

**Istituto Superiore di Sanità  
Laboratorio di Virologia  
Progetto per la Sorveglianza Nazionale  
sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza**

**Background**

Sebbene sia difficile stimare la quantità di gravidanze per anno in Italia in donne con infezione da HIV, i dati disponibili indicano che verosimilmente questo numero non sia inferiore a 500-600 (stima basata sulle segnalazioni annualmente pervenute al Registro Italiano per L'infezione da HIV in età pediatrica e sui dati del programma nazionale anonimo di sierosorveglianza fra i neonati italiani). La crescente diffusione della terapia antiretrovirale ad alta attività (HAART) e la sua efficacia nel prevenire morbilità e mortalità HIV-correlate, migliorando la durata e la qualità della vita delle persone con infezione da HIV, fa inoltre prevedere un aumento delle gravidanze nelle donne con infezione da HIV, che appare confermato anche dalla tendenza all'aumento dei casi recentemente segnalati al Registro Italiano per L'infezione da HIV in età pediatrica.

L'uso combinato di antiretrovirali e di misure ostetriche (parto cesareo elettivo, limitazione di procedure invasive) ha inoltre estremamente ridotto la percentuale di trasmissione materno-fetale, che è oggi nella maggioranza delle casistiche dei paesi occidentali inferiore al 5%, aggiungendo una motivazione in più all'intraprendere una gravidanza in corso di infezione da HIV.

Numerosi studi hanno analizzato i possibili fattori di rischio associati alla trasmissione, evidenziando un chiaro effetto di uso di antiretrovirali (soprattutto di regimi basati sulla zidovudina, ZDV), modalità del parto (effetto protettivo del parto cesareo elettivo) e carica virale (alti livelli risultano associati alla trasmissione). L'uso della terapia antiretrovirale altamente attiva ha mostrato di poter ulteriormente ridurre fino a tassi vicini allo zero i livelli di trasmissione, ma l'esperienza con questo tipo di approccio è ancora limitata, ed i benefici aggiuntivi rispetto ad una combinazione di misure ostetriche e di trattamento antiretrovirale con sola zidovudina sono anch'essi non ancora quantificati.

Per quanto riguarda la sicurezza sul prodotto del concepimento dei vari farmaci impiegabili nella terapia antiretrovirale, i dati preclinici di carcinogenesi e teratogenesi (dati riassuntivi su studi riproduttivi, studi sull'animale da laboratorio, dati farmacologici e tossicologici) indicano per alcuni farmaci la presenza di alterazioni. La loro interpretazione e la loro trasferibilità all'uomo risultano peraltro difficili, sia perché non tutti i farmaci che risultano associati ad alterazioni nell'animale determinano alterazioni nell'uomo, sia perché le dosi impiegate sono altamente variabili.

Sulla base dei dati preclinici e clinici disponibili la maggior parte dei farmaci antiretrovirali è per questi motivi collocata nella classe C della Food and Drug Administration (studi nell'animale mostrano rischi per il feto ma mancano studi controllati in donne gravide). L'uso di efavirenz in gravidanza è sconsigliato per la presenza di rischio malformativo in quanto il farmaco ha determinato malformazioni nelle scimmie alle dosi comunemente utilizzate nell'uomo.

L'uso della zidovudina, per cui c'è ormai una esperienza relativamente ampia anche se non di lunga durata in termini di follow up per i bambini esposti, appare efficace e complessivamente sicuro, ma va ricordato che il farmaco è risultato positivo in studi di carcinogenesi su roditori e che in Francia sono stati segnalati in bambini esposti non infetti casi di tossicità mitocondriale, soprattutto in associazione con lamivudina, che destano preoccupazione anche se non hanno trovato conferma in successive revisioni di casistiche americane. E' quindi importante, anche per la zidovudina, raccogliere ulteriori informazioni particolarmente a lungo termine, soprattutto perché l'inclusione della zidovudina è comunque raccomandata in ogni regime di trattamento antiretrovirale in gravidanza.

I dati disponibili relativi alla tossicità materna, al di fuori dell'uso della zidovudina, sono ancora limitati ed esistono notevoli preoccupazioni per la presenza di tossicità specifiche mostrate dalle varie classi di antiretrovirali (es. alterazioni del metabolismo glicidico per gli inibitori della proteasi, acidosi lattica per gli analoghi nucleosidici, tossicità epatica per gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa). Appare quindi importante ed urgente raccogliere ulteriori informazioni sulla sicurezza in gravidanza di tutti i regimi antiretrovirali.

Le dimensioni del problema sono rilevanti in quanto le donne in età fertile con indicazione al trattamento antiretrovirale (sulla base attuale di una conta CD4 inferiore a 350/mm<sup>3</sup> come soglia

per l'inizio del trattamento) sono in Italia svariate migliaia. Studi sulla popolazione generale indicano che circa il 40% delle gravidanze non sono pianificate. Questa percentuale potrebbe essere anche più elevata fra le persone con infezione da HIV. Alle donne nelle quali una gravidanza, pianificata o meno, si verifica in corso di trattamento antiretrovirale già intrapreso, vanno poi aggiunte quelle in cui il trattamento antiretrovirale viene iniziato in corso di gravidanza per indicazione materna ed i casi in cui il trattamento in gravidanza viene svolto non per indicazione materna ma per profilassi della trasmissione verticale.

### **Obiettivi**

Il progetto, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito dell'Azione Concertata "Tossicità dei farmaci antiretrovirali" del Progetto Patologia, Clinica e Terapia dell'Infezione da HIV, è aperto a tutti gli infettivologi, ginecologi e pediatri che seguono pazienti HIV-positivi in gravidanza ed il neonato da madre HIV-positiva.

Obiettivo del progetto è la sorveglianza sul trattamento antiretrovirale in gravidanza e dei suoi effetti sulla madre, sullo sviluppo embrionale e fetale e sul neonato.

Il progetto ha inoltre la funzione di costituire un database su cui eseguire valutazioni a medio e lungo termine nel bambino da madre HIV-positiva in studi collaborativi con Il Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Età Pediatrica.