno di inizio della terapia e rispecchiano quindi fedelmente il progredire delle conoscenze sul trattamento antiretrovirale.

Così nell'ultimo periodo (2004-2007), per quel che concerne l'utilizzo di inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, si assiste a uno *shift* da zidovudina e stavudina a tenofovir e abacavir (figura 3). Tra gli inibitori della proteasi indinavir, il più utilizzato nel periodo 1997-1999 attualmente lascia il posto a lopinavir e in misura minore atazanavir e fosamprenavir (figura 4). La durata mediana della prima terapia è di 348 giorni. La principale causa di modificazione della prima terapia resta la tossicità: il 46% dei soggetti che devo-

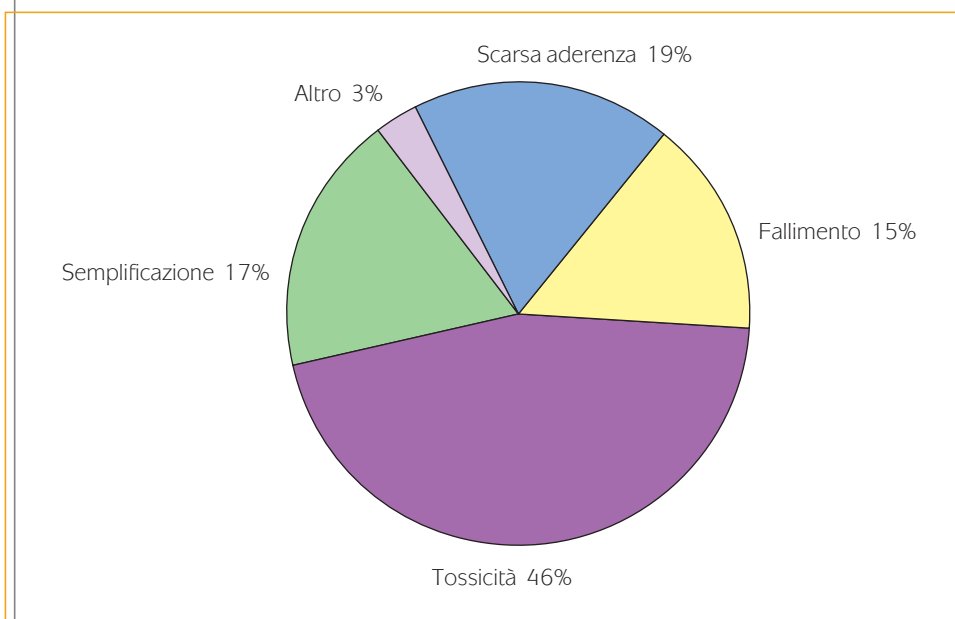
**Figura 3** Schemi di terapia antiretrovirale introdotti come prima terapia



**Figura 4** Schemi di terapia antiretrovirale introdotti come prima terapia

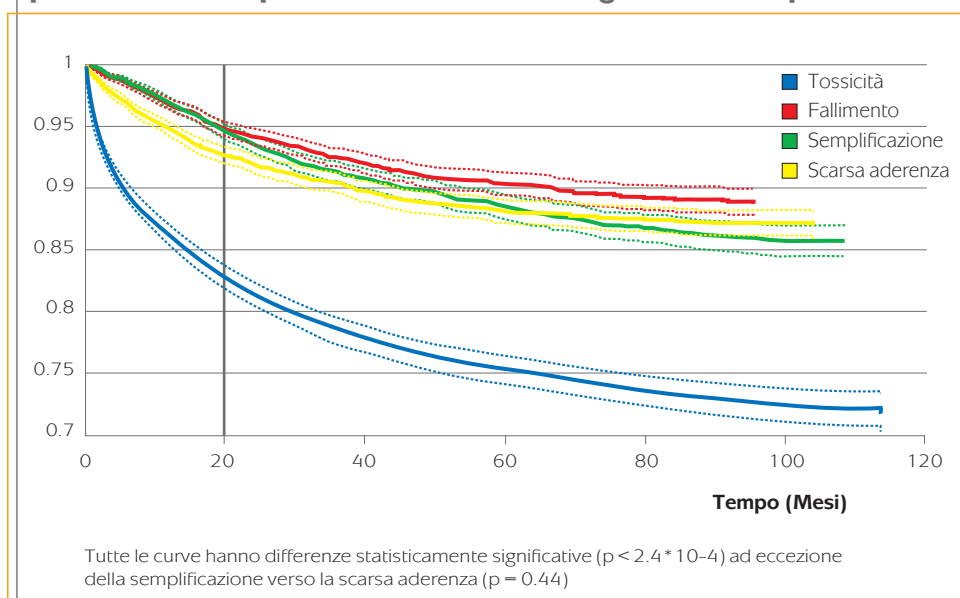
I dati relativi agli schemi di terapia di prima linea rispecchiano il progredire delle conoscenze sul trattamento anti-retrovirale

no modificare il primo regime lo fanno a causa di effetti collaterali o tossicità, il 19% per ridotta aderenza, il 17% per sostituire la terapia in corso con regimi più semplificati e il 15% per fallimento viro-immunologico o clinico (figura 5).

**Figura 5** Prima linea di terapia: motivi dell'interruzione (n = 3234)

La probabilità di sospendere la terapia iniziale per tossicità/effetti collaterali è maggiore delle probabilità di sospendere la terapia per altre cause

**Figura 6** Analisi di Kaplan Meier relativa alla probabilità di proseguire la prima linea di terapia calcolata in base alla ragione della sospensione



Nella **figura 6** viene evidenziata la probabilità di modificare (o in maniera speculare non modificare) il regime iniziale a seconda delle motivazioni.

E' anche macroscopicamente visibile che la probabilità di sospendere la terapia iniziale per tossicità/effetti collaterali è maggiore delle probabilità di sospendere la terapia per altre cause.

PREMIO SCIENTIFICO

ReAdfiles

ReAdfiles

E' indetto il concorso per l'assegnazione di un Premio Scientifico dell'importo di **euro 5.000,00 (cinquemila/00)**, da assegnare al ricercatore italiano distintosi nel campo della ricerca sull'AIDS per il miglior lavoro pubblicato nel periodo **dal 1 luglio 2007 al 30 giugno 2008**.

La Commissione esaminatrice sceglierà il vincitore tra i ricercatori che presenteranno domanda e che abbiano i seguenti requisiti dichiarati con autocertificazione in base alla legge 127/1997.

**a)** cittadinanza italiana

**b)** età inferiore ai 40 anni all'atto della presentazione della domanda

**c)** il lavoro scientifico da presentare deve essere interamente eseguito in un centro di ricerche italiano e documentato con pubblicazione compresa nelle date sopra riportate e va presentato in originale o in copia autenticata.

L'autore della pubblicazione presentata deve essere il primo autore dell'articolo a stampa.

Le domande di ammissione al concorso dovranno essere spedite via posta mediante raccomandata alla Redazione della rivista ReAd Files **entro il 15/09/2008** o consegnate a mano alla segreteria in Via Gallarate, 106 - 20151 Milano **entro il 18/09/2008 ore 12.00**. Farà fede la data del timbro postale o della consegna a mano.

Al concorso non può partecipare chi ha già vinto un Premio "Read Files".

I candidati dovranno allegare i seguenti documenti in duplice copia:

- 1)** domanda di ammissione al concorso comprendente la dichiarazione di cui ai punti a) e b)
- 2)** il documento di cui al punto c) (estratto della rivista, originale della rivista o copia del lavoro on line su internet)
- 3)** breve curriculum vitae.

La Commissione esaminatrice sarà composta da 3 esperti della materia: 2 componenti del Comitato di Redazione della rivista ReAd Files e 1 componente del Comitato Scientifico della rivista ReAd Files.

Il vincitore dovrà essere presente alla cerimonia di consegna, pena la decadenza del premio stesso.

La consegna del premio avverrà in occasione della cerimonia inaugurale del **Convegno Annuale SIMIT, Bergamo il 19 ottobre 2008**.

Il Comitato di Redazione di ReAd Files

Per informazioni: Segreteria di Read files - rivolgersi ad Elisa Valli presso Effetti, via Gallarate 106 - 20151 Milano

[readfiles@effetti.it](mailto:readfiles@effetti.it)  
[www.effetti.it](http://www.effetti.it)

## Dal 15<sup>th</sup> CROI: le strategie di prevenzione

**Luca Meroni** Dipartimento di Scienze Cliniche L. Sacco, Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia, Università degli Studi di Milano

**Nelle sessioni dedicate alla prevenzione dell'infezione da HIV per via sessuale è stato ribadito il ruolo della ART e l'inefficacia delle strategie comportamentali**

Luci e ombre nelle sessioni dedicate alla prevenzione della trasmissione dell'infezione per via sessuale. Unanime il consenso sull'inadeguatezza delle strategie ABC (abstinence - behaviour - condom), per la prevenzione nelle popolazioni. Grande enfasi è stata posta sulle potenzialità della circoncisione maschile. Il razionale di questi programmi si fonda sostanzialmente sull'osservazione che i paesi africani con la minore prevalenza di infezione da HIV sono quelli in cui la circoncisione maschile è più largamente diffusa (*Auvert, session 3: #2*). Purtroppo uno studio randomizzato disegnato *ad hoc*, pur avendo dimostrato una minore incidenza e trasmissione di infezioni erpetiche nell'uomo e di vaginosi batteriche nella donna, comorbidità notoriamente favorevoli la trasmissione di HIV, non è stato in grado di determinare una riduzione della trasmissione di infezione alle partner di pazienti HIV+ sottoposti a circoncisione al momento dell'ingresso nello studio (*Waver, session 9: #33LB*).

Allo stesso modo la chemioprolifassi delle recidive erpetiche in una popolazione di oltre 3000 soggetti HIV-/HSV2+, pure efficace nel ridurre il numero di episodi caratterizzati dalla presenza di lesioni ulcerate a livello genitale, non è risultato protettivo per la trasmissione dell'infezione da HIV rispetto al braccio di controllo non trattato (*Celum, session 9: #32LB*).

La terapia ARV somministrata con finalità preventive, è stata oggetto di uno studio condotto in Uganda con un *follow-up* di tre anni. La trasmissione dell'infezione si è ridotta di oltre il 90% nelle coppie discordanti nelle quali il partner HIV+ veniva posto in terapia antiretrovirale (*Bunnell, session 9: #29*). Complesso il panorama sulla profilassi pre-esposizione (PrEP). I primi approcci con spermicidi/microbicidi (N-9: nonoxynol-9) suscitavano non poche perplessità per il loro potenziale effetto lesivo sulle mucose e un loro presunto ruolo favorente la trasmissione dell'infezione.

Questi risultati gettarono per anni un certo discredito su queste ricerche, tuttavia l'improbabilità di un vaccino preventivo ne ha rinnovato l'attualità. Purtroppo anche recentemente uno studio condotto con un microbicida topico (CS: cellulose sulphate) è stato chiuso anzitempo per ragioni analoghe (*Mesquita, session 9: #26*).

I microbicidi (numerosi prodotti sono attualmente in fase II/III) possono agire con modalità differenti: inattivando/lisando in maniera aspecifica il virus presente nei fluidi vaginali (Buffergel DUET; SAVVY vaginal gel-C31G);

inibendo il legame del virus con le cellule *target* (PRO2000; Carraguard PC-515; CS); oppure agendo come sostanza specificamente antiretrovirale (TDF gel; TMC120-Dapivirina gel: un NNRTI) (*Karim, session 30: #96*).

I vantaggi di questo tipo di approccio sono intuitivi indipendentemente dal prodotto. Più subdoli appaiono invece gli aspetti negativi (trattandosi di prodotti topici si tende a sottostimarne le controindicazioni). Innanzitutto, come accennato sopra, la loro potenziale azione lesiva e pro-infiammatoria sulle mucose può addirittura favorire l'infezione.

La formulazione può costituire un problema: trattandosi in genere di gel, possono richiedere l'applicazione in prossimità del coito (con gli stessi inconvenienti del condom). Molto più utili a questo proposito dispositivi tipo ring o diaframmi a lento rilascio della sostanza (*session 28; Smith #559 a; Nel #559b*).

Infine per le sostanze ad azione antiretrovirale, i vantaggi rappresentati dal raggiungimento di elevate concentrazioni locali con effetti collaterali contenuti (*Kashuba, session 30: #95*) non possono scotomizzare i rischi della possibile selezione di mutanti resistenti così come non allertare per i costi non trascurabili (*session 93: Paltiel #563; Abbas #564*). In ogni caso si tratta di un settore potenzialmente strategico nel quale la ricerca deve continuare a fare investimenti consistenti.



**L'impiego di microbicidi topici, nonostante gli aspetti negativi, appare essere potenzialmente strategico**

# Trasmissione materno-fetale di HIV e allattamento al seno

**Stefano Rusconi** Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive, Ospedale Luigi Sacco, Università degli Studi, Milano

La prevenzione dell'infezione materno-infantile, nei paesi a risorse limitate è stata oggetto di diverse presentazioni

Le presentazioni riguardanti la prevenzione della MTCT (trasmissione dell'infezione materno-infantile) nei Paesi a risorse limitate, incluso l'allattamento, hanno occupato uno spazio rilevante all'interno del CROI 2008.

Sono stati presentati dati dello studio SWEN condotto in India nei bimbi allattati al seno, infettati con il sottotipo C (*Moorthy A et al. abstr. 44*), in cui è stato analizzato lo sviluppo della resistenza a nevirapina (NVP) tra i bimbi trattati con dose singola di NVP (sd-NVP) versus *extended-dose* NVP (ed-NVP).

I bimbi ricevevano sd-NVP ed erano poi randomizzati a ed-NVP + multivitaminico o solo multivitaminico nei giorni 8-42 di vita. La percentuale di resistenza a NVP è stata 92% in ed-NVP versus 38% in sd-NVP. I bimbi con un'infezione precoce (intrauterina e allattamento precoce) erano più a rischio di sviluppare resistenza a NVP. Le mutazioni associate a resistenza a NVP erano simili nei due gruppi: Y181C 42% e K103N 30% in ed-NVP, Y181C 40% e K103N 18% in sd-NVP. L'allattamento prolungato (6-14 settimane) o molto prolungato (>14 settimane) è stato un fattore predittivo di sviluppo di resistenza. L'analisi clonale ha rivelato un ulteriore 40% di resistenza nei bimbi che ricevevano ed-NVP.

Lo studio di fase II ANRS 12109 (*Arrive E et al. abstr. 45b*) ha riportato la tollerabilità e lo sviluppo di resistenze dopo sd-NVP + un ciclo breve di TDF/FTC come PMTCT. Le mamme ricevevano ZDV dalla settimana 28-38 al travaglio, TDF/FTC all'inizio del travaglio e per 7 giorni postpartum. La MTCT ha avuto luogo in 3 bimbi.

L'aggiunta di TDF/FTC è stata ben tollerata nelle donne e nei bimbi esposti: la soppressione prolungata della replicazione virale ha evitato lo sviluppo di resistenza a ZDV, NVP, TDF o FTC. TDF veniva somministrato alla dose di 600 mg, che in questa fase della gravidanza raggiungono concentrazioni pari a quelle ottenute con dosaggi standard (TDF 300 mg) nell'adulto; se la durata del travaglio è >12 ore è raccomandato somministrare di nuovo 2 compresse di TDF/FTC (*Hirt D et al. abstr. 47LB*).

Esperienze in Sud Africa (*Rollins L et al. abstr. 636*), Botswana (Mashi) (*Shapiro R et al. abstr. 637*; *Lockman S et al. abstr. 643*), Kenia (Kisumu) (*Okanda J et al. abstr. 645*) e Uganda (HIVNET 012) (*Aizire J et al. abstr. 642*) hanno mostrato che l'allattamento esclusivo per 6 mesi non rappre-





senza un fattore peggiorativo per la MTCT, il trattamento HAART e conseguentemente il controllo dell'infezione da HIV nella mamma che allatta è il miglior fattore predittivo della non-trasmissione e viceversa il prolungamento dell'allattamento al seno oltre i 6 mesi aumenta il rischio di MTCT senza benefici per la sopravvivenza del bimbo.

Il *follow up* a 12 mesi del progetto DREAM in Mozambico (Marazzi M et al. abstr. 639) ha mostrato la riduzione della MTCT di HIV da parte delle donne che hanno ricevuto l'HAART nel periodo post-natale. La MTCT è stata del 1.2% a 1 mese, 1.9% a 6 mesi e 2.9% a 12 mesi per 8 casi cumulativi. Si sono verificate 2 morti nelle donne e 11 nei bimbi (4 prima dei 6 mesi e 7 dopo i 6 mesi d'età). L'intervento ha ridotto la mortalità nelle donne del 41% e del 67% nei bimbi.

La riduzione del rischio di MTCT è stata del 93%.

La percentuale di bimbi HIV+ senza sintomi AIDS-correlati è stata del 92%, comprendendo nell'analisi i bimbi persi al *follow up*.

Quest'ultimo dato ha sollevato parecchie perplessità considerando quanto sia difficile operare questa stima nei Paesi a basse risorse.

**Esperienze in Sud Africa dimostrano che l'allattamento al seno non oltre i 6 mesi è il migliore fattore predittivo di non trasmissione**

## Aspetti pediatrici e adolescenziali

Alessandra Viganò, Valentina Pivetti Clinica Pediatrica, Ospedale L. Sacco, Università di Milano

**Aderenza, complicanze metaboliche e terapie di salvataggio sono problemi emergenti nella gestione del bambino e dell'adolescente HIV infetto**

Aderenza, complicanze metaboliche e terapie di salvataggio sono problemi emergenti nella gestione del bambino e dell'adolescente HIV infetto.

L'aderenza alla terapia è fondamentale per il controllo della malattia e numerose le barriere in ambito pediatrico (lunga durata di esposizione alla ART, età adolescenziale, ritardo nella comunicazione della diagnosi, appartenenza a gruppi familiari includenti persone a loro volta malate e con situazioni sociali complesse).

E' dunque prioritario esplorare tutte le strategie utili per sostenere la *compliance*.

*Rudy e coll. (abstract 580)* hanno valutato cicli di terapia breve (*stop-therapy* concordato dal venerdì alla domenica). I risultati a 48 settimane nei soggetti HIV infetti dalla nascita, quelli per i quali risulta più difficile mantenere una buona *compliance* perché più lunga è anche la durata di esposizione ai farmaci, sono poco incoraggianti, perché pur migliorando l'aderenza, la viremia si è mantenuta soppressa solo nel 53,3% della popolazione. Le alterazioni dell'omeostasi glucidica comportano un sostanziale rischio metabolico di diabete di tipo II e di patologia cardiovascolare e sinora sono state poco indagate.


Due sono stati gli studi presentati sull'argomento.

*Hadigan e coll. (abstract 591)* in 40 soggetti con una lunga esposizione alla ART (media 13,5 anni), hanno riscontrato una prevalenza di ridotta tolleranza glucidica del 20% e di insulino resistenza del 38%.

*Viganò e coll. (abstract 592)* in 37 soggetti hanno evidenziato la pubertà come fattore di rischio per l'insulino resistenza e che lo *switch* da regimi PI-based ad un regime includente 3TC/TDF/EFV migliorava l'insulino sensibilità.

Studi sulla gestione del fallimento terapeutico sono di urgente priorità. Nel 1994 il 100% dei bambini americani era alla sua prima ART, nel 2001 meno del 60% di questi soggetti era in trattamento col primo regime stabilito e circa il 20% aveva eseguito già il terzo cambio di terapia.

Infine, molte le lacune sulla disponibilità dei farmaci e la loro cinetica, pochi sono quelli con formulazione pediatrica, il dosaggio pro kilo spesso non ha riscontro nelle compresse in commercio per l'adulto e troppi sono ancora i farmaci che non risultano registrati per il bambino.



# L'intestino come sede di deplezione e attivazione linfocitaria

Lucia Palmisano Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La teoria della mucosa intestinale come sede di una massiva, e in parte irreversibile, distruzione di CD4 durante l'infezione acuta da HIV risale ad alcuni anni fa, ma appare sempre più attuale, come dimostrano le numerose comunicazioni al riguardo. In modelli diversi di infezione da SIV, vari gruppi di ricercatori nordamericani hanno dimostrato che la distruzione dei CD4 della mucosa intestinale è un evento costante, probabilmente necessario ma non sufficiente a indurre la progressione clinica (*abstract 374, 376*). Altri fattori che intervengono durante la fase cronica, come l'attivazione linfocitaria e la risposta anticorpale anti-SIV, influirebbero in maniera più rilevante sulla progressione. Un approccio diverso alla deplezione dei CD4 intestinali è stato proposto da *Dandekar S e coll. (abstract 374)*, che hanno focalizzato l'attenzione su un particolare subset di CD4, i cosiddetti "Th17" (T helper tipo 17), una sottopopolazione di recente scoperta caratterizzata dalla produzione di interleuchina-17 (IL-17), una citochina importante nell'immunità mucosale nei confronti di vari microrganismi (come *klebsiella pneumoniae* e *candida albicans*), e che sembra avere un ruolo nella patogenesi di alcune malattie autoimmuni.

Questi autori, oltre a documentare un precoce danneggiamento dell'epitelio intestinale in biopsie di pazienti prelevate durante l'infezione acuta da HIV, hanno osservato l'assenza di cellule CD4 esprimenti IL-17 dopo *challenge* con *Salmonella Typhimurium* in scimmie infettate con SIV (mentre una normale risposta veniva riscontrata negli animali di controllo). Questa mancata risposta cellulo-mediata, associata alla perdita di integrità dell'epitelio intestinale, dà luogo a una disseminazione dell'infezione a livello linfonodale, rappresentando quindi un modello di traslocazione microbica e attivazione sistemica. Vari *abstract/comunicazioni* hanno sottolineato l'importanza delle cellule Th17 (*abstract 115, 116*); nei linfociti intestinali (ma non in quelli del sangue periferico) di soggetti HIV positivi c'è una riduzione di questa sottopopolazione, rispetto ai soggetti sani, indicativa di una compromissione dell'immunità mucosale legata all'infezione da HIV.

La deplezione riguarda in particolare Th17 che esprimono il corecettore CCR5. Di interesse il fatto che l'infezione di scimmie con ceppi di SIV non patogeni, pur comportando una diminuzione del numero totale di CD4 intestinali, non si associa a deplezione delle cellule Th17 e perdita di integrità dell'epitelio intestinale. Quando invece si utilizzano ceppi di SIV patogeni, la deplezione di

**Numerose comunicazioni documentano il ruolo dell'intestino come reservoir e sede preferenziale di replicazione virale nelle prime fasi dell'infezione**

L'accumularsi di conoscenze in questo campo permetterà di disegnare in futuro approcci terapeutici complementari alla HAART

Th17 avviene preferenzialmente durante le prime settimane dell'infezione acuta ed è irreversibile. L'osservata correlazione tra numero di cellule Th17 a livello mucosale e viremia plasmatica conferma inoltre il ruolo protettivo della IL17, e supporta ulteriormente la teoria elaborata negli ultimi anni dal gruppo di ricerca guidato da Douek D, secondo la quale la traslocazione di batteri attraverso la mucosa intestinale danneggiata contribuisce all'attivazione sistemica nell'infezione da HIV e, quindi, svolge un ruolo determinante nella patogenesi della malattia. Di interesse il fatto che le scimmie con caratteristiche di *élite controller* nei confronti dell'infezione da SIV mantengono elevati livelli di Th17 nella mucosa enterica.

Un metodo relativamente semplice per valutare l'entità della traslocazione microbica *in vivo* consiste nel misurare il livelli plasmatici di lipopolisaccaride (LPS).

Questi ultimi correlano con i classici marcatori di attivazione (CD38 + CD8) e proliferazione cellulare (Ki67CD4), tendono ad aumentare con la progressione verso la fase cronica, non sembrano modificarsi durante brevi episodi di aumento della viremia plasmatica e sono elevati in pazienti con AIDS e demenza e in pazienti con infezione HIV-HCV e cirrosi epatica (*abstract 65, 299, 377, 69, 58,*).

In conclusione, l'intestino è un *reservoir* e una sede preferenziale di replicazione virale nelle prime fasi dell'infezione da HIV; qui hanno luogo alcuni eventi, in parte irreversibili, che condizionano la storia della malattia in un determinato individuo. E' probabile che le conoscenze accumulate in questo campo permetteranno di disegnare approcci terapeutici complementari (per ora sicuramente non alternativi) all'HAART.



# Gli “élite controller”

Lucia Palmisano Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Una volta esistevano solo i *long term non progressor*, soggetti HIV positivi che restavano a lungo asintomatici in assenza di terapia antiretrovirale. Negli ultimi anni, all'interno di questo gruppo, è andato definendosi un sottogruppo di soggetti che riescono a controllare spontaneamente la replicazione virale per lunghi periodi di tempo, senza HAART, e che sono stati denominati *élite controller*. Gli *élite controller* sono oggetto di intense ricerche, in particolare dopo l'appello lanciato 2 anni fa da Bruce Walker del MGH di Boston affinché tutti i ricercatori del mondo si impegnino a identificare il maggior numero possibile di questi soggetti: dallo studio delle loro caratteristiche genetiche e immunologiche, infatti, si spera di definire i meccanismi alla base della “resistenza” all'infezione da HIV e, magari, le basi razionali per il disegno di un vaccino efficace.

Nove *abstract*, riguardavano gli *élite controller* e la storia naturale dell'infezione da HIV in queste persone. In uno di questi studi il gruppo di Stellbrink, di Monaco, ha analizzato l'andamento dei CD4 in tre gruppi di soggetti HIV+ (*abstract 351*):

- otto soggetti con viremia inferiore a 50 copie/ml di HIV RNA, in assenza di terapia (*élite controller*). A parte un soggetto, nel quale i CD4 si sono mantenuti stabili, negli altri 7 un *follow-up* di 5,2 anni ha evidenziato una perdita di CD4 pari a 42 CD4/anno
- tredici soggetti con viremia compresa tra 50 e 5000 copie di HIV RNA, in assenza di terapia (*intermediate controller*). Seguiti per 3 anni, questi pazienti hanno perso 15 CD4/anno
- venti soggetti con viremia undetectable in corso di terapia antiretrovirale (controlli). Con 4 anni di *follow-up*, queste persone hanno recuperato 30 CD4/anno.

Anche negli *élite controller*, quindi, i CD4 tendono a diminuire, a indicare che la replicazione virale persiste e continua a danneggiare il sistema immunitario; in accordo con questi risultati altri autori hanno dimostrato, in un gruppo di 58 *élite controller*, un elevato grado di attivazione sia dei CD4 che dei CD8, probabilmente responsabile del declino dei CD4. Associata all'attivazione, di per sé negativa per il suo effetto sui CD4, si riscontra però una vivace risposta cellulare HIV-specifica, che in questi soggetti contribuisce al controllo della replicazione virale (*abstract 353*). Altri gruppi di ricercatori, utilizzando metodiche di *real-time* PCR (RT-PCR) in grado di misurare 1 copia o 0,2 copie/ml di HIV RNA plasmatico, hanno dimostrato che la maggioranza degli *élite controller* ha livelli di viremia molto bassi, ma comunque misurabili (*abstract 348, 349*). Anzi, in confronto a soggetti trattati con HAART, i valori medi di viremia risultano più elevati (5,5 copie/ml negli *élite controller* rispetto a 3 copie

A dimostrazione di quanto interesse suscitino gli *élite controller*, una serie di studi sulle loro caratteristiche genetiche e immunologiche

Oltre la raccolta di informazioni sull'immunità "naturale" dell'infezione da HIV, anche l'evidenza che in questi soggetti il controllo è parziale

nei trattati). Quantità di HIV RNA molto basse, ma comunque misurabili, si riscontrano anche nel liquor degli *élite controller* (*abstract 70*).

Esistono sicuramente fattori genetici che si intrecciano con fattori virali, e favoriscono la condizione di *élite controller*; oltre il 40% di essi è positivo per l'HLA B57 (che eserciterebbe un effetto protettivo sulla progressione della malattia da HIV). In questi individui, spesso il gene gag virale presenta una mutazione in un epitopo, il TW 10, che è un *target* dei CTL durante l'infezione acuta da HIV. La mutazione del gag negli *élite controller* si associa a una ridotta capacità replicativa del virus (*abstract 356*). Tra gli altri fattori che si ipotizza possano contribuire allo stato di *élite controller*, un abstract di autori nordamericani sembra escludere il ruolo dell'APOBEC3G, una proteina cellulare in grado di interagire con l'HIV e indurne una ipermutazione, che lo rende incapace di infettare nuove cellule (*abstract 364*).

Altri fattori dell'ospite, benché ancora sconosciuti, rivestono comunque un ruolo importante, come dimostra il caso di un *élite controller* olandese che, dopo un picco di HIV RNA causato da una superinfezione, ha riacquisito spontaneamente il controllo dell'infezione (*abstract 358*).

In conclusione, lo studio degli *élite controller* continua a fornire informazioni importanti sulla immunità "naturale" all'infezione da HIV, ma diventa sempre più chiaro che anche in questi soggetti il controllo è parziale, in quanto replicazione virale e declino dei CD4 continuano e, lentamente, producono i loro danni su organi e apparati. Ne è la dimostrazione uno

studio condotto da ricercatori dell'Università di California, nel quale in tutte le tipologie di soggetti HIV+, compresi gli *élite controller*, è stato osservato un significativo ispessimento dell'intima-media carotidea, in confronto a soggetti HIV negativi (*abstract 951*).





# I nuovi farmaci antiretrovirali

**Antonella Castagna** Divisione di Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele, Milano

Numerosi dati preliminari sui nuovi farmaci antiretrovirali in *pipeline* tra cui TMC-278 (nuovo NNRTI) SCH 532706 (nuovo inibitore del CCR5) e bevirimat (il primo inibitore della maturazione virale).

*Zingman e coll. (abstract 39LB)* hanno presentato i dati a 48 settimane dello studio VICTOR-E-1, studio di fase II per la selezione della dose ottimale di vicriviroc, inibitore del CCR5 caratterizzato dalla somministrazione *once a day*, associata al *boosting* con ritonavir. La dose di 30 mg/die, risultata nettamente superiore in termini di efficacia nei confronti del placebo in 116 pazienti con precedente esposizione alle tre classi di antiretrovirali (56% vs 14% < 50 copie/mL) verrà pertanto utilizzata negli studi di fase III già in corso.

*Heera e coll. (abstract 40LB)* hanno presentato un'analisi molto interessante e dettagliata dei pazienti in fallimento con maraviroc, arruolati nello studio MERIT, il trial randomizzato di confronto con efavirenz per la terapia dei pazienti *naive*. Questa analisi inizia a far luce sui meccanismi responsabili di fallimento virologico a maraviroc, il primo inibitore del CCR5 già disponibile in Italia. I pazienti (25/724) con virus D/M alla randomizzazione sono andati incontro più facilmente, durante il trattamento con maraviroc, al fallimento virologico; l'altro dato da sottolineare è che dei 43 pazienti che hanno interrotto maraviroc per inefficacia 19 presentavano un virus D/M, nei rimanenti 24 pazienti con virus ancora R5, solo 2 mostravano resistenza a maraviroc.

Importanti le conferme in termini di efficacia anche per altri due nuovi antiretrovirali: sono stati infatti presentati i risultati a 48 settimane degli studi Benchmrk-1 e Benchmrk 2 (*abstract 788 e 789*), gli studi di fase III nei quali è stata confermata l'efficacia di raltegravir, inibitore dell'integrasi, nei confronti del placebo (65% vs 30% < 50 copie/mL) nei pazienti in fallimento virologico e precedente esposizione alle tre classi. Il farmaco, generalmente ben tollerato, è stato recentemente registrato in Italia alla dose giornaliera di 1 compressa da 400 mg BID.

Sono stati inoltre presentati anche i dati a 48 settimane degli studi DUET-1 e DUET-2 (*abstract 790 e 791*) che confermano l'efficacia di etravirina (TMC 125, un nuovo NNRTI attivo sui virus resistenti a efavirenz e nevirapina); il farmaco è generalmente ben tollerato, il rash che si è osservato in un 15% dei pazienti è generalmente lieve, raramente porta all'interruzione del farmaco che è per il momento disponibile in Italia attraverso un programma di accesso allargato.

**Presentate interessanti analisi su maraviroc, vicriviroc, raltegravir ed etravirina, e dati preliminari su farmaci in pipeline**



## La prevenzione dell'HIV: il vaccino

**Giuseppe Tambussi** Divisione di Malattie Infettive, IRCCS S. Raffaele, Milano

**Tra risultati conclusivi e dati preliminari, luci e ombre della ricerca sul vaccino anti-HIV**

Durante l'ultima Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI, [www.retroconference.org](http://www.retroconference.org)) tenutasi a Boston, sono stati presentati alcuni studi vaccinali.

Nello STEP trial (Merck V520 Protocol 023/HVTN 502) randomizzato in cieco con placebo, è stato impiegato un vaccino basato su un 3 vettori virali rAd5 (Ad5-gag, Ad5-pol, Ad5-nef) e sono stati immunizzati 3000 volontari HIV negativi, a rischio di contrarre l'infezione a causa dei loro comportamenti.

Obiettivi dello studio erano valutare la prevenzione dell'infezione da HIV negli individui HIV-negativi al momento di iniziare lo studio e il possibile controllo della replicazione virale nei soggetti che avessero contratto l'infezione nel corso dello studio.

I dati conclusivi hanno dimostrato l'inefficacia del vaccino nel prevenire l'infezione nei volontari HIV negativi oltre alla mancata riduzione della carica virale nei soggetti che si erano infettati con il virus HIV nel corso dello studio clinico. Tra i volontari con preesistente immunità nei confronti dell'adenovirus 5 la frequenza di nuove infezioni era più elevata rispetto a quella dei soggetti del gruppo placebo.

Harriet Robinson ha presentato i dati relativi al HVTN 065 part A. Nella presentazione è stato illustrato che dosi scalari del vaccino hanno determinato una risposta CD4 e CD8 HIV-specifica e la dose più elevata ha determinato una più soddisfacente risposta umorale specifica.

Alexandra Schuetz ha illustrato i dati preliminari di uno studio di fase I/II su volontari sieronegativi, condotto in Tanzania: phase I/II Multiclade HIV-1 DNA Plasmid Vaccine Adenovirus-5 Vector Boost Vaccine Trial. Risultati molto preliminari che confermano la sicurezza di questo schema vaccinale.

Robert Schooley ha presentato i risultati del trial ACTG 5197, studio di fase II in doppio cieco vs. placebo che valutava l'effetto di una vaccinazione terapeutica con Replication Defective Adenovirus Type 5 HIV-1 gag.

L'obiettivo era di verificare se si manteneva inibita la replicazione virale dopo interruzione di terapia, in una valutazione a lungo termine. Si è dimostrato sicuro e ben tollerato, ma la differenza tra vaccinati e non vaccinati non ha raggiunto la significatività statistica in termini di controllo dei livelli di viremia.



# Le coinfezioni da virus epatitici

Cristina Mussini Malattie Infettive e Tropicali, Policlinico di Modena

## Epatite B

Sono stati presentati nuovi dati su entecavir sulla possibile selezione della mutazione M184V da parte di tale farmaco se somministrato in monoterapia, che dovrà pertanto essere evitata (*abstract 63*). Il motivo di tale selezione è che entecavir possiede un'attività anti-HIV che si esplica attraverso 3 meccanismi di inibizione della trascrittasi inversa (*abstract 62*). E' ben noto come la selezione della mutazione M184V sia legata anche all'assunzione di lamivudina, tuttavia il gruppo del professor Perno ha evidenziato come il genotipo di HBV giochi un ruolo chiave nel guidare l'evoluzione della trascrittasi inversa in corso di trattamento con tale farmaco (*abstract 1034*). Per quanto riguarda la risposta alla HAART, la coinfezione B, se si considerano soltanto i dati sierologici, non sembrerebbe influenzare la risposta viro-immunologica e questo avviene sia nel nord sia nel sud del mondo, mentre ha chiaramente un'importante influenza sulla mortalità legata alla patologia epatica (*abstract 1029, 1030*).

Qualora, invece si consideri il livello di HBVDNA, una ricerca condotta in Nigeria ha evidenziato come i pazienti con elevati livelli di viremia non soltanto mostrino una peggiore tollerabilità alla terapia antiretrovirale, ma vadano anche incontro a una minore immunoricostruzione (*abstract 1031*). I flare di transaminasi costituiscono un problema clinico importante dopo l'inizio della terapia antiretrovirale attiva sia su HIV sia su HBV nei pazienti coinfeziti e potrebbero essere legati alla sindrome da immunoricostruzione (*abstract 1033*). Infine, uno studio condotto su 502 pazienti con sierologia positiva per HBcAb ha evidenziato come il 91% dei sieri testati presentasse un'infezione occulta da HBV, confermando le indicazioni delle linee guida DHHS di considerare la terapia attiva sia su HIV sia su HBV in tale popolazione (*abstract 10386*).

## Epatite C

Un dato importante è stato quello sulle reinfezioni. Infatti, il riscontro di una viremia di HCV positiva dopo una risposta sostenuta in seguito alla terapia antivirale era dovuta, in 6 pazienti su 8, ad una nuova infezione contratta con attività sessuale ad alto rischio (*abstract 61LB*).

Interessante è anche stato il report di 3 casi di pazienti con infezione acuta da HIV e HCV trattati per entrambe le infezioni. Infatti, non soltanto i pazienti

**La coinfezione da virus epatitici continua a rappresentare una sfida importante per l'impatto di morbilità e mortalità nel paziente HIV positivo**

**Le necessità terapeutiche ma anche il ruolo dell'epatite C sullo sviluppo di patologie quali diabete mellito e tumori AIDS-correlati**

hanno risolto l'infezione da HCV, ma hanno anche conservato l'immunità T HCV specifica (*abstract 1045, 1072*). Questo dato è ancora più importante in quanto *Fierer e coll.* hanno presentato 11 pazienti omosessuali HIV positivi con epatite acuta C e sottoposti a biopsia epatica entro 4,5 mesi dal rialzo delle transaminasi. 9/11 pazienti mostravano una fibrosi di grado 2 e uno di grado 1 (*abstract 1050, 1066*).

Uno studio condotto su biopsie ha rilevato la presenza di HIVRNA nei linfociti intraepatici di pazienti coinfezati indicando questo organo come ennesimo *reservoir* d'infezione (*abstract 1049*). Per quanto riguarda la terapia, uno studio randomizzato ha evidenziato come non vi sia stata una differenza né di risposta né di tollerabilità tra l'utilizzo di interferone pegilato alfa-2b o alfa-2a associati a ribavirina (*1081b*).

Per quanto riguarda il trattamento antiretrovirale concomitante a quello per l'epatite C, 2 *abstract* hanno confermato una minor percentuale di risposta virologica sostenuta nei pazienti trattati con abacavir, ma il dato non è confermato in uno studio spagnolo di minori dimensioni (*abstract 1074, 1076, 1075*).

Tre *abstract*, uno condotto nello studio ICoNa, hanno evidenziato come l'epatite C costituisca di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di altre patologie quali il diabete mellito, gli eventi cardiovascolari e i tumori AIDS-correlati (*abstract 1082, 1083, 1084*).

Infine, il punteggio MELD rimane l'unico predittore significativo della mortalità pre-trapianto (*abstract 64*), mentre la complicanza più temibile per la mortalità a medio e lungo termine post-trapianto è la reinfezione C. (*abstract 1062*).

*La bibliografia di questo numero di Read Files è disponibile on line al seguente indirizzo web*

[www.readfiles.it](http://www.readfiles.it)

## Lo sviluppo di resistenza nello Swiss HIV Cohort Study

**Carlo Federico Perno** Cattedra di Virologia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Esistono in letteratura dati relativi alla differente efficacia dei regimi terapeutici contenenti inibitori della proteasi (PI) di prima generazione, rispetto ai regimi terapeutici contenenti inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) nei pazienti in prima linea terapeutica.

Studi condotti con NNRTI versus PI moderni e con *boost* di ritonavir sono invece mancanti, fatto salvo il dato, ancora preliminare, dell'ACTG 5142. Rimane pertanto aperto il quesito, fondamentale, su quale sia la miglior terapia di prima linea. Tra i criteri da considerare in tale valutazione vanno sicuramente inseriti efficacia e tossicità.

Alla luce della necessità di trattare a lungo termine (probabilmente per tutta la vita) i pazienti con infezione da HIV, diventa essenziale aggiungere anche la *salvageability*, vale a dire la possibilità di trattare con successo il paziente dopo il primo fallimento. Quest'ultimo parametro, di cruciale importanza in un'ottica di sequenziamento terapeutico, si fonda sulla capacità del primo regime terapeutico di "controllare" lo sviluppo di resistenza anche in caso di fallimento virologico. I farmaci aventi queste caratteristiche, contraddistinti di norma da alta barriera genetica, diventano particolarmente interessanti, perché il loro uso è in grado di preservare l'efficacia delle terapie di seconda e terza linea. Il lavoro appena pubblicato da von **Wyl e coll.** della coorte svizzera su *Archives of Internal Medicine* (2007; 167(16):1782-90) fornisce un importante contributo in

questo settore. Lo studio paragona l'efficacia terapeutica di regimi di prima linea contenenti inibitori della proteasi, con e senza *boost* di ritonavir, contro quelli contenenti NNRTI. Lo studio ha arruolato 1812 pazienti valutabili, suddivisi in modo moderatamente equilibrato tra tre bracci. Per le caratteristiche dello studio, e dei pazienti arruolati, lo studio è di fatto una comparazione tra nelfinavir (utilizzato dall'88% dei pazienti trattati con inibitore senza ritonavir), lopinavir (dal 76% nel braccio trattato con inibitori con *boost* di ritonavir) ed efavirenz (dal 91% in quello trattato con NNRTI).

Va notato che la mediana della viremia al basale era un po' più alta nei pazienti trattati con inibitore della proteasi con *boost* di ritonavir (PI/r) (5,08 log), rispetto a quella dei pazienti trattati con NNRTI (4,90 log) e con inibitore della proteasi senza *boost* di ritonavir PI (4,76 log).

Anche la percentuale di pazienti con viremia superiore a 100.000 copie/ml era superiore nei pazienti trattati con PI/r (45%), rispetto a quella riscontrata negli altri due gruppi, 27% nei pazienti trattati con PI e 35% nei pazienti trattati con NNRTI, causando un lieve svantaggio di base al gruppo PI/r.

L'aderenza è invece stata stimata molto simile nei tre gruppi. I dati sono molto interessanti, e danno spunti di rilievo per impostare al meglio il ragionamento sulla scelta della terapia di prima linea. Le percentuali di fallimento virologico sono risultate modeste, e molto simili nei pazienti

Per la necessità di trattare a lungo termine i pazienti con HIV è cruciale la capacità del primo regime terapeutico di controllare lo sviluppo di resistenza anche in caso di fallimento

con PI/r e con NNRTI (2,7 e 2,4/100 persone/anno), contro percentuali di circa 10,3/100 persone/anno in pazienti trattati con PI. Ciò non deve stupire, considerando che la potenza degli NNRTI e dei PI/r è simile, e notoriamente superiore a quella dei PI senza ritonavir. I dati suggeriscono un *trend* di eventi avversi maggiore nei pazienti trattati con PI/r nei confronti degli altri due gruppi. In sostanza, i dati di efficacia virologica sono consistenti con quelli finora mostra-

Lo studio ha valutato l'outcome virologico in pazienti in regimi di prima linea contenenti inibitori della proteasi con o senza boost di ritonavir oppure NNRTI

**Tabella 1** Caratteristiche di 1812 pazienti che hanno intrapreso la cART tra il 1° gennaio 1999 e il 31 dicembre 2005

Caratteristica	N. (%) di pazienti <sup>a</sup>		
	PI (n= 489)	PI/r (n= 518)	NNRTI (n= 805)
Età, mediana (intervallo), anni	36 (30-42)	38 (32-45)	38 (32-44)
Maschio	300 (61)	371 (72)	551 (68)
Categoria di trasmissione			
Contatto omosessuale-bisessuale	120 (24)	197 (38)	269 (33)
Contatto eterosessuale	246 (50)	222 (43)	400 (50)
Uso di farmaco per iniezione	107 (22)	69 (13)	101 (12)
Altro	16 (3)	30 (6)	35 (4)
CDC fase C	89 (18)	120 (23)	157 (20)
Anno di inizio della cART, mediana (IQR)	2000 (1999-2001)	2003 (2002-2004)	2002 (2000-2004)
Conta delle cellule CD4 all'inizio della cART			
Mediana (IQR)	198 (108-334)	182 (76,5-304)	209 (124-297)
<200 cellule/ $\mu$ l	203 (42)	233 (45)	321 (40)
Mancante	84 (17)	78 (15)	126 (16)
RNA all'inizio della cART			
Log della mediana (IQR)	4,76 (4,11-5,20)	5,08 (4,58-5,59)	4,90 (4,38-5,34)
$\geq$ 100.000 copie/ml	133 (27)	234 (45)	285 (35)
Mancante	98 (20)	100 (19)	149 (18)
Aderenza			
100	116 (74)	332 (81)	459 (77)
95-99	35 (22)	75 (18)	123 (21)
<95	5 (3)	4 (1)	14 (2)
Mancante	333 (68)	107 (21)	209 (26)
NRTI			
Zidovudina-lamivudina	316 (65)	359 (69)	552 (69)
Stavudina-lamivudina	96 (20)	21 (4)	52 (6)
Didanosina-stavudina	50 (10)	12 (2)	28 (4)
Tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina	0	28 (5)	26 (3)
Tenofovir-lamivudina	4 (0,8)	60 (12)	102 (13)
Abacavir, combinazione contenente solfato	10 (2)	15 (3)	14 (2)
Altro	13 (3)	23 (4)	31 (4)
Frequenza di combinazioni di base contenenti lamivudina o emtricitabina	430 (88)	493 (95)	762 (95)
Terzo farmaco (PI o NNRTI)			
Nelfinavir mesilato	430 (88)	0 (0)	0
Indinavir solfato	24 (5)	56 (11)	0
Atazanavir solfato	21 (4)	46 (9)	0
Lopinavir	0	391 (76)	0
Efavirenz	0	0	736 (91)
Altro	14 (3)	25 (5)	69 (9)

<sup>a</sup> Salvo diversa indicazione, i dati sono presentati come numero (percentuale) di pazienti

**Tabella 2** Pattern di resistenza per classe nei 177 pazienti nei quali la cART di prima linea ha causato un'insufficienza virologica

Pattern	N. (%) di pazienti <sup>a</sup>			Valore p
	PI (n= 108)	PI/r (n= 24)	NNRTI (n= 45)	
Test di resistenza al basale <sup>b</sup>	64 (59)	14 (58)	34 (76)	
Test di resistenza all'atto dell'insufficienza	84 (78)	20 (83)	38 (84)	
Sottotipo HIV-1 disponibile	95 (88)	21 (88)	44 (98)	
Sottotipo B	59 (62)	13 (62)	25 (57)	
Sottotipo diverso da B	36 (38)	8 (38)	19 (43)	
N. di mutazioni IAS-USA, mediana (IQR)	2 (1-2,5)	0 (0-1)	2 (0-3)	<0,001 <sup>c</sup>
N. di classi di farmaco interessate (resistenza intermedia o di alto livello ad almeno un farmaco secondo l'algoritmo di Stanford, mediana (IQR))	2 (1-2)	0 (0-1)	2 (0-2)	<0,001 <sup>c</sup>
Virus suscettibile a tutti i farmaci nella classe secondo l'algoritmo di Stanford				
NRTI	72 (86)	18 (90)	30 (79)	0,46 <sup>d</sup>
Lamivudina o emtricitabina	23 (27)	15 (75)	16 (42)	<0,001 <sup>d</sup>
Terzo farmaco	40 (48)	18 (90)	20 (53)	<0,001 <sup>d</sup>
Classi di farmaco interessate (resistenza di alto livello ad almeno un farmaco per classe secondo l'algoritmo di Stanford)				
<i>Per tipo di classe</i>				
NRTI	2 (2)	1 (5)	3 (8)	0,27 <sup>d</sup>
Lamivudina o emtricitabina	61 (73)	5 (25)	22 (58)	<0,001 <sup>d</sup>
Terzo farmaco	17 (20)	1 (5)	21 (55)	<0,001 <sup>d</sup>
<i>Per combinazione di classi</i>				
Nessuna resistenza	18 (21)	15 (75)	13 (34)	
Lamivudina o emtricitabina (1 classe)	48 (57)	3 (15)	4 (10)	
NRTI (1 classe)	1 (1)	0	0	
Terzo farmaco (1 classe)	3 (4)	0	2 (5)	
Lamivudina o emtricitabina (2 classi)	0	1 (5)	0	
Lamivudina o emtricitabina più terzo farmaco (2 classi)	13 (16)	1 (5)	16 (42)	
NRTI più terzo farmaco (2 classi)	1 (1)	0	1 (3)	
Lamivudina o emtricitabina più NRTI più terzo farmaco (3 classi)	0	0	2 (5)	

<sup>a</sup> Salvo diversa indicazione, i dati sono presentati come numero (percentuale) di pazienti. La somma delle percentuali potrebbe non corrispondere al 100% poiché i numeri dei pazienti che hanno presentato almeno una mutazione di resistenza, i numeri dei pazienti con resistenza relative a NRTI, lamivudina e terzo farmaco e i numeri dei pazienti che non hanno presentato resistenza a NRTI, lamivudina o terzo farmaco non sono indicati.

<sup>b</sup> Sono state osservate le seguenti mutazioni di resistenza al basale: gruppo trattato con PI: un paziente con gene della trascrittasi inversa (RT) 219Q, un paziente con RT 41L e 210W, un paziente con RT 65R e un paziente con PR 33F; gruppo trattato con PI/r: un paziente con RT 103N; gruppo trattato con NNRTI: un paziente con RT 103N.

<sup>c</sup> Test di Kruskal-Wallis. <sup>d</sup> Test esatto di Fisher.

E' stata dimostrata la sostanziale sovrapposibilità di efficacia virologica dei regimi terapeutici contenenti NNRTI e PI/r, pur evidenziando che i pazienti con PI/r presentavano al basale viremie sostanzialmente più elevate

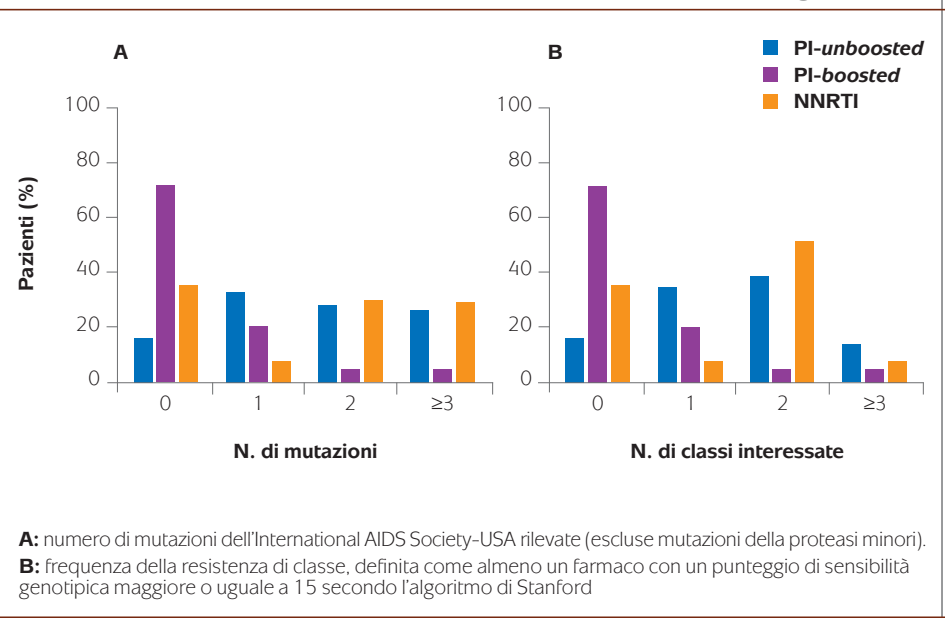
ti dallo studio randomizzato ACTG 5142 (lo studio qui analizzato, condotto in una coorte svizzera, invece, è osservazionale retrospettivo), e supporta l'indicazione delle linee guida di privilegiare uno dei

due approcci (NNRTI o PI/r) nella scelta della terapia di prima linea (tabella 1).

I dati diventano ancor più interessanti se analizzati in termini di sviluppo di resistenza.

La percentuale e il tipo di mutazioni riscontrate al fallimento di regimi con PI/r indicano un grado di potenziale efficacia dei regimi di seconda e terza linea superiore a quella dei regimi contenenti NNRTI

**Figura 1** Resistenza al farmaco nei pazienti che presentavano insufficienza virologica del trattamento antiretrovirale combinato di prima linea per i quali è stato possibile reperire i risultati del test di resistenza genotipica



I pazienti trattati con PI/r sviluppano, al fallimento virologico, mutazioni conferenti resistenza in percentuale largamente inferiore rispetto sia ai pazienti PI, sia ai pazienti NNRTI, con una mediana di mutazioni IAS-USA di 0 nei PI/r, contro 2 sia nei PI sia negli NNRTI.

Al fallimento virologico, nel 75% dei pazienti trattati con PI/r risultano ancora attivi sia lamivudina, sia emtricitabina, contro 27% e 42% nei pazienti PI e NNRTI. Similmente, il terzo farmaco è ancora attivo nel 90% dei pazienti PI/r, contro il 48% e il 53% in PI e NNRTI. Il 55% dei pazienti trattati con NNRTI ha almeno un farmaco di tale classe completamente "bruciato", di contro solo il 5% dei pazienti trattati con PI/r ha 1 o più inibitori della proteasi "bruciati". Infine, il 42% dei pazienti con NNRTI ha due classi colpite al fallimento virologico, contro il 5% nei pazienti con PI/r (tabella 2 e figura 1).

Alla luce di questi dati, quindi, il trattamen-

to con PI/r è associato a una percentuale di fallimenti virologici sostanzialmente sovrapponibile a quelli dei pazienti trattati con NNRTI, a fronte però di uno sviluppo di resistenze di gran lunga inferiore.

Tali risultati confermano, in un contesto molto diverso sia in termini geografici, sia di modalità di studio, i risultati dell'ACTG 5142 riguardo la sostanziale sovrapponibilità di efficacia virologica dei regimi terapeutici contenenti NNRTI e PI/r, pur evidenziando che i pazienti con PI/r presentavano al basale viremie sostanzialmente più elevate (e quindi potevano essere soggetti a percentuali di fallimento superiore, cosa in realtà non avvenuta).

In termini di *salvageability*, i risultati sono invece decisamente a favore di PI/r. La percentuale e il tipo di mutazioni riscontrate al fallimento di regimi con PI/r indicano un grado di potenziale efficacia di regimi di seconda e terza linea superiore a quella dei regimi contenenti NNRTI.

## Utilizzo di saquinavir nel paziente epatopatico

**Sergio Lo Caputo** U.O. Malattie Infettive, Ospedale S. M. Annunziata, Firenze

L'ampio utilizzo della terapia antiretrovirale tra i pazienti con infezione da HIV è all'origine della marcata riduzione dei decessi osservata ormai da diversi anni. Inoltre l'introduzione di nuove molecole e di nuove formulazioni di molecole già in commercio ha permesso di migliorare sensibilmente l'aderenza a lungo termine e di ridurre gli effetti collaterali a breve termine.

L'introduzione di nuove classi di farmaci antiretrovirali ha ampliato le possibili combinazioni permettendo di ottenere un successo terapeutico anche in pazienti in fallimento virologico pretrattati da lungo tempo.

Accantonata per il momento la possibilità di interruzioni strutturate di terapia, in seguito ai risultati dello studio SMART, la terapia antiretrovirale (cARV) deve essere assunta in maniera continuativa e ciò ha portato alla osservazione di un aumento degli effetti collaterali a lungo tempo molti dei quali di difficile soluzione.

Inoltre l'incremento dell'età media dei pazienti ha permesso di osservare un aumento delle patologie non HIV correlate che richiedono l'assunzione di altri farmaci ponendo problemi di interazioni farmacologiche con gli antiretrovirali. Pertanto la scelta della terapia ottimale per il singolo paziente deve necessariamente porre una complessa attenzione alla valutazione tra costi (tossicità) e benefici (efficacia viro-immunologica).

### Cause di danno epatico nel paziente con infezione da HIV

La coinfezione HIV-HCV interessa milioni di persone, la prevalenza di tale coinfe-

zione varia nei diversi Paesi. In Italia e Spagna è stato stimato che circa il 50% dei pazienti con infezione da HIV abbia una concomitante infezione da HCV (1) mentre la coinfezione HIV-HBV è presente nel 4-7%. Il danno epatico, in particolare modo quello severo, è più frequente in pazienti con epatiti croniche da HCV ed HBV. Un maggiore rischio di epatotossicità è stato descritto in pazienti infetti con genotipo 3 dell'HCV rispetto a pazienti infettati con altri genotipi (2). La possibilità di disporre di farmaci antivirali efficaci ma meno epatotossici ha permesso anche di aumentare il numero di pazienti trattati con peg-IFN e ribavirina per l'epatopatia HCV correlata.

In molti casi ciò ha determinato un miglioramento dell'epatopatia garantendo anche una migliore tollerabilità a lungo tempo dalla cARV. Nel caso dell'epatite cronica da HBV l'effetto antivirale sul virus B di alcuni antiretrovirali (lamivudina, emtricitabina e tenofovir) ha consentito di controllarne l'evoluzione ponendo tuttavia particolare attenzione agli eventuali *rebound* virali.

Altri fattori, frequenti nella popolazione con infezione da HIV, possono essere responsabili di danno epatico, in particolare modo l'abuso di alcool ed anche di droghe. Anche l'età più avanzata, il sesso femminile, un avanzato stato di fibrosi epatica e l'immunoricostruzione in seguito alla ARV possono essere responsabili di un maggior rischio di danno epatico durante cARV.

La scelta della terapia ottimale per il singolo paziente deve necessariamente porre una complessa attenzione alla valutazione tra tossicità e efficacia viro-immunologica

Il danno epatico correlato all'assunzione di farmaci antiretrovirali è una importante causa di mortalità e di interruzione della terapia nei pazienti con infezione da HIV

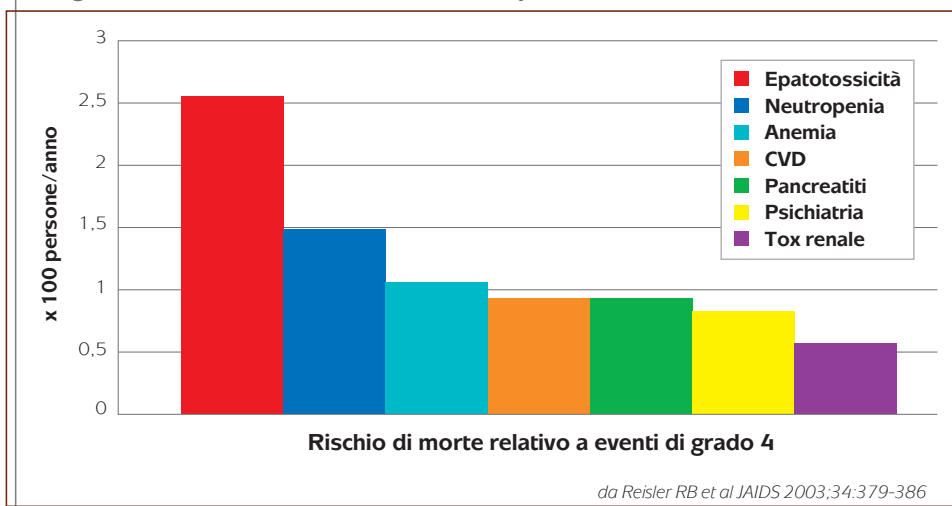
**Tossicità epatica da antiretrovirali**  
Tutti i farmaci antiretrovirali in commercio possono, in misura differente, causare un danno epatico che può andare da una semplice elevazione transitoria delle transaminasi a gravi fenomeni di tossicità epatica. Il danno epatico correlato all'assunzione di farmaci antiretrovirali è una importante causa di mortalità e di interruzione della terapia nei pazienti con infezione da HIV (3). In uno studio americano (CPCRA), includente circa 3000 pazienti, che prendeva in esame il rischio di morte correlato agli eventi di grado IV, l'epatotossicità costituiva l'evento più frequente (figura 1) (4).

Il danno epatico in corso di cARV può risultare da una tossicità diretta del farmaco o da una risposta alterata dell'organismo che può causare una tossicità epatica indiretta. Poiché la ARV è una combinazione di farmaci appartenenti a classi differenti è spesso difficile imputare il danno epatico ad un singolo farmaco è tuttavia possibile individuare i meccanismi di tossicità epatica caratteristici delle differenti classi di farmaci antiretrovirali. Il meccanismo di danno epatico correlato agli NRTI è prevalentemente dovuto alla

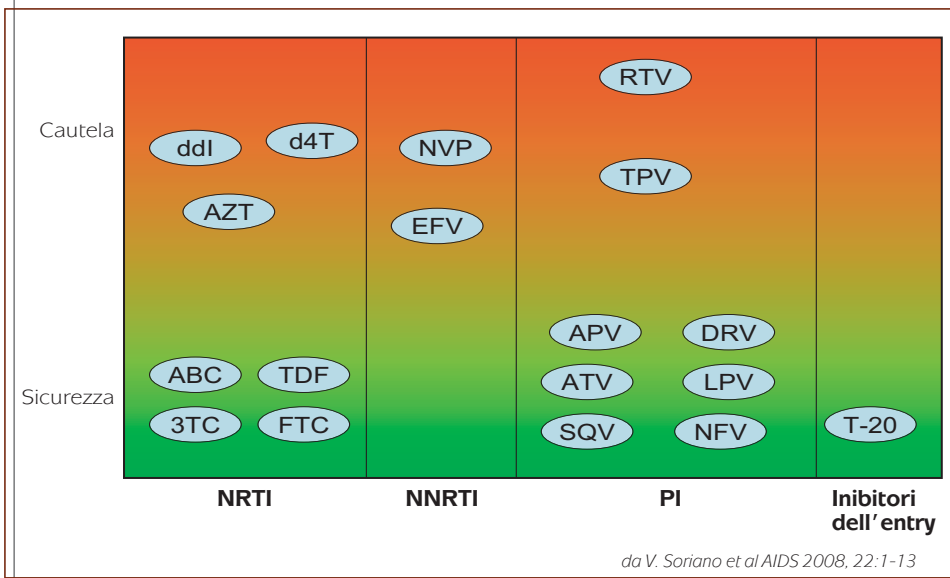
tossicità mitocondriale correlata maggiormente all'utilizzo di analoghi timidinici (5). Didanosina, stavudina e zidovudina sono gli NRTI con maggiore epatotossicità descritta, mentre abacavir, utilizzato solo nei pazienti HLA-B5701- per evitare le reazioni di ipersensibilità, e tenofovir sembrano essere meno epatotossici.

Gli NNRTI attualmente in commercio sono stati correlati ad una elevata tossicità epatica, in particolare le reazioni di ipersensibilità correlate alla nevirapina sembrano essere alla base del danno epatico. L'epatotossicità correlata alla nevirapina sembrerebbe essere correlata anche ad altri fattori quali il sesso femminile ed una conta di CD4 > 250/mm<sup>3</sup> confermando l'importanza del ruolo dell'immunità dell'ospite (6). I nuovi NNRTI, come l'etravirina, sembrerebbero avere una minore tossicità epatica anche se disponiamo di dati con *follow-up* e numerosità ancora limitati. In corso di terapia con inibitori delle proteasi frequentemente sono stati segnalati effetti epatotossici, ritonavir a dosaggio pieno sembra essere il farmaco con maggiore tossicità mentre l'utilizzo a basso dosaggio

**Figura 1** Eventi più frequenti di grado 4 nella coorte CPCRA (*Community Programs for Clinical Research on AIDS*)





**Figura 2** Profilo di sicurezza epatica dei farmaci antiretrovirali

Didanosina, stavudina, zidovudina e gli NNRTI sono correlati ad elevata tossicità epatica; tra i PI, sono a maggior tossicità ritonavir, indinavir e tipranavir

come *booster* di altri PI non sembra correlare con tossicità epatica (7). Tra gli altri PI, indinavir e di recente tipranavir sembrano avere una maggiore epatotossicità in particolare tra i pazienti con una epatopatia cronica HCV correlata. Tra i farmaci in commercio appartenenti alle nuove classi di antiretrovirali enfuvirtide non ha evidenziato aspetti di tossicità sistemica ed, in particolare, di tipo epatico e viene utilizzato anche nei pazienti sottoposti a trapianto epatico. Per quanto riguarda gli inibitori del CCR5 sono necessari ulteriori dati in quanto sono stati inizialmente decritti casi di danno epatico e aplaviroc, una molecola della stessa classe è stata abbandonata proprio per epatotossicità. Gli inibitori dell'integrasi quali raltegravir ed elvitegravir sembrerebbero essere ben tollerati senza particolari effetti epatotossici ma anche in questo caso è necessario disporre di un *follow-up* più lungo.

La **figura 2** mostra la correlazione tra farmaci antiretrovirali e grado di sicurezza in relazione alla tossicità epatica riportata in un recente lavoro di **Soriano e coll.** (8).

### Saquinavir nel paziente epatopatico

Nel paziente con danno epatico fino a circa 1 anno fa veniva ampiamente utilizzato nel finavir, unico inibitore delle proteasi ad essere somministrato senza dose *booster* di ritonavir e con dimostrata buona tollerabilità epatica (9) che è stato recentemente rimosso in commercio. Il ritiro dal commercio di questo farmaco, a causa di alterazioni degli eccipienti contenuti nelle compresse, ha portato all'utilizzo di altri inibitori delle proteasi tutti con dose *booster* di ritonavir. La scelta dell'inibitore delle proteasi nel paziente epatopatico deve rispondere a due requisiti fondamentali: potenza e tollerabilità. Numerosi studi negli ultimi anni hanno confrontato l'efficacia viro-immunologica dei vari inibitori della proteasi utilizzando come *gold-standard* lopinavir.

Gli studi KLEAN (FVP/r vs LPV/r), CASTLE (ATV/r vs LPV/r), ARTEMIS (DRV/r vs LPV/r) e GEMINI (SQV/r vs LPV/r) hanno sostanzialmente dimostrato una non inferiorità dei vari inibitori delle proteasi rispetto a lopinavir sul piano dell'efficacia viro-immunologica.

La scelta quindi dell'inibitore delle proteasi nel

Tra i PI, saquinavir ha un favorevole profilo di tollerabilità epatica e un basso impatto metabolico

paziente epatopatico può quindi essere maggiormente influenzata dalla tollerabilità. Gli studi di tollerabilità epatica si basano prevalentemente su analisi retrospettive effettuate su pazienti coinfetti senza valutazioni della gravità del danno epatico. I dati raccolti indicano per i PI una tossicità epatica di grado 3-4 tra il 4 ed il 10%, senza differenze significative tra i diversi farmaci.

Ma nel paziente epatopatico non è possibile valutare solo la tossicità epatica come rialzo delle transaminasi; bisogna considerare l'importanza dell'impatto metabolico causato dall'impiego di questi farmaci. La resistenza insulinica indotta dai farmaci antiretrovirali rappresenta un punto cardine nell'insorgenza della sindrome metabolica e della lipodistrofia, aggravando nel paziente epatopatico i processi di steatosi epatica e fibrosi (10).

Nei pazienti con coinfezione HIV-HCV l'insulino-resistenza induce un incremento della steatosi ed è anche responsabile di una inferiore risposta alla terapia peg-IFN e ribavirina. L'impiego di farmaci a basso impatto metabolico nei pazienti coinfetti ridurrebbe la sti-

molo alla steatosi ed alla fibrosi epatica garantendo una migliore risposta alla terapia con interferone e ribavirina. Tra gli inibitori delle proteasi saquinavir ha un basso impatto metabolico non interferendo sull'insorgenza di resistenza insulinica e con un ridotto incremento di colesterolo e trigliceridi (11). Una sottoanalisi condotta nell'ambito dello studio ESPRES in pazienti *naive* ed *experienced* trattati con saquinavir/r 500/100 mg non ha evidenziato alterazioni significative del valore delle transaminasi durante il *follow-up* anche nei pazienti coinfetti (12).

La formulazione in compresse rivestite da 500 mg ha permesso di migliorare l'assunzione del farmaco conservando la buona tollerabilità già nota da lungo tempo.

Nel paziente epatopatico l'obiettivo di ottenere la massima efficacia e tollerabilità deve non aggravare il danno epatico e favorire un eventuale trattamento dell'epatopatia. Nell'ambito degli inibitori delle proteasi saquinavir presenta queste caratteristiche ampliando la scelta terapeutica in questa complessa categoria di pazienti.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **De Luca A, Bulgarini R, Lepri A et al.** Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously.
2. **Torti C, Lapidula G, Puoti M et al.** Influence of genotype 3 hepatitis C coinfection on liver enzyme elevation in HIV-1 positive patients after commencement of a new highly active antiretroviral regimen: results from the EPOKA-MASTER cohort JAIDS 2006;41:180-185.
3. **Palella F, Baker R, Moorman A et al.** Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the outpatient study JAIDS 2006;43:27-34.
4. **Reisler R, Han C, Burman W, et al.** Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART JAIDS 2003; 34:379-386.
5. **Brinkman K, ter Hofstede H, Burger D, et al.** Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway AIDS 1998 12: 1735-1744.
6. **Leith J, Piliero P, Storfer S et al.** Appropriate use of nevirapine for long-term therapy J Infect Dis 2005; 192:545-546.
7. **Sulkowski M.** Drug-induced liver injury associated with anti-retroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors Clin Infect Dis 2004; 38:90-97.
8. **V Soriano, M Puoti, P Garcia-Gascò et al.** Antiretroviral drugs and liver injury AIDS 2008, 22:1-13.
9. **Aceti A, Psquazzi C et al.** Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection JAIDS 2002; 29:41-48.
10. **Hui J, Sud A, Farrell G et al.** Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression Gastroenterology 2003; 125:1695-1704.
11. **Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J, Ward D, Larson P, and Raffi F.** 11th EACS Madrid 2007.
12. **S Lo Caputo, P Pierotti, A Capetti et al.** Studio ESPRES efficacia e tollerabilità di saquinavir 500 in pazienti naive ed experienced. 6° SIMIT Napoli 2007.

## Faculty

### direttore scientifico

M. Moroni, Milano

### direttore responsabile

F. Tacconi

Effetti srl, via Gallarate, 106  
20151 Milano  
tel. 02.3343281

### comitato di redazione

A. Antinori, Roma  
C. Balotta, Milano  
S. Bonora, Torino  
A. Castagna, Milano

F. Maggiolo, Bergamo  
L. Meroni, Milano  
L. Monno, Bari  
C. Mussini, Modena  
L. Palmisano, Roma  
S. Rusconi, Milano

### comitato scientifico

M. Andreoni, Roma  
G. Angarano, Foggia  
A. Antinori, Roma  
S. Antinori, Milano  
C. Balotta, Milano  
S. Bonora, Torino  
C. Boucher, Utrecht (NL)  
L. Calza, Bologna  
A. Cargnel, Milano  
G. Carosi, Brescia  
A. Castagna, Milano  
R. Cauda, Roma  
M. Clementi, Milano  
R.T. D'Aquila, Nashville (USA)  
A. d'Arminio Monforte, Milano  
A. De Luca, Roma  
A. De Rossi, Padova  
F. Dianzani, Roma  
G. Di Perri, Torino  
R. Esposito, Modena  
G. Filice, Pavia  
M. Galli, Milano  
J. Gatell, Barcellona (ES)  
C. Giaquinto, Padova  
G. Ippolito, Roma

C. Katlama, Parigi (FR)  
D.R. Kuritzkes, Boston (USA)  
J. Lange, Amsterdam (NL)  
B. Larder, Cambridge (UK)  
A. Lazzarin, Milano  
S. Lo Caputo, Firenze  
F. Maggiolo, Bergamo  
F. Mazzotta, Firenze  
L. Meroni, Milano  
L. Minoli, Pavia  
L. Monno, Bari  
J.S.G. Montaner, Vancouver (CA)  
C. Mussini, Modena  
L. Palmisano, Roma  
C.F. Perno, Roma  
M.B. Regazzi, Pavia  
G. Rezza, Roma  
D.D. Richman, San Diego (USA)  
S. Rusconi, Milano  
F. Starace, Roma  
F. Suter, Bergamo  
C. Torti, Brescia  
L. Valera, Milano  
S. Vella, Roma  
V. Vullo, Roma  
M. Zazzi, Siena

## Norme per gli Autori

Gli articoli, di lunghezza massima di 5.500 battute, corredati da elementi iconografici e dai riferimenti bibliografici essenziali (massimo 10), dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Redazione di **ReAd files** a Claudia Balotta o a Luca Meroni ([segreteria@readfiles.it](mailto:segreteria@readfiles.it)).

Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata.

# ReAdfiles

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

MAJOR SPONSOR:



*We Innovate Healthcare*

ALTRI SPONSOR:

**Boehringer Ingelheim**