

Prima diagnosi di infezione di HIV in corso di gravidanza: frequenza e caratteristiche nelle segnalazioni pervenute al Progetto Nazionale per la Sorveglianza sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza.

M. Florida¹, M. Ravizza², E. Tamburrini³
per il Progetto Nazionale per la Sorveglianza sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza.

¹ *Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma;*

² *Gruppo di Studio Nazionale SIGO sull'Infezione da HIV;*

³ *Gruppo Laziale per lo Studio della Donna HIV Positiva in Gravidanza e del suo Bambino.*

Il Progetto Nazionale per la Sorveglianza sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, è stato istituito nel dicembre 2001 allo scopo di eseguire una sorveglianza nazionale sullo svolgimento del trattamento antiretrovirale in donne con infezione da HIV con gravidanza in corso. Vi partecipano ostetrici, infettivologi e pediatri su tutto il territorio nazionale, afferenti a tre diversi gruppi (Gruppo di Studio Nazionale SIGO sull'Infezione da HIV; Gruppo Laziale per lo Studio della Donna HIV Positiva in Gravidanza e del suo Bambino; centri direttamente coordinati dall'ISS). Il coordinamento generale, l'inserimento dei dati e la loro elaborazione ed analisi sono svolti in ISS. Tutti i partecipanti ricevono periodicamente un report dettagliato ed aggiornato sui dati raccolti.

Il progetto ha raccolto in poco meno di due anni oltre 600 segnalazioni, l'80% delle quali con carattere prospettico (arruolate prima dell'esito della gravidanza). Sebbene molte delle segnalazioni siano relative a gravidanze tuttora in corso, sono già disponibili dati demografici per oltre 300 gravidanze e dati sull'esito per circa 200 gravidanze. I dati qui riportati si riferiscono alle segnalazioni pervenute al 5 novembre 2003.

Tabella 1: Numero e distribuzione delle segnalazioni

Numero segnalazioni al 5 novembre 2003

615

Gruppo di appartenenza	Numero di segnalazioni inviate	Percentuale sul totale
GRLA ⁽¹⁾	126	20.5%
ISS ⁽²⁾	123	20.0%
SIGO ⁽³⁾	366	59.5%

¹ *Gruppo Laziale per lo Studio della Donna HIV Positiva in Gravidanza e del suo Bambino*

² *Istituto Superiore di Sanità*

³ *Gruppo di Studio Nazionale SIGO sull'Infezione da HIV*

Tabella 2: Caratteristiche generali delle gravidanze segnalate al progetto al 5 novembre 2003.

Via di trasmissione dell'infezione		Conteggio	% sul totale (n: 316)		
Sessuale		216	68,4%		
Uso di sostanze/farmaci e.v.		52	16,5%		
Ignoto		44	13,9%		
Trasfusioni o emoderivati		2	0,6%		
Altro		2	0,6%		
Età al concepimento: record validi		Media	DS	Min	Max
325		31,9	4,9	17	43
Stadio dell'infezione da HIV al concepimento		Conteggio	% sul totale (n: 320)		
Asintomatico		269	84,1%		
Sintomatico non AIDS		38	11,9%		
AIDS		13	4,1%		
CD4 al concepimento: valori validi		Media	DS	Min	Max
224		527	271	2	1408
Nazionalità della madre		Conteggio	% sul totale (n: 367)		
Italiana		260	70,8%		
Non italiana		107	29,2%		
Gravidanze precedenti		Conteggio	% sul totale (n: 316)		
Si		225	71,2%		
No		89	28,2%		
Ignoto		2	0,6%		
Gravidanza pianificata		Conteggio	% sul totale (n: 322)		
Si		101	31,4%		
No		169	52,5%		
Ignoto		52	16,1%		
Counselling preconcezionale		Conteggio	% sul totale (n: 319)		
Si		92	27,5%		
No		203	60,8%		
Ignoto		24	7,2%		

Commento:

I dati demografici e clinici generali indicano che la maggior parte delle donne ha contratto l'infezione da HIV per via sessuale (68%), si trova in buone condizioni immunologiche al momento del concepimento (84% asintomatiche, valore medio di CD4 527), ha già svolto prima della gravidanza trattamento antiretrovirale (60%), e in una percentuale non trascurabile (40%) ha già assunto almeno una volta farmaci di tutte e tre le classi (NRTI, NNRTI, PI). Poco meno di metà delle donne (44%) si trova in terapia antiretrovirale al concepimento. Un terzo circa delle gravidanze segnalate (29%) riguarda donne di nazionalità non italiana. Le percentuali di gravidanza pianificata e di counselling preconcezionale sono risultate basse (entrambe intorno al 30%).

Nuove diagnosi di HIV in corso di gravidanza:

Una elevata percentuale delle segnalazioni, inoltre, risulta caratterizzata da una diagnosi di infezione da HIV in corso della gravidanza oggetto della segnalazione: il confronto fra data di ultima mestruazione e data del primo test positivo per HIV ha infatti mostrato che **una su quattro delle gravidanze segnalate al progetto (80/316, 25,6%) ha una data di primo test HIV positivo successiva alla data di ultima mestruazione** (Tabella 3).

Tabella 3: intervallo fra data di prima diagnosi di HIV e data di inizio della attuale gravidanza.

<i>Intervallo fra diagnosi di HIV e data u.m. (mesi) Valori validi</i>	<i>Media</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>DS</i>
312	64	-10	221	65
<i>Data di positività HIV: valori validi</i>	<i>Data HIV+> data u.m. (n)</i>	<i>% sul totale</i>		
312	80	25,6%		

Una analoga analisi circoscritta alle gravidanze a termine aventi come esito un nato vivo, ha mostrato che **su 152 gravidanze aventi come esito un nato vivo, sette (4,6%) sono risultate caratterizzate da una infezione da HIV diagnosticata al momento del parto o in data successiva ad esso.**

E' stato purtroppo anche riportato un caso in cui alla mancata diagnosi di infezione da HIV nella madre durante il corso della gravidanza ed al parto si è associata la trasmissione dell'infezione al neonato, con la diagnosi materna avvenuta solo retrospettivamente come conseguenza della avvenuta diagnosi nel bambino in seguito alla comparsa in quest'ultimo di sintomi HIV-correlati.

Tali dati complessivamente suggeriscono che in un numero sostanziale di casi la diagnosi di infezione da HIV avviene in maniera occasionale in corso di gravidanza o al suo termine.

Poiché una diagnosi occasionale di infezione da HIV in corso di gravidanza ha delle importanti implicazioni terapeutiche e potenziali ripercussioni negative sul tasso di trasmissione, è particolarmente importante definire quali caratteristiche cliniche e demografiche risultano associate a questa condizione.

Abbiamo quindi esaminato le principali caratteristiche sopra indicate per evidenziare eventuali differenze fra due sottogruppi di donne definiti in funzione dell'epoca della diagnosi di infezione da HIV (precedente alla gravidanza segnalata o successiva alla data dell'ultima mestruazione). I risultati principali sono elencati nella Tabella 4.

Tabella 4: Caratteristiche generali nelle donne con prima diagnosi di infezione da HIV nella gravidanza in atto e in quelle con diagnosi di HIV precedente alla gravidanza.

	<i>Prima diagnosi di HIV in corso di gravidanza</i>	<i>Diagnosi di HIV precedente alla gravidanza</i>
Counselling preconcezionale (n: 79/227)		
Si	2.5%	37.0%
No	92.4%	55.9%
Ignoto	5.1%	7.0%
Gravidanza pianificata (n: 79/229)		
Si	17.7%	35.4%
No	62.0%	52.0%
Ignoto	20.3%	12.7%
Via di trasmissione (n: 75/228)		
Sessuale	66.7%	69.3%
Uso di sostanze ev	1.3%	20.6%
Ignoto	32.0%	8.3%
Trasfusioni/altro		1.8%
Nazionalità (n: 78/230)		
Italiana	32.9%	79.6%
Non italiana	67.1%	20.4%
Età (n: 80/231)		
Anni (media)	29.6	32.7%
Stadio clinico (n: 76/230)		
Asintomatico	97.4%	80.0%
Sintomatico non AIDS	1.3%	14.8%
AIDS	1.3%	5.2%
Gravidanze precedenti (n: 78/224)		
Si	53.8%	77.2%
No	46.2%	21.9%
Ignoto	-	0.9%

Commento:

I dati hanno mostrato importanti differenze fra i due gruppi. Rispetto alle donne con HIV già noto prima della gravidanza, fra le quali il tasso di gravidanza pianificata e di counselling preconcezionale risulta comunque basso, le segnalazioni con una prima diagnosi di infezione da HIV in corso di gravidanza mostrano le seguenti caratteristiche:

- **assenza di counselling preconcezionale e minima percentuale di gravidanze pianificate;**
- **età inferiore di circa tre anni;**
- **trasmissione per via sessuale o ignota, con minima frequenza di precedente uso di sostanze ev;**
- **stadio HIV asintomatico al momento della diagnosi nella quasi totalità dei casi;**
- **alta percentuale di donne di nazionalità non italiana.**

Analisi dei potenziali fattori di rischio

Allo scopo di valutare e pesare il ruolo indipendente di ciascuna delle variabili sopra riportate quali eventuali fattori di rischio per una prima diagnosi di infezione da HIV nella gravidanza in corso, abbiamo inserito età, counselling preconcezionale, gravidanza pianificata, nazionalità, gravidanze precedenti e stadio clinico come covariate di un modello di regressione logistica avente come variabile dipendente una diagnosi di HIV nella gravidanza in corso.

Il modello ha rimosso in due tappe successive gravidanza pianificata ed età in quanto queste due covariate non risultavano contribuire significativamente all'equazione, ed ha invece mostrato un ruolo indipendente delle seguenti caratteristiche come fattori di rischio per una diagnosi di HIV in corso di gravidanza:

<i>Caratteristica</i>	<i>Odds Ratio (OR)</i>	<i>IC 95% dell'OR</i>	<i>Valore di p</i>
Nazionalità non italiana	5,6	2,7 - 11,8	<0,001
Assenza di counselling preconcezionale	26,0	3,4 - 197,9	0,002
Prima gravidanza	3,7	1,7 - 7,9	0,001
Stadio asintomatico	4,8	0,99 - 23,6	0,050

Commento:

Le quattro variabili sopra selezionate sono risultate indipendentemente e significativamente associate ad un aumentato rischio di nuova diagnosi di HIV in corso di gravidanza. Nonostante gli elevati livelli di significatività osservati (con l'eccezione dello stadio clinico, ai limiti della significatività), l'intervallo di confidenza risulta ancora ampio in alcuni casi. La continuata raccolta di dati renderà disponibili maggiori informazioni che permetteranno una maggiore precisione della stima delle dimensioni dell'effetto.

Conclusioni generali

Sebbene i dati indichino complessivamente una malattia non avanzata e quindi bassi rischi materni in termine di progressione clinica durante la gravidanza, l'elevata percentuale di diagnosi di HIV durante la gravidanza stessa risulta preoccupante in quanto può complicarne la gestione ed avere conseguenze negative in termini di trasmissione. I dati indicano la necessità di interventi nel settore dell'assistenza preconcezionale e di una più ampia e precoce applicazione del test HIV. Particolare attenzione dovrebbe essere data alle modalità di accesso a test e counselling per le donne di nazionalità non italiana.

Progetto Nazionale per la Sorveglianza sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza:

E. Tamburrini, M. Ravizza, P. Ortolani, E.R. dalle Nogare, G. Sterrantino, M. Meli, M. Mazzetti, E. Pinter, E. Anzalone, L. Roberti, A. Carocci, A. Maccabruni, A. Moretti, G. Natalini, G. Guaraldi, C. Vanzini, A. Zoncada, A. Degli Antoni, A. Molinari, P. Rogasi, M.P. Crisalli, F. Mori, E. Chiesa, G. Placido, B. Borchì, S. Alberico, A. Meloni, A. Citernesì, M.F. Ravagni Probizer, A. Vimercatì, B. Guerra, V. Ciardelli, C. Tibaldi, L. Di Lenardo, E. Ferrazzi, V. Conserva, T. Brambilla, E. Rubino, A. Bucceri, R. Matrone, G. Scaravelli, M. Sansone, G. Anzidei, R. Cavallini, G. Castelli Gattinara, C. Fundarò, C. Cafforio, G. Liuzzi, V. Tozzi, P. Massetti, M. Anceschi, A.M. Casadei, F. Montella, A.F. Cavaliere, C. Riva, M. Cellini, V. Venturi, M. Lanari, S. Garetto, L. Mangiarotti, M.G. Ierardi, B. Salerio, A. Mattei, C. Polizzi, E. Germinario, M.F. Pirillo, M. Florida. *Advisory Board del progetto:* A. Cerioli, M. De Martino, P. Mastroiacovo, M. Moroni, F. Parazzini, G. Pardi, E. Tamburrini, S. Vella. *Coordinamento Nazionale Gruppo di Studio SIGO sull'Infezione da HIV in Gravidanza:* E. Ferrazzi, P. Martinelli.

Finanziamenti:

- **2002: L. 80.000.000 (Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS: Azione concertata "tossicità dei farmaci antiretrovirali", fascicolo 39C/A)**
- **2003: € 30.987 (Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS: Azione concertata "tossicità dei farmaci antiretrovirali", fascicolo 31D/F)**
- **2003-2004: € 10.500 (Progetto multidisciplinare sulla terapia delle malattie da virus, Sottoprogetto OAG/F4: Terapie antivirali: farmacosorveglianza ed analisi costo-efficacia)**