

HIV e GRAVIDANZA

**Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali
e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1**

Luglio 2012

Su mandato del *Ministro della Salute*



In collaborazione con



Ministero della Salute

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e



HIV E GRAVIDANZA

Introduzione

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

La valutazione preconcezionale

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

Importanza della valutazione preconcezionale

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

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

Riproduzione medica assistita (RMA)

La coppia che accede deve sottoporsi a:

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

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

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

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

Elementi della valutazione preconcezionale

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

La valutazione iniziale

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

Importanza di una collaborazione interdisciplinare

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

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

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

Elementi della valutazione "infettivologica" ad inizio di gravidanza

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

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

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

Considerazioni generali sulla terapia antiretrovirale in gravidanza

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

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

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

Aspetti generali del trattamento antiretrovirale in gravidanza

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

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

Approccio alla terapia antiretrovirale in gravidanza

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

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

Scenari terapeutici principali

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

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

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

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

Monitoraggio dei livelli plasmatici di farmaco

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

Monitoraggio virologico in gravidanza: carica virale e resistenza

Obiettivi virologici del trattamento antiretrovirale in gravidanza

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

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

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

Fallimento terapeutico

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

Svolgimento del test di resistenza

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

Terapia antiretrovirale nelle donne già in trattamento al concepimento

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

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

Scelta del regime di trattamento

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

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

Epoca di inizio del trattamento

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

