

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA"



FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA SPERIMENTALE

**PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE MATERNO-FETALE DI
HIV: CONFRONTO TRA DUE ESPERIENZE DI INTERVENTO IN
AREA RURALE IN AFRICA**



Relatore

Chiar.mo Prof. Claudio Maria Mastroianni

Candidato

Laila Costantino

matr. 03078728

Anno Accademico 2003- 2004

INDICE

Indice	1
EPIDEMIOLOGIA.....	3
La situazione dell' Africa sub-Sahariana.....	6
La situazione dell'infezione da HIV in Togo.....	7
La situazione dell'infezione da HIV in Camerun	8
Asia.....	9
America latina e Caraibi.....	9
Europa dell'Est.....	10
Il mondo industrializzato	11
LA PREVENZIONE	12
Trasmissione materno-infantile (Trasmissione verticale) dell'infezione da HIV	14
Terapia Anti-Retrovirale (ARV)	19
Linee guida per la terapia ARV.....	25
Terapia antiretrovirale in gravidanza.....	28
Prevenzione della trasmissione materno-fetale di HIV in zone a risorse economiche limitate	32
Uso dei regimi di profilassi nella MTCT.....	34
Trattamento ART in donne adulte	41
La sicurezza della terapia ARV “ short course” in donne gravide e i loro bambini.....	43
Considerazioni speciali al riguardo dell'uso prolungato di farmaci ARV in la gravidanza.....	46
Insorgenza di resistenze farmacologiche.....	47
Principi Generali di Prevenzione di MTCT.....	49
Scelta del regime (o regimi) ARV profilattico per la MTCT	52
La prevenzione della trasmissione durante l'allattamento.	59
Resistenze e profilassi della MTCT.....	60
STUDIO SPERIMENTALE - INTRODUZIONE	62
IL PROGETTO "DARE VITA ALLA VITA" (TOGO).....	65
Cenni sul Togo.....	66
La situazione dell'AIDS in Togo	73
Il centro medico-sociale di Kouv�.....	73
Il progetto "Dare vita alla vita": obiettivi e metodi	75
Attivit� di prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV	78
Arruolamento, caratteristiche e trattamento delle madri	79
Follow-up dei neonati	80
IL PROGETTO "MINGHA" (CAMERUN)	84
Cenni generali sul Camerun	87
Le Linee Guida del Camerun.....	88
Alcune informazioni sull'area	90
La situazione dell'infezione da HIV in Camerun	91
Obiettivi specifici e metodi.....	92
Indicatori di successo:	96
Organizzazione:	96

Risultati.....	100
Interventi mirati alla formazione socio-sanitaria.....	100
Sostegno sanitario.....	102
Attività' di prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV	105
Valutazione del test manuale per la determinazione dei linfociti CD4+	107
Follow-up dei neonati.....	111
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	115
Continuazione e potenziamento del programma "Mingha" (2004-2006).....	120
BIBLIOGRAFIA	121

SITUAZIONE DELL'INFEZIONE DA HIV OGGI

EPIDEMIOLOGIA

Il numero di persone che vivono con l'infezione da HIV continua a crescere in varie regioni del mondo, così come il numero dei decessi, soprattutto nell'Africa Sub-Sahariana. Secondo le stime realizzate dall'UNAIDS e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel rapporto pubblicato nel dicembre del 2003 (1), sono circa 40 milioni le persone con infezione da HIV nel mondo. Solo nel 2003 sono state stimate 5 milioni di nuove infezioni e più di 3,1 milioni di decessi per AIDS. Più del 95% delle persone sieropositive attualmente vive nei Paesi in via di sviluppo ed è proprio in questi Paesi che si è verificato il 90% di tutte le morti di AIDS nel corso di questi anni, la maggior parte dei decessi ha riguardato i giovani adulti nel pieno della loro attività produttiva e riproduttiva. In circa dei casi il contagio avviene prima di compiere 25 anni e il decesso per AIDS prima del trentacinquesimo anno di età.

La regione più drammaticamente colpita dall'epidemia è la zona dell'Africa Sub-Sahariana dove, nel 2003, 26.6 milioni di persone erano HIV positivi, comprendendo anche i 3.2 milioni di persone contagiate nel 2002. Circa il 70% del totale mondiale delle persone sieropositive vive in una regione dove risiede il 10% della popolazione mondiale. Di altrettante attenzione necessitano le molte nuove infezioni registrate in Asia (1.5 milioni nel 2003 compreso l'Asia Centrale). Si stima che sono 7.4 milioni gli asiatici con HIV e il virus va velocemente diffondendo in India e Cina.. Nel 2003 si calcolano circa 5 milioni di nuove infezioni: ogni giorno si hanno poco meno di 14.000 nuovi contagi. In tutto il mondo il tasso di prevalenza tra

Report UNAIDS/OMS December 2003

Nuovi casi di infezione da HIV:

- Adulti: 5 MILIONI
- Bambini: 700.000

Persone viventi con HIV/AIDS:

- Adulti: 40 MILIONI
- Bambini: 2.5 MILIONI

Morti per AIDS:

- Adulti: 2.5 MILIONI
- Bambini: 500.000

UNAIDS/WHO

ESTIMATED NUMBER OF ADULTS AND CHILDREN
NEWLY INFECTED WITH HIV DURING 2003

Region	Estimated Number
North America	36 000 – 54 000
Western Europe	30 000 – 40 000
Eastern Europe & Central Asia	180 000 – 280 000
East Asia & Pacific	150 000 – 270 000
South & South-East Asia	610 000 – 1.1 million
Caribbean	45 000 – 80 000
Latin America	120 000 – 180 000
Sub-Saharan Africa	3.0 – 3.4 million
Australia & New Zealand	700 – 1 000

Total: 4.2 – 5.8 million

UNAIDS
Jointly with the
World Health Organization

AIDS epidemic update: December 2003

UNAIDS/WHO

ESTIMATED ADULT AND CHILD DEATHS DUE TO
HIV/AIDS DURING 2003

Region	Estimated Number
North America	12 000 – 18 000
Western Europe	2 600 – 3 400
Eastern Europe & Central Asia	23 000 – 37 000
East Asia & Pacific	32 000 – 58 000
South & South-East Asia	330 000 – 590 000
Caribbean	30 000 – 50 000
Latin America	49 000 – 70 000
Sub-Saharan Africa	2.2 – 2.4 million
Australia & New Zealand	<100

Total: 2.5 – 3.5 million

UNAIDS
Jointly with the
World Health Organization

AIDS epidemic update: December 2003

4

**RIASSUNTO GLOBALE DELL'EPIDEMIA MONDIALE HIV/AIDS NEL
DICEMBRE 2003**

Numero di persone che vivono con HIV/AIDS	Totale	40 milioni (34- 46 milioni)
	Adulti	37 milioni (31- 43 milioni)
	Bambini < 15 anni	2,5 milioni (2,1- 2,9 milioni)
Nuovi casi di infezione con HIV nel 2003	Totale	5 milioni (4,2- 5,8 milioni)
	Adulti	4,2 milioni (3,6- 4,8 milioni)
	Bambini < 15 anni	700.000 (590.000- 810.000)
Casi di morte per l'AIDS nel 2003	Totale	3 milioni (2,5- 3,5 milioni)
	Adulti	2,5 milioni (2,1- 2,9milioni)
	Bambini < 15 anni	500.000 (420.000- 580.000)

Tab. 2

La pandemia ha seguito forme differenti nelle varie parti del mondo: in alcune aree si è diffusa rapidamente tra la popolazione generale, in altre regioni invece è rimasta confinata tra le sottopopolazioni ad alto rischio come omosessuali, coloro che usano droghe per via endovenosa e nell'ambito della prostituzione.

Dati statistici e caratteristiche regionali dell'epidemia da HIV/AIDS nel mondo,, UNAIDS/OMS, Dicembre 2003

Area	Adulti e bambini viventi con HIV/AIDS	Nuovi casi d'infezione HIV tra adulti e bambini	Tasso di prevalenza tra gli adulti*	Morti per l'AIDS negli adulti e nei bambini
Africa subsahariana	25-28,2 milioni	3,0-3,4 milioni	7,5-8,5	2,2-2,4 milioni
Nord-Africa e Medio-Oriente	470,000-730,000	43,000-67,000	0,2-0,4	35,000-50,000
Asia del Sud e Sud-Est	4,6-8,2 milioni	610,000-1,1 milioni	0,4-0,8	330,000-590,000
Asia dell'Est e Pacifico	700,000-1,3 milioni	150,000-270,000	0,1-0,1	32,000-58,000
America Latina	1,3-1,9 milioni	120,000-190,000	0,5-0,7	49,000-70,000
Caraibi	350,000-590,000	45,000-80,000	1,9-3,1	30,000-50,000
Est Europa e Asia centrale	1,2-1,8 milioni	180,000-280,000	0,5-0,9	23,000-37,000
Europa del Ovest	520,000-680,000	30,000-40,000	0,3-0,3	2600-3400
America del Nord	79,000-1,2 milioni	36,000-54,000	0,5-0,7	12,000-18,000
Australia e Nuova Zelanda	12,000-18,000	700-1000	0,1-0,1	< 100
TOTALE	42 milioni	5 milioni	1,1	3 milioni

- Proporzione di adulti (età dai 15 a 49 anni) viventi con HIV/AIDS nel 2003 dopo le statistiche demografiche del 2003.

Tab. 3

La situazione dell' Africa Sub-Sahariana

I 2/3 delle persone affette da HIV nel mondo, circa 21 milioni, vivono in Africa a sud del

deserto del Sahara e qui si riscontra l'83% dei decessi per questa infezione (1). La principale via di diffusione è rappresentata dai rapporti eterosessuali. Le donne sono le più colpite in Africa, (i 4/5 del totale), mentre in altre zone il virus si diffonde molto più rapidamente attraverso rapporti omosessuali o per l'uso abituale di droghe per via endovenosa. Un immediata conseguenza di ciò è che in Africa i bambini sono maggiormente colpiti sia per la grande prolificità delle donne africane, sia per l'uso abituale di allattare i figli. D'altra parte i farmaci ora disponibili hanno difficoltà di diffusione in queste zone povere. In generale si può affermare che il grado di contagio è molto maggiore nelle zone est e sud dell'Africa rispetto all'ovest dove l'infezione è stabilizzata su livelli piuttosto bassi. Gli Stati dove il contagio è più elevato sono soprattutto Zimbabwe, Botswana e Sud Africa.

La situazione dell'infezione da HIV in Togo

I dati riguardanti la situazione dell'AIDS in Togo, presentano caratteri abbastanza preoccupanti e, sostanzialmente, ricalcano quelli dei paesi appartenenti all'area dell'Africa sub-sahariana. Le stime più recenti, che chiaramente non tengono conto dei dati sommersi, parlano di una percentuale media di malati pari al 6% della popolazione totale del Paese, distribuiti in maniera fortemente diseguale tra le varie regioni (spostandosi da nord a sud, si passa dal 2-3% fino a toccare il 10-12% nella zona della capitale). La maggior parte delle infezioni sono dovute a rapporti sessuali non protetti (circa l'85-90%).

Tre le donne in consultazione pre-natale, la percentuale si aggira intorno al 9-10%. Come

diremo in seguito, tale percentuale è assolutamente in difetto, a causa delle resistenze culturali delle donne incinte ad effettuare il test HIV durante la gravidanza. Un ultimo dato è quello dei bambini orfani a causa dell'AIDS che attualmente si stimano in circa 63.000.

La situazione dell'infezione da HIV in Camerun

Il tasso di positività alla ricerca degli anticorpi anti-HIV è valutato intorno a 12% nel 2003, con distribuzione ineguale tra le varie province (potendo giungere anche al 17%).

Se nel 1996 erano 26.000 le persone infette, oggi, sulla base dei dati disponibili, in Camerun vi sono più o meno 937.000 persone viventi con infezione da HIV/AIDS: cioè 1/9 della popolazione sessualmente attiva, 1/14 della popolazione totale. Si stima che ogni giorno vi siano circa 500 nuovi infetti, vale a dire circa una persona su nove su tutta la popolazione. Il 90% delle infezioni sono dovute a rapporti sessuali non protetti .

Nel 1986 il governo, fin dai primi 21 casi dichiarati, ha creato un Comitato Nazionale di Lotta contro il SIDA (CNLS), che ha attuato un sistema di sorveglianza epidemiologica verificando un aumento di 22 volte della prevalenza dell'HIV (dallo 0,5% del 1997 all'11% del 2001), con una predominanza tra i giovani tra 20 e 24 anni del 12,2%. I bambini orfani a causa dell'HIV/AIDS erano stimati, a fine 2001, essere 230.000. Il tasso di prevalenza tra le donne incinte è in forte aumento: si è più che raddoppiato per sorpassare l'11% tra le donne tra i 20 e 24 anni nel periodo 1998-2000; andamento questo in concordanza con un'analisi che è estensibile a tutta l'Africa

Asia

Qui l'infezione è arrivata tardi. Se negli anni '80 si poteva considerare immune l'intero continente, a partire dal 1992, soprattutto in alcuni paesi Thailandia in testa, il numero di infezioni si è moltiplicato in particolare tra gruppi a rischio come i tossicodipendenti e le prostitute (1). Anche se non come nell'Africa Sub-Sahariana la diffusione è consistente soprattutto nel Sud-Est asiatico, fatta eccezione per alcuni stati come l'Indonesia e le Filippine. Anche in Cina, pur con una bassa incidenza, il fenomeno si sta facendo più significativo. Mancando fra l'altro sistemi di monitoraggio adeguati, i dati sull'entità dell'AIDS non possono essere assolutamente rigorosi. Come premesso due sono le vie di trasmissione più diffuse e coincidono con piaghe sociali di queste zone: la droga e la prostituzione, fenomeni dilaganti in queste aree geografiche dove il gap tra ricchi e poveri è crescente. Non a caso anche le altre malattie sessualmente trasmissibili hanno flagellato queste zone in modo crescente negli ultimi anni e il trend non sembra variare. L'India è lo stato dove è più alto il numero di sieropositivi nel mondo, 4 milioni di persone, il dato è però facilmente attribuibile anche all'alto numero di abitanti. Nel complesso sono 6,4 milioni i sieropositivi in Asia 1 su 4 del totale mondiale.

America Latina e Carabi

E' un quadro piuttosto frammentato quello del centro e Sud America, anche se in linea

generale l'andamento è simile a quello dei paesi industrializzati. Le ultime stime parlano di circa 2 milioni di persone infettate, con una prevalenza del 1%. Le categorie a rischio in quest'area sono in particolare gli omosessuali e i tossicodipendenti, anche se il crescente numero di donne coinvolte è sintomatico di una tendenza crescente di malati attraverso rapporti eterosessuali. Il dato molto significativo di queste regioni riguarda, soprattutto in Brasile, il livello educativo dei soggetti coinvolti. Nel 60% dei casi infatti le persone con l'AIDS non sono andate oltre gli studi primari. L'uso di misure profilattiche è comunque decisamente più significativo che in Africa e in Asia così come anche il sistema di controllo e cura dei malati è sicuramente più rilevante anche se ancora non sufficientemente omogeneo.

Europa dell'Est

È sicuramente una delle realtà dove in tempi recenti la situazione è cambiata in modo radicale, con un aumento significativo delle infezioni a partire dal 1995. Il fenomeno dilagante è quello della droga che ha portato l'Ucraina, da sola, a totalizzare quattro volte le infezioni di tutta l'Europa dell'est in soli tre anni. I 4/5 delle infezioni riguardano consumatori abituali di droghe, ma c'è da preoccuparsi anche per la diffusione del contagio per via sessuale; lo si desume dal monitoraggio delle donne incinte e dei donatori di sangue, che suggerisce come il virus sia in aumento nella cosiddetta “società civile”. Il dato è inquietante anche per le malattie sessualmente trasmissibili, la sifilide in particolare, che è il segnale di una diffusione del sesso senza protezione.

Il mondo industrializzato

Nei paesi ricchi l'andamento dell'infezione è in diminuzione grazie alla diffusione dei farmaci antiretrovirali. Anche in Italia, così come in Europa e nel complesso dei paesi occidentali, l'introduzione della HAART, nella pratica clinica, ha consentito di ridurre sostanzialmente la morbosità e la mortalità per AIDS dal 1996. Al 31 dicembre 2002, sono stati segnalati in Italia 51.172 casi di AIDS; la stima dei sieropositivi è tra le 80.000 e 110.000 persone, che rappresentano un importante serbatoio di infezione. La somministrazione alle donne in gravidanza di farmaci ARV e la disponibilità di metodi alternativi all'allattamento materno hanno abbassato considerevolmente la trasmissione verticale, tra madre e figlio. Nuove infezioni si diffondono soprattutto tra i tossicodipendenti: è significativo che i casi di sieropositività siano in aumento, mentre i casi di AIDS, cioè di acquisizione dell'immunodeficienza, sono in diminuzione. Questo dato è dovuto anche ad un aumentata consapevolezza, in particolare nella comunità gay, con crescente ricorso a misure profilattiche, oltre ai farmaci che, pur non risolutivi, possono allungare la sopravvivenza. Sono altri, invece, i gruppi sociali in "pericolo". Negli Stati Uniti alcune comunità come quella afroamericana o quella ispanica sono più a rischio sia per le maggiori difficoltà di accesso alle possibilità terapeutiche e sia per la difficile trasmissione di messaggi di prevenzione in realtà sociali con basso livello socio-culturale.

LA PREVENZIONE

Oggi l'AIDS è una patologia di grande visibilità e non più silente come negli anni scorsi, questo dovrebbe essere il momento ideale per attivare azioni preventive sempre più organiche. Ma perché certi paesi e certe categorie sociali sono più colpite dall'infezione di altre? Possono esserci due possibili risposte: povertà e ignoranza. A livello globale la risposta è valida, ma se si analizza in modo più fine l'evoluzione dell'epidemia, le modalità sono differenti in ogni paese e anche tra paesi confinanti ci sono differenti caratteristiche della malattia. È evidente che un più alto livello di cultura dà accesso a maggiori informazioni sul virus: come si trasmette e come evitarlo. Le statistiche confermano che esiste una corrispondenza tra diffusione dell'HIV e livello culturale; ma, se si analizza, per esempio, la regione Sub-Sahariana, emerge un dato sorprendente; il rapporto tra livello culturale e diffusione della malattia si inverte. Esiste infatti una grande diffusione della malattia tra le persone alfabetizzate, per almeno due ragioni fondamentali: la prima è che una migliore scolarizzazione porta con sé maggiore mobilità sociale e con questa maggiori opportunità di relazioni anche sessuali, un discorso particolarmente vero per la popolazione femminile. Un'altra ragione individuata riguarda i maggiori guadagni ed il conseguente "maggior potere" che agevola comportamenti che mettono a rischio di infezione. Questo è vero soprattutto nelle prime fasi di infezione quando l'informazione sui pericoli della mancanza di protezione è scarsa e l'informazione diventa un handicap. Da ciò non si deve dedurre che l'educazione non sia importante. Anzi, come vedremo meglio in seguito, soprattutto nelle giovani generazioni che hanno avuto più possibilità di accedere ad informazioni, sono diminuite le infezioni. I

comportamenti individuali che conducono alla malattia sono mediati da importanti fattori sociali: la povertà, le disuguaglianze tra uomo e donna o generazionali o ancora problemi culturali e religiosi. Ma quello che più sconcerta è che, in molti paesi, ancora mancano le informazioni di base su come si diffonda il virus e sui pericoli portati da comportamenti, sia sessuali sia nell'assunzione di droghe, sbagliati. Non è sufficiente quindi dotarsi di sistemi di sorveglianza che monitorizzino l'andamento del virus tra le varie popolazioni, se poi non portano ad azioni preventive sull'impatto della malattia. L'ideale quindi potrebbe essere la sorveglianza sui comportamenti che permette di delineare trend, di stabilire cambiamenti o di registrare successi o fallimenti ma non senza la sorveglianza sulla diffusione del virus. I sistemi di sorveglianza in uso, attualmente, hanno, in alcuni casi, fallito nel delineare lo sviluppo dell'epidemia e questo è dovuto, in parte, alla particolare modalità dell'infezione. In genere i tempi di latenza sono piuttosto lunghi e la malattia può manifestarsi anche dieci anni dopo. Le campagne di prevenzione devono contemplare la conoscenza dell'HIV e come evitarlo; creare ambienti nei quali si affrontino, in modo esplicito, argomenti come la sessualità più sicura o comportamenti igienici nell'uso di droghe; aumentare i test sia sull'AIDS che sulle altre malattie sessualmente trasmissibili; favorire l'accesso ai preservativi riducendone i costi e infine aiutare le persone ad acquisire le conoscenze necessarie per proteggere sé e il proprio partner, sono solo alcuni degli accorgimenti da adottare a scopo preventivo. Ma anche le politiche economiche e sociali devono essere rivolte a questa finalità ad esempio attraverso opportuni interventi legislativi. È accertata infatti l'efficacia di campagne di prevenzione in realtà meno sviluppate come quelle africane. Ne è un esempio il Senegal, dove il convergere delle iniziative politiche, religiose e sociali ha favorito la

diminuzione dei casi di AIDS. Questo non significa introduzione di costumi rigidi e austeri, difficilmente pensabili in simili contesti, ma maggiori precauzioni. Realtà come quelle della Thailandia invece suggeriscono che la prevenzione può risultare efficace anche laddove la diffusione del virus sia in forte crescita. Il governo thailandese, infatti, a fronte dell'emergenza AIDS ha diffuso la conoscenza del problema nell'opinione pubblica e ha introdotto realtà, simili alle nostre ex case chiuse, nelle quali fosse garantito il ricorso a pratiche di prevenzione. Inoltre, una campagna mass-mediologica ha incoraggiato un maggior rispetto per le donne, scoraggiando gli uomini dalle pratiche sessuali a rischio. Non solo; tra le "professioniste del sesso" si è diffusa maggiore informazione e si sono aperte nuove alternative di vita alla prostituzione, con una forte campagna informativa e di prevenzione con l'uso capillare di mezzi profilattici, che si è rivelata così molto efficace sia sui comportamenti a rischio sia sulla diffusione del virus.

Trasmissione materno-infantile (trasmissione verticale) dell'infezione HIV

La trasmissione verticale o MTCT (Mother-to-Child Transmission) contribuisce a circa il 15-25% di tutte le nuove infezioni da HIV, rappresentando la principale via di contagio nei bambini. Infatti, nel mondo oltre il 95% dei casi di AIDS pediatrico sono riscontrabili nei bambini nati da madre sieropositiva. L'efficienza di questa via è, in assenza di terapia antiretrovirale (ARV), del 25-35%, con una variabilità che passa dal 13 al 60% secondo la popolazione studiata (2, 3). Questa considerevole differenza può dipendere dalla qualità delle

osservazioni, dalla selezione delle pazienti, da fattori ambientali oppure, potenzialmente, dalla prevalenza di sierotipi virali con differente tropismo placentare.

Le modalità in causa sono:

- trasmissione intrauterina (frequenza del 10-15%),
- peripartum (50-80%)
- allattamento (16-25%)

Il virus HIV passa raramente la placenta, fino alla 29^a settimana di gravidanza, ed i dati epidemiologici depongono per un contagio fetale tardivo, nella maggior parte dei casi durante il parto stesso.

Numerosi studi retrospettivi e prospettici hanno identificato fattori in grado di favorire o ridurre la trasmissione verticale dell'infezione:

- Condizioni cliniche materne: stadio clinico, presenza di coinfezioni;
- Situazione immunologica materna: Anticorpi neutralizzanti, bassa conta dei CD4+, anti Gp 120;
- Presenza di altre MTS, presenza di corio-amniosite, di malaria (causa una placentite malarica);
- Caratteristiche virologiche (alta carica virale nel plasma e nei secreti cervico-vaginali, fenotipo, tropismo, Ag p24);
- Modalità di espletamento del parto;
- Travaglio prolungato e/o rottura prematura delle membrane > 4 ore;
- Prematurità del neonato, basso peso alla nascita ;
- Allattamento al seno;

- Terapia ARV in gravidanza e al neonato;
- Fattori comportamentali, quali la modalità di acquisizione dell'infezione, uso di droghe e abitudini di vita a rischio associate.

Il livello di carica virale plasmatica materna dell'HIV (10.000 copie/ml), bassa conta CD4 ($<400\text{cell./mm}^3$) sembra essere il miglior elemento predittivo della trasmissione madre-figlio.

Un tasso accresciuto di trasmissione si ha in donne incinte con infezione primaria, quando la carica virale è al suo picco, indipendentemente da terapia con AZT. In assenza di terapia, Garcia e colleghi riportano una trasmissione perinatale tra 21% e 63%, se la carica materna è, rispettivamente <100.000 e >100.000 copie/ml. Sebbene carica virale e modalità di parto sono molto utili per determinare il rischio di trasmissione, non c'è effettivamente un livello di carica al di sopra o al di sotto del quale la trasmissione si verifica o meno (4, 5, 6).

Inoltre, possono influenzare la trasmissione, i livelli di HIV nelle secrezioni genitali materne, per questo l'espletamento del parto mediante taglio cesareo può ridurre di circa il 50% il rischio di infezione fetale, anche se vari studi hanno prodotto dati contrastanti. Un'analisi congiunta di tutti i trials clinici condotti al riguardo, una meta-analisi di 15 sperimentazioni per un totale di 8533 coppie madre/figlio, ha dimostrato che il parto cesareo è in grado di ridurre il rischio di MTCT e che tale rischio viene ulteriormente ridotto se questa modalità è associata a terapia preventiva ARV. La sola esecuzione del cesareo elettivo riduceva del 50% il rischio di MTCT rispetto al parto per via naturale, mentre tale riduzione saliva all'87% se al cesareo si aggiungeva la profilassi ARV rispetto al parto naturale senza profilassi (5, 7, 8). L'adozione di parto cesareo, associato alla profilassi ARV, si accompagnava a un tasso di MTCT del 2% contro il 7,3% del parto per via naturale affiancato dalla profilassi ARV.

Tuttavia, si è ritenuto che la riduzione del rischio di trasmettere il virus HIV a seguito di parto cesareo, sia troppo esigua e non tale da giustificare l'adozione indiscriminata in tutte le gestanti HIV-positive, soprattutto se paragonato al parto per via naturale in pazienti sottoposte a profilassi ARV e in considerazione della maggior incidenza di effetti collaterali. In relazione a questi dati, l'American College of Obstetricians and Gynecologists' (ACOG) ha proposto l'opportunità di programmare il taglio cesareo per donne incinte infette con HIV con livelli di HIV-RNA >1.000 copie/ml al momento del parto, mentre per valori inferiori non si hanno dati sufficienti per valutare eventuali benefici derivanti da questa pratica. Inoltre, se si decide di associare taglio cesareo programmato deve essere effettuato alla 38^a settimana di gestazione, aumentando dopo la 39^a settimana la possibilità di rottura delle membrane (9, 10).

Fattori ostetrici come rottura delle membrane >4 ore (il rischio di trasmissione aumenta del 2% per ogni ora di rottura), distacco della placenta, episiotomia, presenza di lacerazioni vaginali durante il parto o parto pretermine associato a prolungata rottura delle membrane, possono aumentare l'esposizione del feto al sangue e ai fluidi materni, rappresentando così accertati fattori di rischio per la trasmissione perinatale (11, 8).

Il virus viene escreto nel latte materno (fino all'80% delle donne HIV positive) e l'allattamento al seno raddoppia il rischio di infezione neonatale costituendo, quindi, un importante fattore di rischio: più alto è il carico virale materno nel plasma, più è alta la concentrazione di HIV nel latte (12). Nei paesi indigenti, 1/3 di metà di tutte le infezioni HIV nei bambini piccoli è acquisita attraverso latte al seno. Altri fattori di rischio includono mastiti ed ascessi. In presenza di quest'ultima infezione, le cellule infiammatorie, come i linfociti HIV-infetti, verosimilmente elevano la carica virale nel latte materno, accrescendo la

trasmissione. Secondo una meta-analisi di 10 studi, il rischio di trasmissione attraverso l'allattamento è dal 7% al 22% per le madri che hanno individuato la loro sieropositività al momento del parto. Un altro studio ha individuato un alto rischio per la trasmissione dell' HIV (0,7% di incidenza al mese) in seguito ad allattamento che si protrae da 2 a 6 mesi dopo il parto; un continuo, anche se basso, rischio di trasmissione (0,3% di incidenza al mese) si ritrova nell'allattamento protratto per 12-24 mesi: la maggior parte delle infezioni, pertanto, si ha durante l'allattamento precoce (12, 13, 14). Alternative nutrizionali prevengono il 40% delle infezioni infantili, oppure una precoce cessazione dell'allattamento, preferibilmente dopo il primo mese, può ancora impedire altre infezioni da HIV, se l'allattamento artificiale non è praticabile (costo di latte in formula per la nutrizione neonatale, acqua non potabile, mentre pratiche miste di nutrimento devono essere sconsigliate in quanto non determinano affatto una diminuzione del rischio). Diversamente che nei paesi industrializzati, dove questa evidenza ha portato a sconsigliare l'allattamento al seno a tutte le madri HIV-positive, essendo possibile un'alternativa sicura, nei PVS questa pratica è prevalente, non solo perché allattare rappresenta spesso l'unico modo per salvaguardare i neonati dalla malnutrizione e da altre pericolose infezioni spesso fatali (malattie respiratorie, diarrea infantile), ma il non farlo costituisce una stigmatizzazione sociale: se una madre non allatta, è un segno dell'infezione da HIV, per cui spesso anche chi potrebbe utilizzare latti in formula non lo fa (14, 15, 12). Sulla base di queste evidenze sociali si cerca di trovare vie che possano coniugare esigenza sociale della donna e basso rischio di infezione HIV nel neonato: promettenti aspettative sono state fornite dai risultati preliminari dello studio SIMBA presentati al II Congresso dell'International AIDS Society (IAS) su patogenesi e trattamento dell'HIV (Parigi, 13-

16/7/2003). SIMBA è uno studio clinico open-label randomizzato svolto in Uganda e Ruanda su donne incinte HIV positive che hanno ricevuto AZT e ddI dalla 36^a settimana di gestazione fino a 1 settimana postpartum. I neonati, suddivisi in 2 gruppi, sono stati curati dalla nascita fino ad 1 mese dopo la sospensione dell'allattamento: I° braccio con 3TC, II° braccio con NVP, in formulazioni sciroppo somministrati ad una dose più bassa per le prime 2 settimane rispetto al resto del periodo; le donne hanno allattato quasi tutte per 6 mesi, circa il 10% dei bambini ha ricevuto latte artificiale e/o alimentazione mista. Il tasso atteso della trasmissione di HIV ai bambini era 10% ed il rischio unito di infezione e morte era del 13%, la cura dei soli bambini, nonostante l'allattamento, ha ridotto il tasso di trasmissione a circa 1% (test diagnostici utilizzati: DNA HIV-1 e RNA PCR), senza significative differenze tra i due bracci (16). Questa strategia terapeutica scavalca i rischi legati ad un regime a breve termine della madre che poi decide di allattare anche per i tanti motivi sociali ed economici frequenti nei PVS. Spetta all'OMS ora valutare ed eventualmente raccomandare la fattibilità di questa strategia.

Terapia Anti-Retrovirale (ARV)

Il virus dell'HIV entra nella cellula ospite legandosi al recettore CD4+, si fonde con essa e perde il rivestimento, rivelando l'RNA virale. La trascrittasi inversa, che catalizza la produzione di DNA a singolo filamento dall'RNA virale, favorisce, inoltre, la duplicazione di questo stesso DNA, dando origine al DNA provirale (a doppio filamento). Quest'ultimo entra

nel nucleo e si integra al genoma della cellula ospite, viene trascritto in RNA messaggero e successivamente traslato in proteine virali. Le proteine vengono scisse in peptidi funzionali dalle proteasi dell'HIV e inglobate con l'RNA virale nei virioni che, rilasciati dalla cellula, sono in grado di infettare altre cellule.

Sia gli antiretrovirali nucleosidici, sia quelli non-nucleosidici che agiscono come inibitori della trascrittasi inversa, bloccano l'enzima che catalizza la sintesi del DNA dall'RNA virale. Gli inibitori delle proteasi, invece, bloccano l'enzima responsabile della scissione delle proteine virali in peptidi funzionali non permettendo la produzione di altri virioni. Gli inibitori della fusione impediscono l'entrata del virus nella cellula bersaglio, impedendo il legame con i recettori specifici.

Dopo il Congresso internazionale sull'AIDS del 1996 di Vancouver (Canada) l'utilizzo del regime terapeutico di combinazione, comunemente definito HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), si è diffuso in tutto l'occidente industrializzato. Il numero dei linfociti CD4⁺ e la viremia sono i fattori più strettamente correlati con la prognosi e la progressione dell'infezione; più elevata è la viremia più rapidamente vi sarà una progressione dell'infezione HIV. Grazie all'HAART, la replicazione virale viene bloccata ed è impedita la progressione della distruzione del sistema immunitario da parte dell'HIV; contestualmente, si assiste anche ad un progressivo aumento dei linfociti CD4⁺ e quindi a un recupero delle difese dell'organismo (17). Nonostante tutti i vantaggi terapeutici ottenuti nell'ultima decade, è ancora impossibile eradicare completamente il virus.

Sono attualmente disponibili 4 classi di sostanze (cfr. tab.4):

- Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI): abacavir (ABC), didanosina (DDI), lamivudina (3TC), stavudina (D4T), zalcitabina (DDC), zidovudina (AZT);
- Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI): delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), *nevirapina* (NVP);
- Inibitori della proteasi (PI): amprenavir (APV), indinavir (IDV), lopinavir/ritonavir (LPV/r), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV).
- Inibitori della fusione: enfuvirtide (T-20).

Allo stato attuale, si usa come standard terapeutico una combinazione di almeno tre farmaci appartenenti a due classi differenti, per ottenere una soppressione ottimale della replicazione virale: generalmente si usano uno o due NRTI, uno o due PI o un NNRTI, oppure in situazioni particolari 3 NRTI. Sulle combinazioni senza NRTI non si dispone ancora di dati sufficienti. La scelta tra i singoli farmaci è influenzata da diversi fattori come effetti collaterali, intervallo tra le dosi, malattie e terapie concomitanti, interazioni (18, 19). L'impiego di regimi potenzialmente dotati di superiore potenza antivirale, che prevedono l'uso contemporaneo di quattro o più farmaci, va considerato nel caso di fallimento terapeutico o in persone in fasi molto avanzate di malattia anche se i dati al riguardo sono limitati (con elevata carica virale plasmatica iniziale e basso numero di linfociti CD4+) (20).

Nome	Nome commerciale /nomi alternativi	Dosaggio (riferiti ad adulti e rispetto alle forme farmaceutiche più comuni)	Pillole giornaliere	Restrizioni alimentari
Inibitori della transcriptasi inversa (NRTI)				
d4T	Zerit, stavudina	1 capsula, due volte al giorno	2	Nessuna
AZT	Retrovir, zidovudina	1 capsula, due volte al giorno	2	Nessuna
ddI 100 mg	Videx, didanosina	4 compresse, una volta al giorno	4	Non mangiare nelle 2 ore precedenti e nell'ora successiva (2 ore per ddI/EC)
200 mg ddI/EC	Videx compatto "Formulazione gastroprotetta"	2 compresse, una volta al giorno 1 capsula, una volta al giorno	2 1	
3TC 150 mg	Epivir, lamivudina	1 compressa, due volte al giorno	2	Nessuna
300 mg		1 compressa, una volta al giorno	1	
Abacavir	Ziagen	1 compressa, due volte al giorno	2	Nessuna
ddC (usato raramente)	Hivid, zalcitabina	1 capsula, tre volte al giorno	3	Preferibilmente a stomaco vuoto
Combivir	AZT/3TC in un'unica compressa	1 compressa, due volte al giorno	2	Nessuna
Trizivir	AZT/3TC/abacavir in un'unica compressa	1 compressa, due volte al giorno	2	Nessuna
Tenofovir	Viread	1 compressa, una volta al giorno	1	Da assumersi a stomaco pieno
FTC*	Emtricitabina	1 compressa, una volta al giorno	1	Nessuna
Inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI)				
Efavirenz	Sustiva	3 capsule, una volta al giorno (in arrivo un'unica compressa da assumere una volta al giorno)	3	Preferibilmente a stomaco vuoto
Nevirapina	Viramune	1 capsula, due volte al giorno	2	Nessuna
Delavirdina*	Rescriptor (farmaco non commercializzato in Italia)	6 capsule, due volte al giorno	12	Nessuna
Inibitori della proteasi (IP)				
Indinavir	Crixivan	2 capsule, 3 volte al giorno	6	2 ore dopo (e 1 ora prima) i pasti
Nelfinavir	Viracept	5 compresse, due volte al giorno	10	Da assumere a stomaco pieno
Ritonavir	Norvir	6 capsule, due volte al giorno	12	Gli effetti collaterali sono minori se viene assunto a stomaco pieno
Saquinavir SGC Fortovase, soft gel		8 capsule, due volte al giorno	16	Da prendere vicino ai pasti (sono raccomandati cibi grassi)
Saquinavir HGC Invirase, hard gel				
Amprenavir	Agenerase	8 capsule, due volte al giorno	16	Sebbene non esistano particolari restrizioni è meglio evitare i cibi grassi.
Lopinavir/r	Kaletra, ABI-378	3 capsule, due volte al giorno	6	Da assumere a stomaco pieno
Atazanavir*	Reyataz, BMS 232,632	2 capsule, una volta al giorno	2	Da assumere con un pasto leggero
Fosamprenavir* GW908		2 capsule, due volte al giorno	4	Nessuna
Combinazioni di due IP (dosaggi più comuni – è raccomandato il monitoraggio dei livelli plasmatici)				
Ritonavir/indinavir	400mg/400mg 100 o 200mg/800mg	4xRTV / 1 x IVD, due volte al giorno 1 o 2 x RTV / 2xIDV, due volte al giorno	10 6 o 8	Nessuna
Ritonavir/saquinavir	400mg/400mg	4xRTV / 2xSQV, due volte al giorno	12	Il cibo riduce gli effetti collaterali
Ritonavir/saquinavir	100mg/1000mg	1xRTV / 5xSQV, due volte al giorno	12	Il cibo riduce gli effetti collaterali
Nelfinavir/saquinavir	1250mg/1200mg	5xNFV / 6xSQV, due volte al giorno	22	Il cibo riduce gli effetti collaterali
Amprenavir/ritonavir	600mg/100 o 200mg	4xAPV / 1 o 2xRTV, due volte al giorno	10 o 12	Nessuna
Fosamprenavir*/ritonavir	700mg/100mg	1xFosAPV/1 x RTV, due volte al giorno (possibile 1 volta al giorno)	4	Nessuna
Atazanavir*/ritonavir	300mg/100mg	2xATV / 1 x RTV, una volta al giorno	3	Nessuna
Altri farmaci utilizzati nelle terapie di combinazione				
Fuzeon (T-20)	Inibitore della fusione somministrato per via sottocutanea nella terapia di salvataggio, due volte al giorno.			
Idrossiurea (Hydrea)	Farmaco antitumorale utilizzato per potenziare il ddI (ed in alcuni casi d4T).			
Interleukina 2 (IL-2)	Immunostimolante usato assieme alla terapia di combinazione per aumentare il numero dei CD4. IL-2 viene somministrato per via sottocutanea in cicli di 5 giorni ogni due mesi ed è associato ad effetti collaterali simili ad una sindrome influenzale.			

Tab. 4

Le terapie di combinazione inducono, nella metà dei pazienti, una soppressione duratura della replicazione virale al di sotto della soglia di sensibilità degli attuali test di rilevazione della viremia. In un alta percentuale di casi si assiste parallelamente ad un recupero delle difese immunitarie, il che comporta in definitiva una caduta sostanziale della morbilità e mortalità (21). Comunque, va ribadito che nonostante tutti i vantaggi, gli attuali trattamenti antiretrovirali non portano alla guarigione della malattia.

La terapia HAART, pur essendosi rivelata particolarmente efficace nel rallentamento della progressione dell'infezione da HIV (22), accanto agli indiscutibili vantaggi, ha manifestato in modo evidente anche aspetti problematici. Benché la somministrazione prolungata dei suddetti farmaci abbia comportato in molti casi una drammatica riduzione nell'incidenza delle infezioni opportunistiche e dello stato di malnutrizione, stanno ora emergendo una serie di effetti collaterali nuovi ed impegnativi. Nel Giugno 1997 la Food and Drug Administration riportava per la prima volta di 83 casi di diabete mellito di tipo 2 in pazienti sottoposti a terapia con IP, mentre nel 1998 veniva fatta menzione di un'anormale distribuzione del grasso corporeo, definita successivamente "sindrome lipodistrofica". La HAART risulta essere associata anche ad altre complicanze a lungo termine, che comprendono ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, acidosi lattica, neuropatia periferica, miopatia, ginecomastia, pancreatite, osteopenia ed alterazione dei livelli degli ormoni tiroidei. Tutto ciò ha ovviamente portato ad una crescente attenzione da parte del mondo scientifico sul potenziale rischio, per questi pazienti, di sviluppare più facilmente malattie cardiovascolari.

Se da un lato si è osservato un aumento del numero di cellule T naïve, dopo 6 mesi dall'inizio della HAART, e la terapia è sembrata finalmente in grado di portare ad una ricostituzione del

sistema immunitario con un ampliamento del repertorio delle cellule T, dall'altra parte, invece, si è visto che la sospensione della terapia HAART, spesso comporta un rapido aumento della viremia ai valori antecedenti al trattamento (23). Probabilmente, la HAART è in grado di tenere sotto controllo il pool delle cellule ad alta replicazione virale, ossia i linfociti T CD4+, che producono la quasi totalità dei virus, ma non controllano con efficacia i macrofagi e/o le cellule dendritiche, a bassa replicazione virale (responsabili della produzione solo del 2% dei virus). Insieme ai “santuari tissutali” (organi linfoidi, apparato genitale e SNC) e ai “latent reservoir” (dove HIV è presente in forma latente e non identificabile da parte delle difese e delle sostanze farmacologiche), i “santuari cellulari” del virus (cellule di Langerhans, macrofagi, cellule della microglia e linfociti CD4+DR-cellule della memoria quiescenti) costituiscono, dunque, dei serbatoi virali dove il virus non riesce ad essere efficacemente raggiunto dalla terapia (24). L'osservazione della formazione di varianti resistenti dell'HIV, ha poi reso ulteriormente evidente che l'eliminazione completa del virus da soggetti infetti, allo stato attuale delle nostre conoscenze, non è ancora possibile.

Inoltre, le difficoltà di aderenza al regime terapeutico, le complesse problematiche legate alla compliance correlate ad alcuni effetti collaterali, che possono indurre ad interrompere la terapia (25) e i costi elevati dei farmaci, che risultano proibitivi per i PVS, hanno spinto a riconsiderare l'ottimismo iniziale. Partendo dall'evidenza che in molti pazienti il successo della soppressione virale non si verifica in misura tale da garantire l'efficacia di una terapia cronica, e in considerazione dei non indifferenti effetti collaterali dei farmaci, è stata rimessa in discussione l'indicazione di inizio molto precoce della terapia. Il contestuale avvento di nuove possibilità diagnostiche, in particolare la misurazione della concentrazione plasmatica dei

farmaci antiretrovirali e i test delle resistenze (26, 27), ha indotto alla revisione delle raccomandazioni sulla terapia ARV: molte delle attuali linee guida per la terapia si orientano, ora, verso un inizio più tardivo, allorché si presenti una moderata immunodeficienza o di un decorso rapido della malattia. La speranza di aumentare il numero delle opzioni disponibili e soprattutto la qualità dei farmaci antivirali in termini di tossicità, farmacocinetica e schema posologico è riposta nei nuovi farmaci antivirali "di seconda generazione", che attualmente sono in fase di sviluppo clinico. Questi includono sia nuove molecole dirette contro i due bersagli già utilizzati, che dirette contro nuovi bersagli virali, tra cui i più promettenti in termini terapeutici sembrano essere quelli contro l'integrasi virale e i meccanismi di fusione tra HIV e cellule bersaglio.

Linee guida per la terapia ARV

Per la continua evoluzione delle conoscenze di terapia ARV, disponibilità di nuovi farmaci e di nuovi dati su quelli già esistenti, si è tentato di standardizzare a livello nazionale dei protocolli terapeutici che fanno riferimento alle *Linee Guida per l'uso dei farmaci antiretrovirali negli adulti e negli adolescenti HIV-positivi*, elaborate dal Department of Health & Human Services' (DHHS) Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection (previste revisioni periodiche) in cui vengono fornite indicazioni e raccomandazioni per:

1. l'esecuzione dei test per i livelli plasmatici di HIV-RNA e la conta dei T CD4;
2. l'impiego di test di resistenza ai farmaci;

3. l'aderenza alla terapia ARV;
4. l'interruzione della terapia;
5. gli effetti avversi legati alla terapia;
6. i cambi di terapia o le opzioni terapeutiche disponibili;
7. i concetti relativi alla trasmissione del virus ad altri;

oltre all'elaborazione di differenti contesti clinici e relative proposte terapeutiche per:

1. paziente con infezione cronica da HIV;
2. paziente con avanzato stadio di malattia;
3. paziente con infezione acuta da HIV;
4. paziente adolescente e bambino con HIV;
5. paziente incinta con HIV.

Il trattamento dovrebbe essere offerto a tutti i pazienti con sindrome da HIV acuta con sieroconversione da non più di 6 mesi, e persone con sintomi secondari dovuti all'infezione per qualsiasi valore di CD4+ o di viremia; per i pazienti asintomatici (ma se AIDS con CD4 <200: trattare) è necessario valutare i potenziali rischi/benefici offerti dalla terapia ARV. In generale è consigliata la terapia per le persone con conta dei CD4+ <350 cell./mm³ oppure livelli plasmatici di HIV-RNA >55.000 copie/ml (determinati tramite test bDNA o RT-PCR), poiché sembra che il rischio a 3 anni di sviluppare l'AIDS è >30% nei pazienti non trattati. In assenza di viremia molto elevata (<55.000) alcuni esperti rimandano la terapia monitorando CD4+ e HIV-RNA frequentemente, essendo il rischio di sviluppare AIDS <15% nei pazienti non trattati (28, 29). Riguardo agli adolescenti, se infettati attraverso via parenterale e sessuale, si usano gli stessi criteri degli adulti ma le dosi dei farmaci vanno valutate rispetto al

periodo di pubertà: precoce = dosi pediatriche; inoltrata = dosi adulte. Lo scopo del trattamento è ottenere una durevole ed ampia soppressione della carica virale, restaurando e preservando la funzionalità immunologica, migliorando la qualità della vita, e riducendo la morbilità e la mortalità legata all'HIV. I risultati della terapia vanno valutati attraverso controlli regolari (trimestrali) dei livelli plasmatici di HIV-RNA (30), che dovrebbero indicare una diminuzione di 1,0 log 10 (di 10 volte) a 2-8 settimane e non determinabilità del virus (<50 copie/ml) a 4-6 mesi dopo l'inizio del trattamento. L'indicazione alla modifica della terapia è data dal fallimento virologico, ossia dalla mancata diminuzione della viremia al di sotto delle 50 copie HIV-1 RNA/ml dopo 6-9 mesi oppure risalita della viremia ad oltre 200 copie HIV-1 RNA/ml o ancora in caso di intolleranza o interazioni con una nuova co-medicazione (31, 32).

Nell'ultimo aggiornamento di queste linee guida ci sono state modifiche alla tabella 12a riguardanti regimi raccomandati per il trattamento ARV di pazienti naïve infettate con HIV-1 che sono:

Addizione:

- Fosamprenavir da solo e rafforzato con ritonavir sono aggiunti come alternative ai regimi basati sugli inibitori della proteasi (PI) per l'inizio del trattamento in pazienti naïve.
- E' stato aggiunto " Abacavir + lamivudina " come alternativa al NRTI di base.

Delezioni:

- E' stato tolto l'Amprenavir rafforzato con ritonavir come alternativo al regime PI di base per l'inizio della terapia in pazienti naïve in trattamento.
- E' stato tolto indinavir (non rafforzato) come alternativo al regime PI di base per l'inizio

della terapia in pazienti naïve in trattamento.

Sono state aggiunte inoltre nuove informazioni relative agli effetti collaterali di tipo epatico, sintomatici, associati alla *nevirapina* (sezioni sui regimi basati sul NNRTI e epatotossicità) e le tavole rispettive (Tav. 12°, 12b, e 19). Informazione sulle caratteristiche e interazioni farmacologiche per fosamprenavir sono state aggiunte sulle tavole rispettive (Tav.17, 20, 21, 22a, 22b, 23, e 30). Infine è stata creata una nuova tavola con le raccomandazioni sui dosaggi ARV per pazienti con disfunzione renale o epatico.

Terapia antiretrovirale in gravidanza

La gravidanza non deve costituire motivo di preclusione alle valide terapie ARV oggi disponibili da intraprendere nella donna per la sua stessa salute, considerando la necessità di effettuare una chemiopprofilassi per ridurre il rischio di MTCT. E' necessario, comunque, non prescindere dai naturali cambiamenti fisiologici che caratterizzano il suo stato, dai potenziali effetti collaterali, a breve e a lungo termine, dei farmaci sia sulla donna che sul feto e sul neonato. Si deve tener conto della possibilità di modifiche della cinetica di assorbimento, della distribuzione, della biotrasformazione, dell'eliminazione del farmaco che possono richiedere adattamenti posologici (72). I possibili effetti avversi della terapia ARV, nella donna, presentano in gravidanza alcuni aspetti particolari per la possibile sovrapposizione tra sintomi e segni legati alla tossicità dei farmaci e quelli dovuti ad eventuali complicanze della gravidanza stessa, come pre-eclampsia o colestasi. I possibili effetti avversi della terapia sul

feto e sul neonato sono supportati da dati ancora limitati, soprattutto per ciò che riguarda gli effetti a lungo termine. In generale, i rischi ipotetici legati all'assunzione o all'esposizione ai farmaci ARV andrebbero, comunque, rapportati ai consistenti e provati benefici legati alla terapia, in termini di salute della donna e riduzione del rischio di MTCT.

Le raccomandazioni di *Public Health Service Task Force*, di *British HIV Association* (BHIVA) e di *Canadian HIV Trials Network Working Group on Vertical HIV Transmission*, sul trattamento farmacologico delle donne HIV-positive in gravidanza, possono essere così schematizzate (77, 78, 79).

1. In tutte le **gravide HIV-positive** (anche nella donna che non necessita di terapia) è raccomandata la chemiopprofilassi con AZT per ridurre il rischio di MTCT. La terapia va iniziata dopo il primo trimestre, indipendentemente dalla carica virale (anche se la carica virale è <1000 copie di RNA/mL o non rilevabile). Il regime di trattamento standard con sola AZT prevede un dosaggio di 600mg al giorno suddiviso in due o tre somministrazioni. BHIVA raccomanda il trattamento a partire dalla 28^a-32^a settimana e fino al termine della gravidanza (questa assunzione limitata nel tempo dovrebbe minimizzare il rischio di farmaco-resistenza). L'AZT va, comunque, somministrata per via endovenosa al momento del parto e per via orale al neonato per 6 settimane (PACTG076) (80,81, 82).

2. Per la **donna gravida non ancora in trattamento** risultano praticabili due diverse opzioni:

- BHIVA e *Public Health Service Task Force* raccomandano l'eventuale trattamento in base allo stato di immunocompetenza della donna, secondo gli stessi parametri utilizzati per le donne non in gravidanza, con l'obiettivo di ridurre la carica virale a livelli non misurabili (<50 copie/mL) (83).

- *Canadian HIV Trials Network Working Group on Vertical HIV Transmission* raccomanda, invece, una terapia ARV combinata per tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla carica virale e dalla conta dei CD4 e, se le condizioni di immunocompetenza della donna sono tali da non richiedere terapia farmacologica, questa verrà interrotta dopo il parto. In molte circostanze, l'inizio della terapia può essere rimandato al secondo trimestre, dopo il periodo dell'organogenesi e l'eventuale iperemesi gravidica. L'eventuale terapia combinata dovrebbe, possibilmente, includere l'AZT. Questo farmaco va comunque somministrato per via endovenosa al momento del parto e per via orale al neonato per 6 settimane.

3. Nella **donna già in trattamento**, se la gravidanza viene diagnosticata dopo il primo trimestre, la terapia in corso va continuata rivedendone, eventualmente, i dosaggi a causa della diversa cinetica e tossicità dei farmaci, associati alle variazioni fisiologiche della gravidanza (78, 84,). Il trattamento in corso deve, comunque, essere efficace nel sopprimere la viremia, in caso contrario è indicato un cambiamento della terapia. Se la diagnosi di gravidanza viene effettuata durante il primo trimestre, può essere considerata l'interruzione della terapia fino alla 12a-14a settimana, per evitare l'esposizione del feto a farmaci potenzialmente teratogeni. Questa decisione va presa con molta attenzione, valutando il potenziale rischio di un declino dello stato immunitario e di una progressione della malattia con effetti avversi, sia sulla madre che sul feto (85). In caso di sospensione della terapia, tutti i farmaci vanno interrotti e ripresi contemporaneamente allo scopo di evitare lo sviluppo di farmaco-resistenze. Il trattamento combinato dovrebbe possibilmente includere l'AZT, farmaco da somministrare per via endovenosa al momento del parto e per via orale al neonato per 6 settimane (81).

4. Nella **donna in travaglio di parto che non ha eseguito una precedente terapia** si possono iniziare diversi regimi di trattamento per ridurre la MTCT. Una opzione è data dalla somministrazione endovenosa di AZT intrapartum e per via orale al neonato per 6 settimane, in associazione ad una singola dose orale di *nevirapina* alla madre e al neonato (82, 13).
5. Nel **neonato di madre che non ha eseguito una precedente terapia** in gravidanza o intrapartum, va iniziata, prima possibile, la terapia con AZT (possibilmente entro 6-12 ore dalla nascita). Se la madre risulta resistente a questo farmaco, può essere utilizzata una combinazione con altri antiretrovirali, ma il trattamento profilattico ottimale in questi casi resta ancora da stabilire. Il *Canadian HIV Trials Network Working Group on Vertical HIV Transmission* raccomanda l'associazione con una singola dose orale di *nevirapina* (13).
6. Nella **donna che presenta una sieroconversione durante la gravidanza** è importante iniziare, prima possibile, la terapia combinata ARV, indipendentemente dall'epoca gestazionale, visto l'alto rischio di MTCT in caso di infezione primaria. La profilassi intrapartum con AZT va, comunque, effettuata (81).

PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE MATERNO-FETALE DI HIV IN ZONE A RISORSE ECONOMICHE LIMITATE

Nel 2003 sono stati stimati 700.000 casi di bambini con infezione da HIV(1) e la maggioranza di questi hanno contratto l'infezione attraverso la trasmissione madre-figlio (MTCT), che può avvenire durante la gravidanza, al momento del parto e durante l'allattamento. Senza alcun intervento, il tasso di MTCT può variare dal 15-30% senza allattamento materno al 30-45% con allattamento materno prolungato (32). Visto che la trasmissione durante il periodo perinatale è responsabile di 1/3-2/3 della trasmissione generale, a prescindere che ci sia allattamento o meno, questo momento è diventato il fulcro per gli sforzi della prevenzione MTCT.

Si può ridurre la trasmissione da una madre infettata al figlio fino al 2% o meno, con interventi intensivi che includono la combinazione di farmaci ARV potenti, interventi ostetrici mirati, come il taglio cesareo elettivo alla 38° settimana, e la completa astensione dall'allattamento materno (33-36). La profilassi ARV da sola, somministrata nel periodo del parto naturale, riduce del 30-50% il tasso di trasmissione perinatale. In zone a risorse limitate, il taglio cesareo elettivo raramente è attuabile e sicuro, inoltre astenersi dall'allattamento è spesso non praticabile o accettabile, tanto che anche dove la profilassi ARV perinatale è utilizzata, i bambini presentano sostanzialmente lo stesso rischio di acquisire l'infezione durante il periodo di allattamento. Attualmente sono in atto ricerche per prevenire la trasmissione postnatale dell'infezione (37); tuttavia, interventi preventivi ARV dovrebbero essere ancora implementati sulla scala richiesta (38).

All'UNGASS (Sessione Speciale dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite) nel giugno 2001, i governi di 181 paesi si sono impegnati per un programma comprensivo di interventi nazionali ed internazionali per combattere la pandemia HIV/AIDS adottando la “ Declaration of Commitment on HIV/AIDS” (dichiarazione di impegno sul HIV/AIDS). Tale dichiarazione ha stabilito degli obiettivi specifici, inclusa la riduzione del numero di bambini infettati del 20%, prima del 2005, e del 5°% nel 2010. Il controllo del rapporto UNGASS nel 2003 indicava che alla fine del 2002, l'80% dei paesi aveva messo in moto un programma nazionale di prevenzione contro la MTCT. Tuttavia, tanti paesi con grave epidemia di HIV/AIDS trovavano difficoltà nell'incrementare l'accesso ai servizi di prevenzione MTCT, inclusa la profilassi ARV.

Molte donne con infezione da HIV non hanno ancora accesso ad una cura prenatale, ostetrica e postnatale e necessitano strategie innovative e specifiche per la prevenzione della MTCT. Per centrare l'obiettivo UNGASS, sarà necessario adottare le seguenti azioni:

- a)** assicurare che l'80% delle donne abbia accesso alle cure prenatali e che riceva un appropriato counselling per la prevenzione dell'HIV.
- b)** aumentare la disponibilità e l'accesso di una profilassi ARV efficace per ridurre la MTCT dell'infezione per le donne HIV+ e i loro bambini.
- c)** assicurare l'accesso al trattamento, includendo il trattamento ARV, per le donne sieropositive, garantendo una assistenza familiare che comprenda i loro partners e i loro bambini.

- d)** rendere disponibili alternative valide per l'allattamento.

C'è bisogno urgente di un approccio integrato e comprensivo per prevenire l'infezione nelle donne, nei bambini e nei neonati. Questi interventi dovrebbero essere completati con delle azioni che mirano alla prevenzione primaria dell'infezione da HIV, particolarmente nelle donne in età fertile e i loro partners, e alla prevenzione delle gravidanze indesiderate.

Uso dei regimi di profilassi nella MTCT

I farmaci ARV, inclusi NRTIs come la zidovudina (ZDV) e lamivudina (3TC) e NNRTIs come la *nevirapina* (sia da sole o in combinazione con 2 o 3 farmaci) si sono dimostrati efficaci nel ridurre la trasmissione dell'HIV dalle madri ai figli (Tab.4). Questi regimi riducono il rischio di MTCT diminuendo la replicazione virale durante sia la gravidanza e al parto, sia attraverso la profilassi al neonato durante e dopo esposizione al virus.

Trials clinici randomizzati, hanno evidenziato l'efficacia della profilassi ARV. Per valutare ciò ricerche in USA, Europa e Thailandia si sono concentrate sui regimi ARV prolungati accompagnati da taglio cesareo elettivo e allattamento artificiale. In Africa, la ricerca è focalizzata su l'utilizzo di regimi a breve termine ("short course") di farmaci ARV nel periodo peripartum e condotta in situazioni dove il parto si espleta soprattutto per via naturale e l'organizzazione dei servizi prenatali è inadeguata e l'allattamento materno si prolunga anche fino a 2 anni di età.

Lo schema e l'efficacia dei vari regimi di terapia ARV short course, valutati fino ad oggi, per la prevenzione perinatale di MTCT sono presentati nella tavole 5-6-7. E' stata dimostrata

l'efficacia a breve termine, determinando lo stato d'infezione del bambino a 6-8 settimane, per regimi di farmaci ARV di profilassi che comprendono:

- ZDV da sola (39-41)
- ZVD insieme con 3TC (42-44)
- NVP da sola in regimi di 2 dosi singole alla madre e al bambino (44-46)
- ZDV potenziato con NVP a singola dose (47-48)
- ZDV +3TC potenziato con NVP a singola dose (49)

E' stato riportato un tasso di MTCT a 6-8 settimane del 2,8% con ZDV+3Tc in assenza di allattamento (**Cherskul S et al 2002**) e 4,6% con ZDV+3TC, potenziato con NVP a dose singola in donne, metà delle quali avevano allattato (49). E' stata confermata l'efficacia a lungo termine di short course ZDV (50), così testando lo stato d'infezione a 18-24 mesi d'età (responsabile del rischio continuo di acquisizione d'infezione attraverso il periodo di allattamento) e anche per i regimi a 2 dosi singole di NVP per la madre e il bambino (46) in popolazioni che allattano. L'efficacia a lungo termine, è minore di quella a breve termine a causa della possibilità per il neonato di acquisire l'infezione durante il periodo di allattamento.

Studio	Principio	Antenatal e/ Intrapartum	Bambino post-partum	Media CD4 della madre nell'arruolamento	Modalità di nutrizione infantile	Tasso di trasmissione verticale (VTR) e l'efficacia
PACTG 076/ ANRS 024 trial USA, France	ZDV contro il Placebo	Lungo (da 14 sett.), intravenoso o intrapartum	Lungo (6 settimane)	538,560	Formula feeding	VTR 7,6% nella frazione ad intervento contro 22,6% in placebo a 18m (68% di efficacia) [363 bambini]
Bangkok CDC trial ZDV a regime breve ZDV	ZDV contro il placebo	Corto (da 36 settimane) intrapartum orale	Nessuna	411,427	Formula feeding	VTR 9.4% nella frazione ad intervento contro 18% in placebo a 6m (50,1% efficacia) [392 bambini]
Trial prevenzione perinatale di HIV in Thailandia	Regimi di ZDV differenti Placebo no	Lungo(da 28m), corto (da 36m)	Lungo(per 6w), corto (per 3 giorni)	350,380	Formula feeding	VTR 6,5% nella frazione lungo-lungo contro 4.7% nella frazione lungo-corto e 8,6% corto-lungo (1079 bambini)
Costa D'avorio CDC; trial ZDV breve regime	ZDV contro il placebo	Corto(da 36 settimane)	Nessuna	528,548	Allattamento	VTR 15,7% in sezione ad intervento contro 24,9% in placebo a 6m (37% efficacia) (230 bambini)
DITRAME/ANRS 049° trial a Costa d'Iavorio, Burkina Faso	ZDV contro il placebo	Corto (da 36 settim)	Corto (1 sett.) (madre sola)	535,568	Allattamento	VTR 18,0% in sezione a ZDV, 27,5% in placebo a 6m(38% efficacia),21,5% contro30,6% (276 bambini)

Tab.5

Studio	Principio	Antenatale/ Intrapartum	Bambino Postpartum	Media CD4 della madre nell'arruolam ento	Modalità di nutrizione infantile	Tasso di trasmissione verticale (VTR) e l'efficacia
PETRA trial Sud Africa, Tanzania e Uganda	ZDV+3TC in 3 regimi conto il placebo	Corto (da 36m)	Corto (7gg) Madre e Bambino	435,475	Allattamento	VTR 14.9% a18m per antenatale/intrap./ neonatale ZDV+3TC, 20,0% x solo ZDV+3TC intrap. E 22,2% x il placebo
AZT+3TC di Francia Trial ANRS 075 Francia	Open Label, ZDV+3TC non random	Dalla 32° settimana	3TC e ZDV per 6 ettimane	426	Formula feeding	VTR 1,6%(437 bambini);5 volte meno dei controlli ricevendo solo ZDV
Trial Thai ZDV+3TC Thailandia	Open Label, ZDV+3TC non random	Corto (da 34 settimane)	Lungo (ZDV 4 settimane)	274	Formula feeding	VTR 2,8% a 18m (106 bambini)
Trial PACTG 316(USA, EUROPA,Brasile, Bahamas)	NVP contro placebo in donne ricevendo già ZDV o ZDV+ alti ART	Nessun studio ART Antenatale Intraparto: NVP a dose singola, 200mg ZDV e.v	Dose singola 2mg/kg entro72 ore di nascita + nessun studio ART incluso ZDV	423,441	Formula feeding	Trial interrotto prima a causa di VTR Troppo bassa in entrambi le frazioni. VTR 1,4% in frazione ad intervento contro 1,6% in placebo (1248 bambini)
Trial HIVNET 012 Uganda.	NVP contro ZDV	Nessun studio ART antenatale Intraparto: NVP a dose singola 200mg contro ZDV orale	Dose singola 2mg/kg entro72 ore di nascita contro ZDV breve (7gg)	426,441	Allattamento	Frazione a placebo interrotto. VTR 1,4% in NVP contro 25,8% in ZDV (41% efficacia) a 18m (451 bambini)

Tab.6

Studio	Principio	Media Conta manuale CD4 della madre nell'arruola-	Bambino post-partum	Media CD4 della madre nell'arruola-	Modalità di nutrizione infantile	Tasso di trasmissione verticale (VTR) e l'efficacia
SAINT Trial di Sud Africa	NVP contro ZDV+3T	Nessun ART antenatale Intraparto: NVP 200mg a singola dose contro ZDV+3TC	NVP a dose singola entro 48 ore di nascita contro ZDV+3TC (7gg) (madre e bambino)	348,404	Allattamento e formula feeding	VTR 12,3% nella frazione a NVP contro 9,3% di ZDV+3TC a 8 settimane (1301 bambini)
DITRAME plus/ANRS 1201.0 Trial Abidjan,	Open label, ZDV rafforzato con NVP a singola dose	ZDV dalla 36° settimana una dose di NVP all'inizio del travaglio	Singola dose infantile di NVP, più 1 settimana di ZDV	370	Allattamento e formula feeding	VTR a 6 settimane 6,4% (331 bambini)
DITRAME plus/ANRS 1201.0 Trial Abidjan	Open label, ZDV+3TC rafforzato con NVP a singola dose	ZDV+3TC dalla 32° sett. (interrotto al 3° postpartum) 1 dose NVP all'inizio di travaglio	Singola dose infantile di NVP, più 1 settimana di ZDV	439	Allattamento e formula feeding	VTR a 6 settimane 6,4% (99 bambini)
Trial SIMBA di Rwanda, Uganda	NVP contro 3TC postatale in neonati esposti a ZDV+DDI antenatal	ZDV+DDI dalla 36° settimana. a 1 settimana postpartum	NVP 1 poi 2 volte/di contro 3TC 2 volte/di mentre allatta	423,432	Allattamento per 3-5 mesi	VTR a 6 mesi 7,8% (nessuna diff. nelle 2 frazioni) Tasso di trasmissione postatale (6 sett.-6 mesi) 0,9% (397 bambini)
Trial NVAZ di Malawi	NVP neonatale contro NVP+ZDV	Nessuna (itardatari)	NVP singola dose subito dopo la nascita; ZDV 2 volte/di per	Non comunicato	Allattamento	VTR generale a 6-8 sett. 15,3% nella frazione NVP+ZDV e 20,9% con solo ZDV.

Tab.7

L'unica profilassi, con combinazione di farmaci, utilizzata fino ad oggi che ha dimostrato efficacia a lungo termine, (a 18 mesi), è ZDV+3TC in tre regimi differenti (Petra Study 2002). Il regime prenatale + intrapartum + postpartum di ZDV+3TC è stato l'unico a mostrare efficacia, anche se ridotta, a 18 mesi. Combinazioni triple di ARV prescritte per il trattamento dell'HIV in adulti si sono dimostrate efficaci nel ridurre la MTCT peripartum in studi osservazionali nei Paesi industrializzati (33-36), dove tassi di MTCT sono attualmente sotto il 2%, in assenza di allattamento materno, ma non c'è ancora nessuna evidenza nei paesi a risorse limitate dove è comune l'allattamento.

In un trial recente in Malati (51), valutando la profilassi post-esposizione (PEP), sia della dose singola di NVP o dose singola di NVP + 1 settimana di ZDV, data a bambini nati da madri che non avevano ricevute profilassi ARV prenatale o peripartum, ha evidenziato che la combinazione di NVP+ZDV era significativamente più efficace, come PEP, della NVP da sola. Con l'eccezione di questo trial, tutti i regimi valutati fino ad oggi contengono un componente intrapartum di profilassi antepartum e/o profilassi neonatale postpartum. I dati disponibili da questi trials potrebbero suggerire che regimi "short course" durata con utilizzo di combinazione di ARV potrebbero essere più efficaci di quelli con singoli farmaci nella riduzione della trasmissione perinatale; comunque, è difficile paragonare i risultati di trials diversi (52). Il tasso di trasmissione è associato alle caratteristiche della madre, del parto e del bambino, che variano a seconda del luogo e della popolazione, tanto più che la metodologia per valutare l'efficacia di un intervento cambia tra i vari studi, e può alterare enormemente i risultati (53).

Una metanalisi da trials che valutavano l'efficacia di regimi ARV in Africa è in corso per

permettere un paragone diretto dell'efficacia dei vari regimi ARV con inizio o prenatale o intrapartum e utilizzando ZDV da sola, o NVP da sola o ZDV+3TC, in termini di tasso di MTCT a 6-8 settimane. Altri studi fatti in paesi industrializzati e in Thailandia sono descritti nella Tab.1 (24-26). In un trial, condotto su una popolazione sudafricana senza allattamento (44), è stato fatto un confronto formale perinatale tra ZDV+3TC e NVP da sola mostrando simili tassi di trasmissione a 8 settimane. Un altro studio recente in Thailandia, sempre in una popolazione che non allatta, sta paragonando 2 regimi di ZDV potenziati con NVP a dose singola e ZDV da sola e ha fermato precocemente il braccio che effettuava ZDV da sola, a causa della bassa efficacia durante la prima analisi interim (48).

I regimi di farmaci ARV profilattici con un solo farmaco si sono dimostrati in grado di prevenire la metà delle infezioni che avvengono nel periodo perinatale, mentre regimi di combinazione ARV (per esempio AZT+3TC potenziato con NVP a singola dose), prevengono potenzialmente 4/5 di infezioni peripartum, dal 25% a meno del 5%, come valutato a 6-8 settimane d'età. Comunque in entrambi i casi, l'impatto sul tasso generale di MTCT è minore, a causa del rischio continuo di trasmissione presente nel periodo postnatale durante l'allattamento materno (42, 46, 50, 57). Sono stati presentati recentemente risultati preliminari in un trial condotto a Kampala e a Kigali: si sono somministrati a bambini, nati da madri infettate da HIV e negativi alla nascita, NVP o 3TC per 6 mesi, per cercare di ridurre il rischio d'acquisizione dell'infezione attraverso l'allattamento con una esposizione media di durata 3,5 mesi (58). Il tasso di trasmissione postnatale tra la nascita e il 6° mese è stato dell' 1% in confronto con un tasso naturale (senza ARV) di trasmissione postnatale tra le 4 settimane e i 6 mesi, del 3-4% (59). E' difficile dire quali di questi interventi (ARV in madre e neonato,

allattamento materno esclusivo o il svezzamento precoce) ha ridotto maggiormente il tasso di trasmissione postnatale. E' necessario continuare con la ricerca, per sviluppare regimi ARV profilattici più efficienti che possono essere applicati in zone a risorse limitate, in effetti sono stati programmati trials clinici e si è iniziato a studiare la prevenzione della trasmissione postnatale durante il periodo di allattamento (38)

Trattamento ARV in donne adulte

Seguendo le donne identificate come infettate nel periodo prenatale e che hanno indicazioni cliniche di trattamento con ARV di combinazione per la loro malattia, devono essere trattate in modo appropriato basato sulle recenti raccomandazioni dell'OMS (WHO). In più, diventando più disponibili farmaci ARV nei paesi a risorse limitate, l'uso di essi per prevenire la MTCT ha bisogno d'essere rivalutato considerando anche le donne infettate sotto trattamento possono diventare incinte e l'impatto di ARVs sull'esito della gravidanza necessita considerazione.

In questi paesi l'OMS raccomanda che gli adulti e gli HIV+ devono iniziare il trattamento ARV in una delle seguenti condizioni:

1. Dove la conta dei linfociti T CD4 è disponibile:

- Stadio IV senza tenere conto della conta CD4
- Stadio III (includendo deperimento da HIV, diarrea cronica di non nota eziologia, febbre prolungata di non nota eziologia, tubercolosi polmonare, infezioni batteriche ricorrenti invasive o candidiasi mucosale ricorrente/persistente) con $CD4 < 350/mm^3$.
- Stadi I o II con conta $CD4 < 200/mm^3$

2. Dove la conta dei linfociti T CD4 non è disponibile:

- Stadio IV senza tenere conto della conta totale linfocitaria
- Stadio III (includendo deperimento da HIV, diarrea cronica di eziologia non nota, febbre prolungata di eziologia non nota, tubercolosi polmonare, infezioni batteriche ricorrenti invasive o candidiasi mucosale ricorrente/persistente) senza tener conto della conta linfocitaria.
- Stadio II con conta linfocitaria = 1200/mm³.

I regimi ARV di prima linea, preferiti dall'OMS, in adulti e adolescenti consistono di una combinazione tripla di ZDV+3TC+NVP, D4T+3TC+NVP, ZDV+3TC+Efavirenz (EFV) o D4T+3TC+EFV. EFV può essere considerato la NNRTI di scelta in pazienti con la tubercolosi. Questi regimi di base sono stati scelti in seguito alle esperienze cliniche che hanno analizzato l'efficacia, la tossicità, il costo e la disponibilità dei farmaci stessi nei PSV.

Il principio base per il trattamento di donne in età fertile o in gravidanza è che la decisione terapeutica deve essere basata sul loro bisogno clinico di trattamento ARV. La scelta di terapia in donne che possono rimanere incinte, deve prendere in considerazione che farmaci ARV che possono essere assunti senza rischi nel primo trimestre, durante il periodo di organogenesi.

A questo proposito l'EFV non deve essere somministrato in donne in età fertile o in donne gravide a causa del suo accertato potenziale teratogeno. In quelle donne nelle quali può essere assicurata una contraccezione effettiva, EFV rimane un'opzione possibile per la componente NNRTI del regime. Comunque, EFV può interagire con il metabolismo dell'estrogeno in pillole contraccettive orali combinate. Donne già in trattamento ART e che rimangono incinte devono continuare il loro trattamento con l'eccezione che EFV deve essere interrotto e

sostituito con NVP.

L'OMS, quindi, raccomanda che ZDV+3TC+NVP, D4T+3TC+NVP devono essere utilizzati in donne in gravidanza candidate alla terapia basandosi sugli stessi criteri utilizzati per tutte le altre persone sieropositive. In queste donne, si iniziare trattamento ARV dopo il primo trimestre di gravidanza, periodo questo di maggiore sviluppo di organi fetali, ad eccezione delle donne incinte, che necessitano del trattamento o sono gravemente malate, dove il beneficio di una terapia precoce potrebbe essere maggiore di qualsiasi potenziale rischio fetale. In tali situazioni, quindi, la terapia deve essere iniziata anche nel 1° trimestre. Dove l'inizio del trattamento ARV è troppo complesso o non praticabile prima della fine della gravidanza, questa decisione deve essere riconsiderata appena possibile, dopo il parto.

La sicurezza della terapia ARV “short course” in donne gravide e i loro bambini.

Per donne e bambini che beneficiano della profilassi ARV per prevenire le MTCT, il rischio associato all'esposizione ad uno o più farmaci per un periodo limitato, deve essere valutato comparandolo con l'effettivo beneficio nella riduzione del rischio di trasmissione. I farmaci ARV devono essere utilizzati quando c'è una chiara indicazione clinica (ad esempio: prevenire la trasmissione perinatale in una donna gravida che sa di essere HIV + o necessita di trattamento.). Il rischio di eventi dannosi, quando sono utilizzati i farmaci ARV per un periodo limitato in gravidanza a scopo preventivo, è minore di quando questi farmaci sono utilizzati per ritardare la progressione della malattia. Il potenziale di tossicità a breve termine in bambini esposti, è molto ridotto (38, 60). La sicurezza a breve termine e la tollerabilità dei regimi ARV

profilattici sono stati dimostrati in tutti i trials clinici controllati sulla prevenzione MTCT (39-44, 46).

La tossicità di farmaci ampiamente usati per la MTCT e anche per il trattamento ARV sono qui riassunte: quando vengono usati per il trattamento negli adulti, per lunghi periodi, le controindicazioni a ZDV e 3TC sono simili e includono allergia a questi farmaci, disordini ematologici severi ($Hb < 7$ g/dl o neutropenia severa con neutrofili $< 750 \times 10^9$ cell/l) e deficit epatico o renale. L'emotossicità associata all'uso di questi farmaci è moderata e reversibile dopo interruzione del trattamento. Altri effetti tossici potenziali sono: acidosi lattica, pancreatite e, raramente, malattie mitocondriali. Gli effetti collaterali più frequenti sono: nausea, cefalea, mialgia e insonnia. La loro incidenza diminuisce col tempo.

L'effetto collaterale maggiore nell'uso di NVP è la reazione allergica idiosincratICA, anche a basso livello (allergia a NVP conosciuta ed altri derivati delle benzodiazepine). I più frequenti effetti collaterali sono epatotossicità e rash cutaneo, con incidenza elevata in donne con la conta di $CD4 > 250/mm^3$. Sono stati documentati pochi casi di epatotossicità fatali (epatite fulminante) e rash (Sindromi di Stevens-Johnson e Lyell). Quando viene utilizzata negli adulti, la NVP deve essere iniziata a metà dose durante le prime 2 settimane per minimizzare il rischio di rash.

E' stata dimostrata la sicurezza di farmaci ARV utilizzati per un periodo limitato in gravidanza per la prevenzione di MTCT perinatale, anche se il rischio di rash severo o tossicità epatica a seguito di esposizione a NVP è più frequente in donne che uomini, e non è certo se la gravidanza aumenti la predisposizione delle donne a tali tossicità. Per i bambini, l'esposizione intrapartum a ZDV con o senza 3TC relativamente breve, può portare ad eventi dannosi come

emotossicità, qualche volta acidosi lattica e raramente disfunzione mitocondriale. NVP è associata nell'infanzia con tossicità ematologica e con neutropenia (HPTN 023 data, JAIDS). ZDV, 3TC e NVP sono escreti nel latte materno a concentrazioni 10-20 volte più basse dei dosaggi terapeutici pediatrici.

Nei bambini, l'anemia (di solito leggera e reversibile) è la maggior tossicità associata all'esposizione a profilassi con ZDV(39, 42, 62, 67), la quale somministrata durante il periodo perinatale, può portare ad un piccolo ma significativo e durevole effetto sulla emopoiesi in tutti i bambini esposti, infettati o no, fino ai 18 mesi di età, ma il significato clinico di questa osservazione biologica non è nota (67 bis). Sono state descritte, inoltre anemia neonatale severa e neutropenia correlate con l'uso di ZDV+3TC per la profilassi MTCT (56). Malgrado ZDV teoricamente può avere effetti mutagenici e carcinogenici (68-70), nessun effetto avverso è stato segnalato da qualsiasi dei trials o studi sui bambini esposti a questo farmaco (62, 71, 72). Sono stati pochi i casi con effetti collaterali gravi dovuti a disfunzione mitocondriale durante l'esposizione fetale a terapia ARV (73-75) né un tasso alto di manifestazione cliniche è stato confermato da altri studi (76-78).

Malgrado queste numerose evidenze, manca ancora un'informazione completa sugli effetti collaterali dei regimi “short course” nella prevenzione materno-fetale, sia della madre sieropositiva (e quella del suo bambino infettato) sia su opzioni di trattamenti futuri.

Considerazioni speciali relative all'uso prolungato di farmaci ARV durante la gravidanza.

L'aumento dell'uso di combinazioni ARV complesse e potenti in gravidanza in particolari situazioni, particolarmente come nelle prime settimane di gravidanza, porre interrogativi sull'esito delle gravidanze. In un'analisi europea di circa 4000 coppie madre-figlio, l'uso di terapia prenatale di combinazione (inibitore della proteasi (PI)) era associato ad un aumento del rischio di nascita prematura di 2,5 volte (61, 62). Questo rischio era collegato prevalentemente con l'uso di inibitori della proteasi nel primo periodo della gravidanza. Tuttavia altri studi, negli Stati Uniti, non hanno individuato nella prematurità un effetto collaterale della terapia ARV di combinazione in gravidanza (63) ma questo potrebbe verificarsi per le differenze nelle caratteristiche della popolazione.

Trials clinici (PACTG076 e 185) e dati osservazionali non hanno evidenziato un aumentato rischio di malformazioni congenite associate con le profilassi con ZDV (62). Tra gli effetti collaterali, l'acidosi lattica è legata ai nucleosidici e probabilmente associata a tossicità mitocondriale. Ci sono stati vari casi di acidosi lattica in donne trattate con combinazione ARV inclusi DDI e D4T, alcuni correlati con morte materna; tutte le donne avevano ricevute questa combinazione prima di concepire e tutte hanno presentato acidosi lattica in gravidanza avanzata (64, 65), per cui si consiglia di evitare in gravidanza la combinazione DDI+D4T (60, 66).

Gli effetti collaterali più frequenti con NVP sono epatotossicità e rash cutanei entro 2 settimane dall'inizio, con incidenza maggiore in donne con CD4>250/mm³. Sono stati

documentati pochi casi di epatotossicità fatale(epatite fulminante) e rash (Sindromi di Stevens-Johnson e Lyell). Per questo, se ben tollerata, la NVP è uno dei farmaci raccomandati in gravidanza. Nessuna evidenza di intolleranza al 3TC o di tossicità è stata accertata durante la gravidanza, mentre alcuni dei più importanti effetti collaterali di EFV sono la tossicità sul SNC e il suo potenziale teratogeno; quindi EFV deve essere evitata in gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre.

I PI non sono tra i regimi di prima linea raccomandati dall'OMS in zone a risorse limitate; nondimeno, se una donna è sotto trattamento con PIs e tollera bene la terapia, non è raccomandato cambiare regime. Tuttavia, i rischi e i benefici devono essere valutati caso per caso.

Insorgenza di resistenze farmacologiche

L'insorgenza di resistenza virale è frequente durante il trattamento ARV, soprattutto con regimi di mono o bi-terapia. L'insorgenza di resistenza virale è un rischio per i bambini infettati da HIV, malgrado l'esposizione a profilassi ARV, e per le donne dopo breve esposizione a ARV per prevenire la MTCT (56, 66, 70, 79). Tale resistenza potrebbe interferire con le opzioni terapeutiche future, ma mancano ancora dei dati per quantificare questo rischio.

La selezione di popolazioni virali persistenti e resistenti o lo sviluppo di nuove mutazioni potrebbe verificarsi con qualsiasi farmaco ARV o regime che non sopprima completamente la

replicazione virale. NVP e 3TC sono farmaci dove una sola mutazione porta ad alti livelli di resistenza, mentre per ZDV, ci vogliono parecchie mutazioni per conferire resistenza. Di solito le mutazioni ARV resistenti diminuiscono rapidamente di numero una volta che il farmaco è interrotto e il wild type diventa di nuovo il virus dominante.

Di solito la resistenza a ZDV si osserva solo dopo parecchi mesi di soppressione parziale della terapia. Gli studi fino ad oggi mostrano una bassa prevalenza di resistenza a ZDV dopo regimi brevi con questo farmaco usato ridurre il rischio di MTCT (80-82). E' improbabile che l'utilizzazione di regimi brevi con ZDV, in programmi di prevenzione MTCT saranno determinanti per le opzioni ai trattamenti ARV futuri.

La resistenza a 3TC può svilupparsi ugualmente, anche quando è dato in combinazione con ZDV, con la reversione del virus wild type dopo l'interruzione di 3TC. Lo studio PETRA ha riportato un tasso di resistenza al 3TC pari al 12%, in donne che avevano terapie peripartum, intrapartum e 1 settimana dopo il parto (79). E' stato osservato in uno studio francese, un tasso di resistenza generale del 39% dopo 6 settimane dal parto (56). Il rischio di resistenza a 3TC aumenta sostanzialmente dopo 1-2 mesi di terapia per raggiungere il 50% dopo più di 2 mesi di profilassi. Nessuna resistenza era stata osservata con meno di un mese di profilassi con 3TC (56). Tuttavia, la resistenza non era associata con un aumentato rischio di MTCT e quindi resta da determinare il significato clinico di tali dati; ma questo potrebbe cambiare dato l'aumento dell'uso nei regimi ARV di ZDV, 3TC e NVP come opzione di trattamento di prima linea negli adulti e per la prevenzione MTCT.

La resistenza a NVP si sviluppa rapidamente e nel trial HIVNET012, il 20% di donne esposte a NVP avevano resistenza a 6 settimane dopo il parto, come pure il 46% dei bambini infettati

(83). I pattern di resistenza tra madri e figli erano diversi. Quella resistenza non era più evidenziabile, dopo un anno, nelle donne e anche prima nella maggioranza dei bambini. Rimangono incerte le conseguenze cliniche future per la profilassi virale NVP-resistente con singola dose nella prevenzione o trattamento MTCT, ma ancora sono in corso studi per ciò. Bambini infettati malgrado l'uso di ARV per ridurre il rischio di MTCT o l'uso di ARV in gravidanza per il management delle malattie correlate all'HIV materno, potrebbero essere infettati con virus resistenti ai farmaci. Non si sa se le scelte ARV devono essere modificate per i bambini esposti in utero a ARVs, durante il parto o nell'allattamento. Sono in corso studi sui bambini per capire se la profilassi a NVP a dose singola compromette la loro risposta al trattamento ARV susseguente con NNRTI. Comunque, fino a che questi dati non sono disponibili, i bambini devono essere considerati eleggibili per regimi basati su NNRTI come raccomandato dall'OMS nelle zone a risorse limitate.

Principi Generali di Prevenzione di MTCT

L'uso profilattico della terapia ARV è soltanto un componente del programma di prevenzione di MTCT. La diffusione sempre più vasta dell'uso di tali regimi aumenta la consapevolezza pubblica che, la trasmissione dell'HIV ai bambini, può essere prevenuta offrendo uno stimolo per l'azione. Infatti, un impatto sostenibile e significativo sarà ottenuto soltanto quando tutte le componenti del programma saranno funzionanti. La prevenzione della MTCT deve rientrare in una strategia più ampia che comprende la prevenzione delle gravidanze indesiderate, il

trattamento e la cura. La profilassi ART per la prevenzione deve essere integrata in una strategia comprensibile che includa altri interventi specifici per prevenire la trasmissione dell'HIV dalla madre al figlio, come pratiche di parto più sicure, counselling e supporto nella nutrizione infantile. Bisogna inoltre potenziare il controllo così come il coinvolgimento degli uomini e la sensibilizzazione della comunità.

La prevenzione MTCT è parte di un continuum di cura per le donne infettate e i loro bambini e deve essere collegata con altri elementi rilevanti (includendo: cura sanitaria per adulti e per bambini con HIV/AIDS, diagnosi precoce dell'infezione infantile da HIV, il monitoraggio immunoclinico, la prevenzione di infezioni opportunistiche, il trattamento ARV, l'educazione e il *counseling*, il supporto di aderenza, il supporto psicologico e sociale, e la prevenzione di trasmissione agli altri), il cosiddetto "MTCT Plus Concept".

Certi paesi africani, l'India, la Thailandia, hanno dato priorità specificamente all' accesso al trattamento per madri che hanno partecipato ai programmi di prevenzione MTCT. Ci si aspetta da tale approccio, basato sulla famiglia, di migliorare l'uptake e l'aderenza ai programmi di prevenzione MTCT e più in generale alla terapia ARV.

La profilassi ARV per ridurre il rischio di MTCT deve essere disponibile per tutte le donne gravide con HIV prima , durante, e dopo il parto, senza riguardo al loro stato di malattia . Tale profilassi deve essere disponibile anche ai loro neonati secondo uno schema che cerca di garantire la massima efficacia, con la minima tossicità. Il *Counseling* della donna gravida con HIV deve includere informazioni sui rischi e benefici connessi al tale tipo di approccio.

Le raccomandazioni per il trattamento ARV per donne gravide HIV+ sono basate sul principio che le terapie con beneficio accertato non devono essere modificate durante la gravidanza, a

meno che gli effetti collaterali per la madre, e il feto siano superiori al beneficio atteso. I dati limitati relativi alla sicurezza dei farmaci ARV in gravidanza, mettono in luce il bisogno di monitoraggio clinico e biochimico negli stadi precoci di introduzione di regimi ARV combinati in gravidanza, come raccomandato nelle linee guida della OMS per l'adulto. La diagnosi precoce di infezione da HIV nei neonati (fra 4 e 8 settimane di età), dove disponibile, deve essere considerata per poter dare il massimo beneficio clinico nei bambini che hanno acquisito l'infezione, e su tale tematica sono in sviluppo delle linee guida internazionali per zone a risorse economiche limitate. L'aderenza ai farmaci ARV per la prevenzione di MTCT o per il trattamento sono importanti, e devono essere promossi dall'inizio dell'ARV e rafforzati durante tutta la profilassi e/o il trattamento, idealmente a livello familiare e della comunità.

Qualsiasi tipo di approccio deve includere la discussione con le donne sugli effetti collaterali già conosciute del regime ARV che è stato prescritto loro, così sapranno convivere con gli effetti collaterali minori senza interrompere la terapia inappropriatamente. Dopo aver iniziato il trattamento ARV o la profilassi, le donne devono essere visitate frequentemente per rafforzare l'aderenza alla terapia per valutare e controllare gli effetti collaterali.

L'OMS raccomanda lo sviluppo di approcci innovativi per rafforzare l'aderenza al trattamento ARV, a causa della natura lunga del trattamento. Quando ARVs sono utilizzati come profilassi per prevenire MTCT , gli effetti collaterali come la nausea associata al ARV, possono appesantire la malattia associata alla gravidanza, o le paure che i farmaci ARV possano danneggiare il feto, non devono essere considerate come controindicazioni o una ragione per arrestare il trattamento ARV.

Scelta del regime (o regimi) ARV profilattico per la MTCT

La scelta del regime o regimi da includere in un programma nazionale di prevenzione MTCT, deve essere determinato dalla valutazione della fattibilità , dell'efficacia, dell'accettabilità, della sicurezza, del costo e in relazione alla strategia nazionale di cura dell'HIV. Bisogna notare che il costo dei farmaci potrebbe rappresentare solo una frazione dei costi dei servizi necessari in un programma effettivo di prevenzione MTCT.

Adesso tutti i programmi di prevenzione MTCT dipendono dall' identificazione tempestiva delle donne incinte infettate da HIV. In più, i servizi diagnostici precoci dell'HIV, in pediatria, devono essere inclusi così come il bisogno di interventi postnatali adeguati per ridurre il rischio di trasmissione.

Considerazioni pratiche nella scelta di regimi ARV per la prevenzione di MTCT periparto includono:

- disponibilità dei servizi di VCT (Voluntary Counseling and Testing)
- la proporzione di donne con l'HIV coscienti del loro stato sierico in stadi differenti della gravidanza
- la proporzione di donne che desiderano cure antenatale
- il periodo della prima visita antenatale
- la frequenza delle visite antenatale
- la qualità della cura antenatale

- le proporzioni di nascite che avvengono nei centri sanitari
- l'accesso precoce alla cura postnatale
- l'accettabilità e la facilità di schemi di dosaggio
- l'efficacia e la sicurezza dei regimi di farmaci ARV, incluso il loro potenziale di compromettere le opzioni sui trattamenti futuri
- l'accesso ai farmaci e i loro costi .

ZVD, 3TC e NVP sono i primi farmaci da utilizzare nel prevenire MTCT perinatale e sono gli unici tre farmaci ARV testati formalmente per la sicurezza e l'efficacia in trials clinici di prevenzione MTCT. La loro somministrazione è abbastanza facile. Tutti e tre i farmaci possono essere presi 2 volte/al dì e sono disponibili formulazioni infantili appropriate per semplificare di più il trattamento. ZVD e 3TC, sono disponibili in una co-formulazione riducendo, quindi il numero delle pillole da prendere. Infine, NVP può essere utilizzato in una formulazione a singola dose per il solo uso interparto. Ci si aspetta che a breve la NVP sarà disponibile in una formazione a dosaggio singolo per l'uso infantile.

Ci sono limitazioni all'uso di farmaci ARV alternativi. EFV, un NNRTI alternativo, è teratogeno, e non è raccomandato in gravidanza. Se EFV deve essere utilizzato, allora va preso solo dopo il primo trimestre di gravidanza. la combinazione NRTI di D4T+DDI deve essere evitato in gravidanza a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica. Gli inibitori della proteasi (PIs) rimangono costosi e possono non essere abbordabili in zone a risorse limitate.

Raccomandazioni per l'uso di interventi ARV per prevenire la MTCT in zone a risorse limitate.

Le raccomandazioni iniziano quando ad una donna in gravidanza viene identificata per la prima volta l'infezione da HIV e bisogna, così, iniziare il trattamento anti-HIV per rallentare la progressione della malattia. Bisogna unire tutti gli sforzi per assicurare che tutte le donne incinte bisognose del trattamento ARV secondo le linee guida OMS possano averne accesso.

Per le donne incinte che non necessitano ancora o che hanno accesso al trattamento ARV per la loro malattia, è raccomandato l'uso della profilassi ARV per la prevenzione della trasmissione dell'HIV ai loro bambini. La scelta dei regimi di farmaci ARV è basata su evidenze di sicurezza ed efficacia nella riduzione della trasmissione dell'HIV dalle madri ai bambini (cfr. Tab.1). In più, la scelta del regime di farmaco ARV deve essere fatta localmente prendendo in considerazione aspetti di fattibilità, efficacia e costo. La mancanza di disponibilità del trattamento ARV non deve far smettere lo sviluppo di programmi di prevenzione MTCT basati sulla NVP da sola. Le seguenti sezioni forniscono raccomandazioni specifiche per le situazioni più frequenti (cfr. Tab.2):

a) Donne in gravidanza con HIV appena diagnosticate, senza indicazione per il trattamento ARV.

Se una donna non necessita del trattamento ARV, deve essere utilizzato per la prevenzione MTCT uno dei regimi di profilassi ARV ritenuto effettivo. Dove disponibile, un regime

potente di profilassi ARV per queste donne sarebbe la tripla combinazione di ZDV+3TC+NVP a partire dalla 32° settimana di gestazione fino a tre giorni dopo il parto. In certi paesi si raccomanda di continuare con 3 giorni di ZDV+3TC dopo aver interrotto la NVP a causa della lunga emivita di NVP. Quando la tripla combinazione non è utilizzata per il trattamento della malattia della madre, ma soltanto per prevenire la MTCT, allora la sua efficacia teorica per la prevenzione MTCT deve essere bilanciata contro la sua potenziale tossicità.

Un regime alternativo sarebbe la profilassi di ZDV dalla 34°-36° settimana di gravidanza rafforzato con la NVP a dosaggio singolo durante il travaglio e il parto (ZDV+3TC durante la gravidanza rafforzato con la NVP a dosaggio singola, durante il parto è meno attrattivo a causa del rischio elevato di resistenza di 3TC in un doppio regime di NRTI). Nelle due scene, i bambini devono ricevere 1 dose di NVP entro 72 ore dal parto e 1 settimana di ZDV (51). In zone dove nessuna di queste combinazioni ARV potenti è disponibile o fattibile, le donne HIV+ devono ricevere 1 dose di NVP all'inizio del travaglio, con almeno 1 dose di NVP (entro 72 ore) al bambino. Quando il parto avviene meno di 2 ore dopo la dose materna di NVP al travaglio, il neonato deve ricevere 1 dose addizionale alla nascita, così come la dose standard nel 2° o 3° giorno (84, 85).

Dopo il parto, gli ARVs dati a donne che non allattano possono essere interrotti (vedi sopra), a meno che ci sono situazioni cliniche che necessitano il trattamento ARV per rallentare la progressione della malattia materna. Comunque, in donne che decidono di iniziare l'allattamento, potrebbe essere utile dare una profilassi post-esposizione al bambino per 2 (invece che 1) settimane per contrastare la possibilità di un rialzo virale nella madre, quando si

arresta la combinazione ARV. Dunque, in queste circostanze particolari, il neonato riceverebbe 2 settimane di ZDV, più 1 dose di NVP entro 72 ore dalla nascita e una seconda dose 5-7giorni dopo.

b) Donne in gravidanza con HIV appena diagnosticate con indicazioni per il trattamento ARV che potrebbero diventare incinte.

Le raccomandazioni per l'inizio del trattamento ARV devono seguire le linee guida OMS per le donne incinte in zone a risorse limitate. I regimi di prima linea raccomandati dall'OMS per donne adulte che potrebbero rimanere incinte sono D4T+3TC+NVP o ZDV+3TC+NVP. EFV può essere considerato come la NNRTI di scelta in pazienti con la tubercolosi. Comunque, EFV a causa del suo potenziale teratogeno, non deve essere dato a donne in età fertile, a meno che una contraccettione effettiva possa essere garantita o che sono incinte.

c) Donne in gravidanza con HIV appena diagnosticate con indicazioni per il trattamento ARV.

Le raccomandazioni per l'inizio del trattamento ARV devono seguire le linee guida OMS per le donne incinte in zone a risorse limitate. I regimi di prima linea raccomandati dall'OMS per donne adulte che potrebbero rimanere incinte sono D4T+3TC+NVP o ZDV+3TC+NVP. Questo regime è preferito in gravidanza a causa della maggiore esperienza e del documentato profilo sulla sicurezza con l'uso della combinazione ZDV, 3TC e NVP in gravidanza.

Il periodo di maggiore suscettibilità fetale ai potenziali effetti teratogeni dei farmaci è durante le prime 10 settimane di gestazione. I rischi del trattamento ARV al feto durante questo periodo non sono ancora quantificati per tutti i farmaci individualmente o per le loro combinazioni. Di conseguenza, le donne nel trimestre di gravidanza potrebbero desiderare di

ritardare l'inizio del trattamento ARV fino al dopo la 10°-12° settimana di gestazione. La decisione di ritardare l'inizio del trattamento mette in parte in difficoltà la considerazione della gravità della malattia materna, i benefici e rischi potenziali nel ritardare l'inizio per parecchie settimane fino alla fine del primo trimestre. Raramente si inizia il trattamento ARV a causa di un'emergenza medica. Comunque, come menzionato sopra, per le donne gravemente malate, il beneficio di un inizio precoce potrebbe sopradere il rischio teorico al feto. Similmente, le condizioni per iniziare il trattamento ARV potrebbe non essere raggiunto se una donna incinta infettata con le indicazioni cliniche è visitata in tarda gravidanza, per esempio oltre la 36°-38° settimana di gestazione. In questo caso, le donne saranno trattate come nel seguente scenario, mentre si pianifica per iniziare il trattamento ARV appena possibile dopo il parto (cfr. paragrafo d).

d) Donne in gravidanza con HIV appena diagnosticate con indicazioni per il trattamento ARV che non avevano iniziato la terapia durante la gravidanza.

Se è visitata in tarda gravidanza, in una donna gravida HIV+ con condizioni cliniche per il trattamento ARV, per esempio oltre 36-38 settimane di gestazione, potrebbe non essere possibile iniziare il trattamento ARV immediatamente. Tale donna potrebbe aver ricevuto o no qualsiasi profilassi ARV per la MTCT. Il trattamento ARV deve essere iniziato appena possibile. Le donne saranno trattate nella stessa maniera, come quelle non gravide, con uno dei regimi di prima linea raccomandati. Non c'è nessuna informazione attuale riguardando il rischio di trasmissione postnatale in queste circostanze. Sono in corso studi sulla prevenzione della trasmissione dell'HIV durante l'allattamento.

e) Donne in gravidanza con HIV appena diagnosticate nel momento del parto.

Se le donne vengono in una unità di cura sanitaria per la prima volta mentre sono in travaglio, potrebbe non essere appropriato fare il test per l'HIV in quel momento. In questi casi, un test rapido deve essere eseguito appena è possibile ottenere il consenso informato sul test dell'HIV, al travaglio/parto o subito dopo il parto (51). Se il test è positivo, si inizia immediatamente nel bambino e non oltre le 72 ore con NVP+ZDV a dose singola 2 volte/dì per una settimana. Non c'è nessuna evidenza attualmente disponibile che raccomanda l'aggiungimento di 3TC per 1 settimana a questo regime. Se una donna necessita il trattamento ARV per la sua malattia personale, riferisce al caso sopra citato.

f) Donne in gravidanza con HIV in trattamento ARV.

Assicurare che le combinazioni di trattamento ARV vengano somministrate appropriatamente e la scelta del regime farmacologico segue le raccomandazioni dell'OMS per adulti HIV infetti. Si raccomanda di escludere la gravidanza prima di iniziare un trattamento con farmaci ARV. I regimi di prima linea raccomandati dall'OMS per donne adulte che potrebbero rimanere incinte sono D4T+3TC+NVP o ZDV+3TC+NVP. EFV potrebbe essere considerato come la NNRTI di scelta in pazienti con la tubercolosi. Comunque, dato il suo potenziale teratogeno, EFV non deve essere dato a donne in età fertile, a meno che non possa essere garantita una contraccettione garantita o che sono gravide.

Le donne che ricevendo la terapia ARV rimangono incinte devono continuare con il loro trattamento con l'eccezione che EFV deve essere interrotto e sostituito con NVP, se la donna è nel primo o secondo trimestre di gravidanza. In generale, non è raccomandato sospendere il trattamento temporaneamente durante il primo semestre. Quello che va considerato per prendere una decisione è lo stadio di gestazione, la gravità della malattia materna, la tolleranza

del regime in gravidanza e il potenziale degli effetti collaterali sul feto. In certe circostanze, sia i clinici o le donne possono decidere di sospendere temporaneamente il trattamento ARV durante il primo trimestre. Per affrontare pienamente la vicenda della prevenzione MTCT in questo gruppo di donne trattate con ARV bisogna continuare a somministrare, durante il travaglio, i farmaci ARV materni, perché tutti i regimi di comprovata efficacia profilattica hanno incluso la somministrazione farmacologica intrapartum.

La prevenzione della trasmissione durante l'allattamento.

Le donne con indicazioni cliniche per il trattamento ARV e che stanno allattando devono continuare il loro regime terapeutico ARV per rallentare la progressione della malattia. Comunque non si conosce ancora l'efficacia del trattamento ARV potente nella prevenzione della trasmissione postnatale dell'HIV durante l'allattamento.

Nella sessione 7c è stato descritto come possa essere interrotto l'ARV materna e la profilassi in donne che non hanno bisogno del trattamento per loro secondo la scelta di nutrizione infantile. Un numero di trials clinici internazionali stanno valutando l'effetto della profilassi ARV sul rischio della trasmissione precoce e tardiva postnatale dell'HIV attraverso l'allattamento in donne che non necessitano di terapie per la loro salute. In questi studi, gli ARVs sono somministrati alle donne infettate solamente per ridurre la trasmissione dal latte materna e vengano interrotti alla fine dell'allattamento. Fin'ora, non ci sono dati sulla sicurezza e sull'efficacia di questo approccio.

Un approccio alternativo alla prevenzione della trasmissione attraverso l'allattamento potrebbe essere la profilassi data al bambino allattato e non infettato, e questo viene visto in un numero di trials. Il monitoraggio degli interventi postpartum visto in questi trials include regimi ultra-brevi dati nella prima settimana di vita per prevenire la trasmissione dal colostro o allattamento precoce e comprendono, anche, interventi che ricoprono le prime 6-12 settimane di allattamento e interventi che offrono la profilassi ARV al bambino nei primi 6 mesi di vita, accompagnato dallo svezzamento precoce.

Resistenze e profilassi della MTCT.

Regimi brevi di farmaci ARV che sono utilizzati per prevenire la MTCT dell'HIV non sopprimono pienamente la replicazione virale e potrebbero essere associati con lo sviluppo delle resistenze farmacologiche ARV. Questo è più probabile che succeda con regimi di profilassi usando farmaci ARV in cui la resistenza può avvenire rapidamente come la NVP o 3TC. Non si sa se la presenza di resistenza farmacologica transitoria a NVP indotto da una singola dose o a 3TC con profilassi breve di ZDV+3TC potrebbe essere associata con la diminuita risposta virologica a NNRTI susseguente o alla terapia associata a 3TC in donne che iniziano il trattamento successivamente. Regimi di farmaci alternativi non specificati nelle linee guida di trattamento ARV dell'OMS, come un triplo NRTI o un regime basato su PI devono essere sostituiti con un regime basato su NNRTI per la terapia iniziale in donne che hanno ricevuto una dose singola di profilassi con NVP durante il probabile periodo di trovare

resistenza a NVP. Non sono state definite le dinamiche di resistenza alla NVP in seguito alla profilassi a singola dose.

In assenza di dati, per indicare un effetto collaterale, il rifiuto dell'uso del regime di trattamento ARV raccomandato dall'OMS in qualsiasi donna che ha ricevuto NVP a singola dose, potrebbe limitare le sue opzioni di trattamento. Si richiedono quindi urgentemente ricerche avanzate per esaminare l'impatto di mutazioni farmacologiche specifiche sugli esiti dei futuri trattamenti materni. Alla base dell'informazione attuale, la somministrazione a priori di ZDV+3TC a breve regime o NVP a singola dose nella prevenzione di MTCT non dovrebbe precludere l'uso di questi agenti come parte di un regime di combinazione farmacologia ARV iniziato per il trattamento della malattia da HIV nelle donne.

STUDIO SPERIMENTALE

INTRODUZIONE

Obiettivo di questo studio sperimentale è quello di prendere in considerazione, valutandone gli aspetti differenti e non, due progetti ancora in corso di realizzazione, attuati in due paesi rurali dell'Africa Sub-sahariana. L'uno, chiamato "dare vita alla vita" è operativo in Togo, l'altro, il progetto "Mingha", è realizzato invece nel Camerun. Scopo principale dei suddetti progetti è quello di stabilire ed esaminare strategie per la prevenzione della trasmissione materno-fetale del virus HIV, facilmente applicabile in zone a risorse limitate come quelle africane, inserendole però all'interno di un modello di intervento integrato che eviti così stigmatizzazioni sociali.

La trasmissione verticale del virus, come già ampiamente discusso in precedenza, può essere ridotta a meno del 2% con l'assunzione di terapia antiretrovirale potente, con interventi ostetrici mirati, come l'esecuzione di parto cesareo in elezione alla trentottesima settimana di gestazione, e con allattamento artificiale esclusivo. Il problema sorge perché anche dove è possibile utilizzare la terapia antiretrovirale, è davvero di difficile applicazione l'esecuzione di un parto cesareo elettivo su base sistematica a causa: 1) delle precarie condizioni igieniche e strutturali degli ospedali di distretto e provinciali; 2) del costo proibitivo di interventi chirurgici in luoghi dove non esiste alcuna assistenza sanitaria gratuita; 3) della difficoltà di accesso a strutture ospedaliere in ambito rurale; 4) della necessità di ripetere la procedura per ogni gravidanza successiva; ed inoltre la proposta dell'allattamento artificiale trova spesso

resistenze in paesi dove questa pratica è non solo prevalente ma spesso l'unico modo per salvaguardare i neonati dalla malnutrizione e dove non allattare il proprio bambino è vissuto come stigma dell'infezione e per tanto è spesso disatteso. C'è quindi un urgente bisogno di programmare un intervento integrato che tenendo conto di tali problematiche si inserisca nel campo più ampio della prevenzione della salute e nella cura delle malattie con una particolare attenzione alla prevenzione da HIV, soprattutto nelle donne in età fertile e nei loro partners.

E' proprio a questo bisogno che con modalità e attività peculiari, rispondono i suddetti progetti attuando nelle diverse realtà in cui operano azioni preventive ad ampio respiro. Ambedue i progetti si propongono infatti innanzitutto un'analisi della situazione sociale e sanitaria nelle aree di intervento attraverso incontri con referenti locali e operatori sanitari di zona per potenziare le strutture sanitarie esistenti, un incremento dell'educazione sanitaria di base a livello dei gruppi d'iniziativa comunitaria e delle scuole presente in zona rurale, prevedono inoltre l'organizzazione di incontri formativi per gli operatori sanitari e organizzano incontri di gruppo e personalizzati specifici per le gestanti, propongono loro il test HIV assicurando assistenza medica sostegno psicologico durante tutta la gravidanza e garantiscono il follow-up della coppia madre-bambino.

E' interessante analizzare gli ambienti sociali in cui tali progetti si attuano perché, sebbene le problematiche siano simili, i diversi contesti in cui essi operano rendono ragione della diversa ricettività che si trovano ad affrontare. Infatti, mentre l'intervento del progetto "Mingha" è volto a rafforzare la capacità di azione dei centri e dei presidi sanitari statali esistenti nel Camerun occidentale che costituiscono comunque una base minima sulla quale investire per fornire un'assistenza sanitaria essenziale e realmente efficace, il progetto "Dare vita alla vita"

è confinato invece in un unico Centre de Santé gestito da oltre un ventennio da una congregazione cattolica di suore. Questa differenza ci spiega senza dubbio l'immediato riscontro che anche un progetto innovativo e delicato come questo ha ottenuto nella popolazione afferente al centro sanitario di Kouvé. Nonostante questo, è importante sottolineare il fatto che, applicando uno stesso protocollo terapeutico inserito nell'ambito di un intervento sanitario integrato, i due progetti abbiano ottenuto dati pressoché sovrapponibili che, a causa di un tasso di trasmissione ridotto ma comunque elevato, suggeriscono però una strategia di rinforzo secondo le linee guida dettate dall'OMS nel luglio del 2004.

Ed ora esaminiamo più in dettaglio l'organizzazione e la realizzazione dei due progetti inquadrandoli nella realtà socio-politica in cui essi sono attuati.



Tab. 8

IL PROGETTO “DARE VITA ALLA VITA” (TOGO)

Il progetto “Dare vita alla vita” si configura come un intervento pilota che risponde alla necessità di implementare, nel sistema sanitario a risorse limitate togolese, la complessa assistenza richiesta per l’infezione da HIV. Mirato in modo particolare ad alcune sottopopolazioni come le donne in gravidanza, il progetto ha l’obiettivo di prevenire la trasmissione materno-fetale dell’infezione da HIV e valutare la possibilità di effettuare una terapia antiretrovirale peri-partum nella madre e nel bambino.

Il progetto, viene portato avanti dal personale medico e paramedico del centro medico-sociale di Kouvé, ubicato nella zona centro-meridionale del paese a circa 70 Km dalla capitale Lomè, in collaborazione con la congregazione cattolica delle Suore della Provvidenza. E’ sostenuto inoltre dalle ONGs italiane “Solidarmondo ONLUS” e “Pescatori d’Uomini” e si è avvalso, nelle fasi preparatorie, della consulenza tecnico-scientifica di alcuni medici del vicino ospedale di Afagnan (gestito dalla congregazione dei Fratelli di S. Giovanni di Dio), dove da circa tre anni è in corso un progetto simile denominato “Voglio vivere”.

Quanto riportato nelle pagine seguenti, si basa in parte sull’esperienza diretta maturata dalla scrivente all’interno del centro socio-sanitario di Kouvé, nell’ambito dei soggiorni in Togo effettuati nel 1999 e nel 2001.



Cenni sul Togo

Il Togo è un piccolo paese dell'Africa sub-sahariana, ubicato tra gli stati del Ghana e del Benin. Politicamente, si configura come una repubblica "Presidenziale", nella quale il potere esecutivo è affidato ad una persona che governa con una squadra da lei stessa costituita. Ex-

colonia tedesca e poi francese, dalla data della sua indipendenza (27 marzo 1960) ad oggi, ha conosciuto ben quattro repubbliche.

Lo stato dell'economia. Nel Togo, la crescita economica si basa essenzialmente sull'agricoltura e lo sfruttamento minerario. Il settore moderno è dominato dall'amministrazione che coabita con un sistema privato allo stato embrionale. Dagli anni 70 e 80, l'economia ha generato, per merito del fosfato e di certi prodotti agricoli, un tasso di crescita annuale medio del 3,6% con un massimo dell'8,2% nel 1978; questa situazione ha aiutato le finanze pubbliche e permesso di mantenere i grandi equilibri macro-economici e settoriali. Il tasso di crescita economica essendo nettamente superiore al tasso di crescita demografica, il paese aveva la possibilità di disporre delle risorse necessari per l'investimento. Con i mezzi dei quali il paese disponeva all'epoca, lo sviluppo del settore industriale è stato privilegiato a sfavore dei settori, agricolo e sociale.

Questa congiuntura economica estremamente favorevole per il Togo, sfortunatamente non è durata a lungo. Gli effetti della crisi economica mondiale degli anni ottanta hanno costretto il paese a riformare il sistema economico, adottando dei programmi d'aggiustamento strutturale. Secondo un rapporto della Banca Mondiale "questo lungo periodo d'instabilità ha paralizzato il settore formale (regolare) dell'economia, ha disturbato il funzionamento normale dell'amministrazione pubblica e ha avuto delle conseguenze pesanti sulle infrastrutture economiche e sociali del paese. Durante questo periodo, i principali finanziatori dei fondi bilaterali e l'Unione Europea hanno sospeso l'aiuto straniero al Togo e a causa dell'assenza di reali riforme politiche. Secondo le stime, il PIL reale è calato di circa il 22% fra il 1991 e il 1993, i settori, secondario e terziario, (particolarmente i servizi finanziari ed il commercio di

transito) essendo i più colpiti. La debolezza del livello delle attività economiche e lo sviluppo del settore informale hanno avuto ugualmente un effetto perverso sulle finanze pubbliche con le entrate e le spese di investimento che calano rispettivamente di circa 75% e 62% nel periodo 1991-1993. Di conseguenza, il deficit fiscale è stato finanziato, in parte, dall'accumulo dei debiti di pagamento interno e esterno e la concessione di prestiti da parte delle imprese pubbliche al Tesoro. Malgrado un miglioramento del commercio (dovuto ad una grande riduzione delle importazioni rispetto alle esportazioni), la diminuzione considerevole del finanziamento esterno ha portato ad un netto detrimento della bilancia generale dei pagamenti. Alla fine dell'anno 1993, le riserve sono diminuite più del 5% in confronto al 1991. La crisi ha, inoltre, raggiunto gravemente le imprese pubbliche ed il settore finanziario. Di conseguenza il settore delle imprese pubbliche ha dovuto far fronte a dei debiti incrociati a quelli arretrati, che hanno ostacolato il finanziamento per mancanza di capitali. Si registra, inoltre, una riduzione delle attività del settore privato a causa dell'accumulo di arretrati di pagamenti ai fornitori. Inoltre, la situazione delle banche commerciali è stata seriamente compromessa dalle difficoltà del settore "parastatale" (in particolare l'Ufficio Togolese dei Fosfati) e dal forte detrimento della qualità del portafoglio del settore privato.

Lo stato dell'educazione. Dalla sua indipendenza nell'Aprile 1960, il Togo ha ereditato come tutti gli altri paesi africani, un sistema educativo coloniale che non rispondeva più alle realtà nazionali. Bisogna prendere atto che l'insegnamento era stato storicamente concepito durante il periodo coloniale, per formare gli intermediari dell'amministrazione e i quadri medi del settore moderno. Delle riforme educative capaci di concorrere ad una migliore formazione delle

risorse umane in vista di un miglior sviluppo economico e sociale sono state progettate e cominciate in tutti questi paesi.

Nel Togo, una riforma dell'insegnamento è stata adottata nel 1975 con gli obiettivi seguenti:

- uscire dal giogo del mimetismo e della automatica riproduzione dei modelli "esterni"
- rendere la scuola realmente democratica, adeguata alle realtà dell'ambiente ed obbligatoria fino all'età di 15 anni. Malgrado gli sforzi effettuati dallo Stato, la riforma si è scontrata con enormi difficoltà strutturali, organizzative, finanziarie ed umane. Gli unici risultati raggiunti con l'attuazione della riforma sono:

- la moltiplicazione delle scuole, avvicinando così la scuola a chi deve imparare;
- l'aumento percettibile degli effettivi ed il raddoppio del tasso di scolarizzazione.

Lo stato dell'agricoltura. Come la sanità e l'educazione, il settore dell'agricoltura non ha beneficiato della crescita che l'economia togolese ha generato negli anni 70-78. Eppure è un settore che può dare molto all'economia del paese. Il 4° piano di sviluppo economico e sociale previsto dal 1981 al 1985 ha messo lo sviluppo dell'agricoltura al primo posto delle preoccupazioni del paese. L'obiettivo perseguito era "l'autosufficienza alimentare" che si dovrebbe tradurre, al termine del questo 4° piano quinquennale con un sensibile aumento dei cereali (mais, sorgo, miglio, riso) e la produzione delle tuberosi (manioca, igname) delle leguminose (fagioli, arachidi), delle produzioni di verdure e frutta senza dimenticare le produzioni dette industriali (caffè, cacao, cotone, soia, palme da olio ecc.). Per l'allevamento del bestiame, questo 4° piano dovrebbe favorire lo sviluppo delle piccole specie a rotazione rapida (suini, pollami, ovini, caprini) in modo da colmare il deficit di carne. L'attuazione di questo 4° piano di sviluppo economico e sociale è stato reso difficile per non dire impossibile,

a causa degli effetti della crisi economica mondiale degli anni ottanta. I programmi di aggiustamenti strutturali imposti ai nostri paesi per uscire dalla crisi non hanno permesso di realizzare questi nobili progetti. Normalmente, essendo il Togo un paese a vocazione agricola, i prmissimi piani quinquennali dovrebbero prendere in conto lo sviluppo del settore agricolo per generare le materie prime per lo sviluppo delle industrie. Sfortunatamente lo Stato ha fatto il contrario, privilegiando lo sviluppo industriale.

Lo stato industriale. L'attuazione del 3° piano dello sviluppo economico e sociale (1976-1980) è stato proteso essenzialmente allo sviluppo del settore industriale. Secondo il rapporto d'evoluzione della realizzazione di questo 3° piano, i finanziamenti ottenuti per il settore industriale di questo periodo ammontano a 97019,8 milioni contro 69931 milioni previsti, sia una crescita del 28% in confronto del previsto. Gli investimenti sono stati realizzati nei settori dell'industria di estrazione (fosfati). Per quanto riguarda gli altri settori alimentari, tessili, chimici, e di bevande i loro investimenti sono stati produttivi (raffineria di petrolio, costruzione di laterizi, società del trattamento della noce di cajou a Kara, complesso tessile a Kara, costruzione di una industria di "Togo fruit" à Kara) Da qualche anno una zona franca industriale è installata nel Togo e si contano alcune industrie di trasformazione chimica, alimentare, tessile, di bevande. Le materie prime che alimentano queste industrie sono quasi totalmente importate.

Emergenza della povertà. Negli anni 70/80, il Togo ha conosciuto un tasso di crescita nell'ordine dell'8% che gli ha permesso di lanciarsi in una politica d'industrializzazione che è stata sfortunatamente improduttiva. Questa situazione non è tipica del Togo ma un fenomeno che ha toccato la maggior parte dei molti paesi africani. In effetti, negli anni 70/80, molti paesi

africani hanno tentato di realizzare progressi economici e sociali che hanno permesso loro di conoscere una crescita economica. Invece di conservare e proteggere questa crescita, i dirigenti di quel periodo si sono lanciati in politiche di bilancio e monetarie espansionistiche, ricorrendo, nello stesso tempo, maggiormente al debito interno e esterno per finanziare gli enormi deficit denunciati dai loro bilanci e dalle loro imprese statali. Questa strategia usata dai nostri Stati, Togo compreso, si è rivelata nociva per il sistema degli incentivi e molto negativa per le scelte d'investimento. Questa cattiva gestione giustifica l'opzione degli investimenti di prestigio improduttivi fatta a discapito dei settori portanti (agricoltura) e dei servizi sociali (scuola, salute). In Togo per esempio, i profitti della crescita sono stati inghiottiti in investimenti improduttivi come la costruzione della raffineria di petrolio (quando il Togo non ha petrolio grezzo), l'acquisto di equipaggiamenti militari a discapito dell'agricoltura, l'educazione e la sanità, da quel momento la corruzione ha guadagnato terreno, la competitività si è soffocata e il debito estero si è rialzato di molto. L'instabilità politica, i conflitti, la mancanza d'apertura democratica, la svalutazione del franco CFA hanno peggiorato la situazione indebolendo così la fiducia dei finanziatori e degli investitori. I programmi d'aggiustamento strutturale proposti da certi finanziatori (il FMI e la Banca Mondiale), per il rilancio della crescita hanno incontrato molte reticenze da parte dei dirigenti africani nella loro attuazione. Da questa situazione, è scaturito il declino dell'economia e l'aumento della povertà. In questo inizio di terzo millennio, la povertà costituisce il problema il più inquietante dell'Africa. E questa povertà, che giustifica l'avanzata inquietante e preoccupante del VIH/SIDA nella maggior parte dei paesi del Togo. Oltre alla perdita di vite

umane che provoca, questo flagello costituisce una minaccia molto severa per la crescita e lo sviluppo economico dei paesi in via di sviluppo (soprattutto dell'Africa).

Lo stato della sanità. La sanità è sempre stato il "parente povero" dall'anno 1965 ad oggi. La parte del bilancio aggiudicata a questo settore era circa del 4-6% e solamente nel 1996 è stato portato al 7%, nel 1997 al 10,2%, nel 1998 all'11,1%. La poca attenzione accordata a questo settore giustifica oggi lo stato rovinoso nel quale si trovano le infrastrutture e la qualità delle prestazioni che vi sono date. Le risorse disponibili della sanità sono molto limitate e la loro ripartizione sul territorio si rivela non equilibrata. Secondo un'analisi fatta dall'USAID nel 1990, si osserva una grande disparità nella ripartizione, a favore delle città, e principalmente della capitale Lomé. Per esempio nel 1989 Lomé contava il 32,9% del personale sanitario del settore pubblico, il 52,4% dei medici, il 57,1% dei dentisti e l'11,5% delle ostetriche. Con la preoccupazione di migliorare lo stato della salute della popolazione, lo stato aveva adottato, negli anni ottanta, a seguito dell'OMS l'obiettivo "salute per tutti negli anni 2000". Sfortunatamente questo obiettivo è risultato una decisione politica senza grandi effetti. La crisi economica non ha permesso allo Stato di sbloccare le risorse necessarie per la realizzazione di questo nobile obiettivo. Al di fuori dello Stato dei ONG e certi organismi internazionali come (OMS, UNICEF, PNUB, GTZ ecc.) e numerose comunità religiose danno un lodevole contributo al miglioramento dello stato della sanità nel nostro paese. E' il caso, fra tanti, dei "Fratelli di San Giovanni di Dio" (Ospedale d'Afangnan) e delle "Suore della Provvidenza di San Gaetano" (centro medico-sociale di Kouvé) per citarne qualcuno fra tanti.

La situazione dell'AIDS nel Togo.

I dati riguardanti la situazione dell'AIDS in Togo, presentano caratteri abbastanza preoccupanti e, sostanzialmente, ricalcano quelli dei paesi appartenenti all'area dell'Africa sub-sahariana. Le stime più recenti, che chiaramente non tengono conto dei dati sommersi, parlano di una percentuale media di malati pari al 6% della popolazione totale del Paese, distribuiti in maniera fortemente diseguale tra le varie regioni (spostandosi da nord a sud, si passa dal 2-3% fino a toccare il 10-12% nella zona della capitale). La maggior parte delle infezioni sono dovute a rapporti sessuali non protetti (circa l'85-90%).

Tre le donne in consultazione pre-natale, la percentuale si aggira intorno al 9-10%. Come diremo in seguito, tale percentuale è assolutamente in difetto, a causa delle resistenze culturali delle donne incinte ad effettuare il test HIV durante la gravidanza.

Un ultimo dato è quello dei bambini orfani a causa dell'AIDS che attualmente si stimano in circa 63.000.

Il centro medico-sociale di Kouvé

Il centro, aperto dalla suddetta congregazione nel 1986 come un centro di recupero per bambini affetti da grave malnutrizione e di formazione sanitaria e nutrizionale per le madri, è diventato negli anni un punto di riferimento importante per l'intera regione. La prefettura di

Yoto, nel cui territorio è inserita, è senz'altro una delle più popolate del Togo (il solo villaggio di Kouvé conta circa 40.000 abitanti), ma è anche una delle più povere e con una elevata percentuale di malati di AIDS.

Il centro di Kouvé, oggi, offre tre servizi ambulatoriali, un servizio di P.M.I. (protezione madre-bambino), una pediatria, un padiglione di medicina generale, un servizio di ricovero per ammalati di AIDS, un laboratorio di analisi e una farmacia dove gli ammalati possono acquistare ad un prezzo "accessibile" le medicine di base. Nello specifico della lotta contro l'AIDS, il centro di Kouvé svolge un'azione importantissima nel campo della prevenzione e dell'assistenza ai malati.

Dal 2003 è attiva una nuova struttura dedicata interamente alla prevenzione e alla cura di questa malattia, denominata "Centro S. Luigi Scrosoppi (dal nome del fondatore delle Suore della Provvidenza). Si tratta, nello specifico, di un centro diurno di ascolto, accompagnamento e cura. Le persone portatrici del virus HIV sono seguite dal punto di vista medico per la cura delle infezioni opportunistiche; viene loro dato un sostegno nutrizionale e sono accompagnate psicologicamente e spiritualmente perché possano uscire da condizioni di isolamento ed iniziare un cammino di reinserimento sociale e familiare. L'educazione sanitaria costituisce una parte importantissima di questo programma, perché è la via per formare e informare gli ammalati, affinché prendano coscienza della situazione accettino di spezzare la catena di trasmissione del virus.



Il villaggio di Kouvé



Il centro medico-sociale



La farmacia



Il centro AIDS



Il progetto “Dare vita alla vita”: obiettivi e metodi

In questo contesto si situa il progetto “Dare vita alla vita: prevenzione della trasmissione dell’HIV da madre a figlio” che si propone di ridurre il più possibile la trasmissione del virus e lottare contro la mortalità infantile e materna seguendo la donna durante tutta la gravidanza e il bambino nei primi due anni di vita.

Descrizione delle attività.

- 1) Mappatura e messa in rete dei servizi attraverso l'organizzazione di incontri con i medici e paramedici del centro di Kouv  e delle istituzioni locali, al fine di creare consenso attorno al progetto, definendone gli attori e le responsabilit . Sono organizzati incontri a cadenza trimestrale nella fase di accompagnamento.
- 2) Promozione della campagna preventiva attraverso il coinvolgimento delle organizzazioni locali governative e non, che si occupano del ruolo della donna nei contesti sociali e culturali locali.
- 3) Interventi informativi nelle scuole. In considerazione dell'estrema vulnerabilit  all'infezione da HIV delle adolescenti tra i 15 e i 19 anni nel corso dell'anno scolastico, sono organizzati cicli di incontri di carattere informativo, sia con gli insegnanti che con i ragazzi sul tema della sessualit  e dei comportamenti sicuri.
- 4) Corsi formativi sul counselling. I corsi hanno un duplice obiettivo: da un lato sensibilizzare gli operatori sui possibili atteggiamenti discriminatori degli stessi nei confronti dei pazienti, che ne comprometterebbero l'accesso ai servizi sanitari; dall'altro, fornire loro le tecniche e metodiche relazionali proprie del counselling.
- 5) Corsi formativi sulle terapie anti HIV per gli operatori sanitari. I corsi hanno come tema l'efficacia dei diversi protocolli terapeutici e la massimizzazione dell'intervento alla luce delle risorse disponibili. Quelli destinati alle donne gravide sieropositive e alle loro famiglie sono finalizzati a creare consapevolezza intorno al problema della sieropositivit , favorendo la compatibilit  delle pazienti al regime terapeutico e la loro accettazione da parte dei parenti.

6) Incontri con i referenti comunitari. I guaritori tradizionali e i capi religiosi, cioè tutta quella coreografia di personaggi che hanno una grossa influenza culturale sulla popolazione, sono coinvolti in incontri periodici con gli operatori sanitari. É un percorso culturale complesso, che è ad ogni modo alla base del percorso clinico successivo.

7) Interventi sulle madri: **a.** tenendo presente che la maggior parte delle donne togolesi ignora che l'HIV possa essere trasmesso da una madre sieropositiva al neonato e che esistono misure preventive specifiche, si programma per la mamma una prima fase di sensibilizzazione; con incontri di gruppo e personalizzati vengono fornite alle donne incinte le informazioni indispensabili sull'infezione da HIV e viene spiegato loro in cosa consiste l'intervento per la prevenzione della trasmissione del virus. Ottenuto il consenso personale, si procede all'esecuzione dei test ematochimici, quali emocromo, transaminasi e glicemia, all'esame delle urine e alla conta manuale dei linfociti CD4+ (COULTER Manual CD4 count kit ®), si eseguono i test di diagnosi HIV e si assicurano gli interventi di sostegno e di educazione sanitaria per le donne sottoposte al test. **b.** Durante tutto il periodo della gravidanza viene assicurata alla gestante la somministrazione dei farmaci per la prevenzione della malaria (clorochina) per la cura dell'anemia e delle infezioni opportunistiche, ed eventualmente terapia antiretrovirale. **c.** All'inizio del travaglio viene somministrata una compressa da 200 mg. di *nevirapina*.

8) Interventi sui bambini. Alla nascita, tutti i bambini nati da madre HIV positiva, sono anch'essi HIV positivi, per la presenza di anticorpi trasmessi passivamente dalla madre e lo restano sino ai 12-18 mesi circa. Il programma prevede quindi: **a.** la somministrazione di 2mg./Kg di sciroppo di *nevirapina* entro le 48 ore dalla nascita; **b.** l'allattamento artificiale,

assicurato mediante fornitura di latte in polvere, fino al 3° mese di vita; **c.** cura delle infezioni opportunistiche; **d.** 3 test di controllo (6 mesi, 12 mesi e 18 mesi).

Attività di prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV.

Abbiamo preso in esame tutte le gestanti che hanno effettuato una visita ginecologica nel periodo compreso tra il 1° febbraio 2001 e il 1° gennaio 2002 presso il centro sanitario di Kouvé. Dopo una accurata anamnesi vengono proposte alla paziente una serie di analisi volte a monitorare l'andamento della gravidanza: gli esami del sangue (numero globuli bianchi e rossi, percentuale di emoglobina nel sangue periferico, ricerca dei parassiti malarici nel sangue periferico), esame delle urine, esame del sedimento, ricerca di proteine e glucosio), esame parassitologico delle feci, esame batterioscopico di prelevamento cervico-vaginale e test HIV (Test rapido ImmunoComb®, Exagon®). Solo una piccola percentuale delle pazienti si mostra disponibile a sottoporsi al tes HIV, mentre la maggior parte si rifiuta, poiché convinta che in caso di sieropositività non riceverà alcun sostegno sociale ed economico e sarà abbandonata dalla famiglia. Si rende pertanto evidente la necessità di incontri personali effettuati da personale specializzato durante i quali vengono fornite chiare e semplici spiegazioni sulla modalità di trasmissione del virus, sulla possibilità di prevenzione, sulla necessità di effettuare esami immunologici e virologici quali la conta dei linfociti CD4+ e la carica virale e sull'eventuale trattamento terapeutico. Le pazienti risultate positive sono sottoposte a risultati mensili e alla rilevazione dei seguenti parametri: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, peso

corporeo, segni di vitalità fetale. Il tutto, viene eseguito con assoluta discrezione, evitando che qualsiasi informazione relativa allo stato di salute della donna interessata trapeli all'esterno.

A tutte le pazienti poi viene consegnata una compressa di *nevirapina* (Viramune®), con l'indicazione di assumerla all'inizio del travaglio; lo stesso farmaco, in sciroppo, viene somministrato ai neonati entro 48 ore della nascita alla posologia di 2 mg./Kg.

Dopo il parto, si propone allattamento artificiale fornendo gratuitamente latte in polvere e gli accessori necessari e somministrando Carbergolina alla madre per inibire la lattazione.

Arruolamento, caratteristiche e trattamento delle madri

Dal 1° febbraio 2001 al 1° gennaio 2002, presso il centro sanitario di Kouvé, 681 gestanti hanno accettato di sottoporsi al test HIV; 66 di esse sono risultate positive. L'età media di tali pazienti era di circa 25 anni. Una di esse ha abortito naturalmente un feto maschio alla 31° settimana. Un'altra è stata ricoverata in uno stato di grave denutrizione ed è morta un giorno dopo il ricovero. Una paziente di 23 anni ha partorito un feto morto del peso di 2300 gr. alla 35° settimana di gestazione.

Durante tutta la gestazione, le partorienti vengono sottoposte a controlli mensili ed effettuano trattamento integrativo con ferro e multivitaminici, e trattamento antimalarico con cloroquina alla dose di 500 mg. la settimana. E' stata consegnata poi a ciascuna paziente una compressa da 200 mg. di *nevirapina*, con l'indicazione di assumerla alla comparsa delle prime contrazioni.

Tre pazienti sono state sottoposte a parto cesareo per cause ostetriche. Dei 63 parti, 70 sono stati i nati vivi, tra i quali 7 coppie di gemelli. La settimana media di gravidanza a cui sono stati registrati i parti è 38,5.

La mediana dei linfociti CD4+ era di 410.

Follow-up dei neonati

Tra i 70 nati vivi (33 maschi e 37 femmine) ci sono 4 coppie di gemelli prematuri. Una coppia, nata alla 34° settimana di gestazione, è formata da due gemelle il cui peso alla nascita è stato di 1750 gr. per l'una e 1500 gr. per l'altra. Dopo 30 giorni di incubatrice sono state dimesse con il peso rispettivamente di 2300 gr. e 2100 gr. L'altra coppia di gemelli, nati alla 35° settimana, è formata da due maschi del peso di 1700 gr. l'uno e 2.050 gr. l'altro; solo il più piccolo viene tenuto in incubatrice per due settimane. La terza coppia è formata da due bambine nate alla 36° settimana, del peso di 2200 gr. l'una e 2350 gr. l'altra. La quarta coppia di gemelli è nata all'inizio della 37° settimana, e i bambini pesano rispettivamente 2150 gr. e 2035 gr. Sono stati in incubatrice per 10 giorni e poi dimessi in a.b.s.

Il peso medio dei 62 bambini nati a termine è di 2850 gr. A tutti i neonati è stata somministrata *nevirapina* in sciroppo alla posologia di 2 mg./Kg. Entro le 48 ore dalla nascita. Tutti i bambini sono stati allattati artificialmente fino al terzo mese, dopo il quale si intraprende lo svezzamento precoce con farine lattee.

Ai controlli post-natali sono state seguite tutte le 63 mamme e i 70 bambini. La valutazione degli indici auxologici ha evidenziato che la crescita dei 70 bambini si è mantenuta tra il 20° e l'80° percentile. Per quanto riguarda l'andamento clinico di questi ultimi, sono state registrati 11 decessi. Una bambina è deceduta a 45 giorni per una polmonite non trattata (la madre, prima di portarla in ospedale l'ha portata da un guaritore tradizionale del villaggio di Kouvé). Sei hanno presentato segni clinici di infezione da HIV e sono deceduti entro i due mesi di vita. Per i restanti quattro, non è stato possibile accertarne le cause.

Sono stati esaminati i campioni di plasma di tutti i bambini; dall'analisi dei campioni testati presso i laboratori dell'ospedale di Afagnan con la metodica PCR è stato possibile accertare l'infezione in 12 bambini.

Durante il follow-up 17 bambini hanno presentato accessi malarici confermati dalla presenza del parassita nel sangue periferico. 6 bambini sono stati ricoverati per un tempo medio di due settimane a causa di un moderato stato di denutrizione. Un bambino è stato ricoverato nel reparto di Terapia Intensiva dell'Ospedale di Afagnan per una grave infezione polmonare.

Presidio medico della missione cattolica di Kouvé (Togo)
Dati relativi al trattamento con *Nevirapina* delle gestanti sieropositive

**Situazione all'inizio
della gravidanza**

Periodo di riferimento	Numero gestanti sottoposte a test HIV	Numero gestanti risultate positive
feb-01	38	3
mar-01	44	2
apr-01	52	4
mag-01	43	5
giu-01	42	4
lug-01	57	7
ago-01	58	5
set-01	66	6
ott-01	69	7
nov-01	64	5
dic-01	76	10
gen-02	72	8
totale	681	66

Tab. 9

Nascite

Numero parti	63
Numero parti gemellari	7
Numero aborti	3
Numero totale nat vivi	70

Tab. 10

Aree interessate dai progetti



Togo
(Progetto “Dare
vita alla vita”)



Camerun
(Progetto
Mingha)

81/1000
49 anni
6-12%

Mortalità infantile
Aspettativa di vita
Stime HIV OMS

94/1000
55 anni
12-17%

Fig. 1

IL PROGETTO “MINGHA” (CAMERUN)

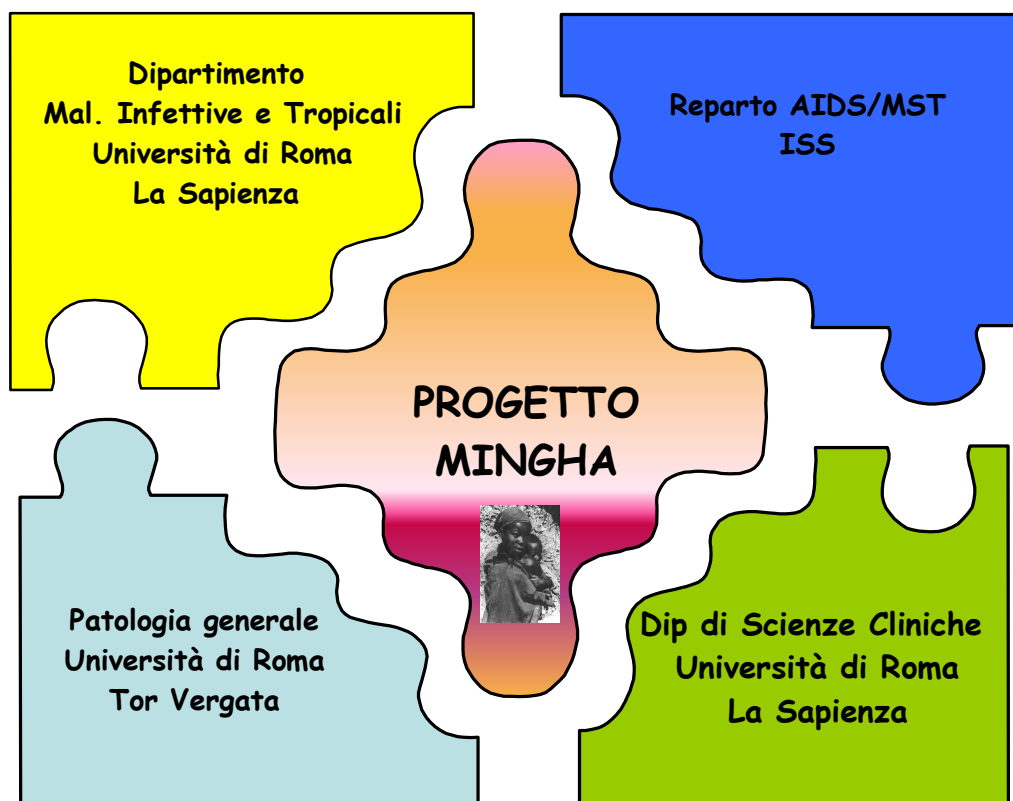
Il progetto "Mingha", in lingua yemba "Il mio bambino", è un progetto pilota che si propone di realizzare concretamente, nella vita reale, al di fuori dei trials clinici un modello di rete sanitaria atta a diffondere la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell' HIV. Scopo fondamentale è quello di individuare e valutare delle strategie di intervento semplici, applicabili anche in zone rurali e soprattutto autosostenibili. E' stato scelto un modello di intervento integrato, in cui la profilassi anti-HIV è inserita in un ambito più vasto di prevenzione della salute e cura delle malattie. Questo per raggiungere più facilmente la popolazione ed evitare stigmatizzazioni dell'infezione da HIV/AIDS.

La scelta del Camerun, soprattutto della zona dell'ovest come area nella quale attuare la gran parte del nostro progetto, deriva dal fatto che qui esistono già delle strutture sanitarie rurali (anche se raramente adeguate) gestite ciascuna da un'infermiere: pertanto esiste già una base minima sulla quale investire per fornire un'assistenza sanitaria essenziale alle popolazioni rurali. Inoltre, a partire dal 1998, in quest'area è in corso d'attuazione un progetto (PIPAD: *Projet Intégré pour l'Auto-Developpement*) finalizzato alla promozione di piccole coltivazioni di ortaggi e dell'allevamento di animali di piccola taglia quale mezzo di lotta alla povertà. Tale progetto è stato promosso dalle Università di Viterbo e di Dschang (Camerun), da ONG locali, dalla FAO di Roma, dalla Tavola Valdese Italiana, dalla Chiesa Luterana di Roma, e si è avvalso dell'appoggio di una banca rurale locale per l'erogazione di finanziamenti con la formula del micro-credito sotto forma di credito di gruppo destinato ai GIC (*Groupe*

d'initiative communautaire) formatisi spontaneamente. Inoltre all'attuazione del progetto hanno collaborato vari consulenti internazionali (FAO, ACDI, ecc.): inizialmente erano tre i villaggi coinvolti; dopo tre anni i villaggi coinvolti sono arrivati ad essere 50. Ne deriva che, in questa area, esistono potenzialmente le condizioni socio-economiche minime per la ricettività locale riguardo l'impianto di una strategia di lotta alla pandemia HIV/AIDS realmente efficace e che vada a coinvolgere in primis le gestanti sieropositive.

I "centres de santé" distribuiti nelle zone rurali, pur essendo quasi invariabilmente privi di qualsiasi strumentazione medica e cronicamente carenti in medicinali, rappresentano pur sempre dei siti strategici fondamentali per l'attuazione di qualsiasi politica sanitaria locale. Promuoverne l'utilizzo, oltre a favorire l'accesso alle cure mediche di base per le popolazioni rurali, potrebbe giocare un ruolo fondamentale nell'ambito dell'attuazione di politiche preventive di ampio respiro. Questi centri, oltre a rappresentare delle strutture di cura, devono divenire riferimento delle popolazioni riguardo la promozione dei cambiamenti culturali finalizzati al miglioramento della salute pubblica. La strategia da attuare, al fine di far comprendere alla popolazione rurale l'importanza di un buon funzionamento di queste strutture, deve consistere in una comunicazione inizialmente unidirezionale (dal personale dei centri al villaggio) e, successivamente, bidirezionale, cioè partecipativa: si tratta di istituire un vero e proprio "marketing sociale" nel quale l'abitante del villaggio comprenda appieno l'importanza di avere in prossimità del villaggio strutture sanitarie funzionali e funzionanti e si adoperi, nell'ambito delle proprie capacità e competenze, affinché ciò accada. Solo in un contesto del genere sarà possibile promuovere politiche di prevenzione riguardo la trasmissione dell'HIV mediante, ad esempio, introduzione della vendita di condom nei

“centres de santé”, introduzione del test rapido dell’HIV negli esami di routine delle gestanti, ricorso routinario alla profilassi con *nevirapina* per le gestanti HIV positive; ma anche promozione di campagne informative sanitarie riguardo vari argomenti (vaccinazioni, parassitosi, malattie a trasmissione sessuale, promozione dell’igiene di base, educazione nutrizionale, ecc.).



Cenni generali sul Camerun

Il Camerun è un paese dell'Africa Sub-Sahariana che, contrariamente a quasi tutti i paesi di questa parte del martoriato continente africano, non ha conosciuto conflitti armati post-coloniali. Ex colonia tedesca, poi inglese e francese, ha raggiunto l'indipendenza nel 1961 e, da allora, ha visto avvicinarsi al potere solo due presidenti (H. Aidjou e P.Biya). Il paese, ufficialmente una repubblica presidenzialista, è bilingue (francese e inglese), ma la componente francofona della popolazione è largamente maggioritaria. Il Camerun, che occupa la 134^a posizione nella classifica ONU dei paesi in base agli indici elementari di sviluppo, presenta un indebitamento con l'estero pari a circa 10 miliardi di dollari (il PIL del 2002 è circa 8 miliardi di dollari): annualmente la spesa sociale (sanità ed educazione) pro-capite è di 25 dollari, mentre quella pro-capite per il servizio sul debito estero è di 37 dollari.

Il Sistema Sanitario pubblico ha risorse scarsissime, sia umane sia economiche, e non è in grado di assicurare alcun tipo di assistenza gratuito: ogni spesa sanitaria è a totale carico del paziente. In Camerun c'è un medico ogni 12500 abitanti che difficilmente esercita la professione al di fuori degli insediamenti urbani.

Questo ha favorito lo sviluppo in diverse province del paese, ma soprattutto all'Ovest, dei centres de santé: strutture sanitarie, pubbliche o private, nate dalla volontà di operatori sanitari (infermieri, ostetrici, tecnici di laboratorio). Tali entità permettono alla popolazione di usufruire di un'assistenza sanitaria di base, sono, infatti dotati di un ambulatorio con un lettino-visita, un laboratorio dotato di microscopio ottico ove è possibile effettuare esami elementari (esame urine, feci, ricerca parassita malarico su sangue periferico, sierodiagnosi di

Widal, VDRL/TPHA, etc), una farmacia con limitate disponibilità di farmaci, una stanza adibita a sala parto, dei posti letti (da 4 a 20) per eventuali degenze. Tutti i “centres de santé” sono gestiti esclusivamente da personale paramedico.

Le Linee Guida del Camerun

Il governo del Camerun attraverso il ministero della sanità pubblica ha messo in atto un piano strategico di lotta contro l'AIDS per il periodo 2000-2005 in norma con la dichiarazione UNGASS (sessione speciale dell'assemblea generale delle nazioni unite). Questo piano strategico è il quadro nazionale di interventi in un contesto decentralizzato e multisettoriale e serve come guida all'elaborazione di piani settoriali (compreso quello della sanità) nella lotta contro l'HIV/AIDS. E' rivolto :

- 1 Alla futura generazione di giovani, quelli tra 5-14 anni, a portarli alla gestione della loro vita sessuale in un contesto dell'epidemia HIV/AIDS.
- 2 Agli adulti fargli capire che vivono in un mondo con l'AIDS e che devono adottare dei comportamenti sessuali meno rischiosi.
- 3 Alla società camerunese per creare un solidarietà forte nel sostenere le persone che vivono con l'HIV/AIDS e migliorare la risposta nazionale con l'integrazione di tutti gli personaggi di altri settori.

I settori prioritari identificati per il periodo 2000-2005 sono:

- a) la prevenzione della trasmissione sessuale dell'HIV e altre malattie sessualmente trasmissibili (MST).
- b) la prevenzione della trasmissione sanguigna dell'HIV.
- c) la presa in carico dei casi di HIV/AIDS
- d) la protezione e promozione dei diritti e doveri delle persone con l'HIV/AIDS.
- e) la promozione della ricerca
- f) la prevenzione della trasmissione madre-figlio dell'HIV.
- g) il miglioramento della coordinazione nazionale.

Gli interventi e le attività sono stati programmati per il periodo 2000-2003 e prevedono delle azioni immediate e un piano d'urgenza, tutte due comprese in un piano di messa in azione. Le azioni immediate sono:

1. la spedizione del personale a tempo pieno nei vari centri nazionale
2. stabilire un accordo con la direzione generale della radio e televisione (CRTV).
3. Elaborare programmi di educazione nazionale, dell'insegnamento superiore, degli affari sociali, dello sport, dell'agricoltura, ecc
4. Elaborare un programma di presa in carica delle persone con l'HIV
5. Completare la strategia nazionale della sicurezza trasfusionale
6. Elaborare il piano della comunicazione dei media.

Il piano d'urgenza comprende:

- l'incitazione all'uso del preservativo o “ operazione 100% condom”. Si tratta di promuovere dei comportamenti sessuali meno rischiosi nei militari, carabinieri, poliziotti, studenti, prostitute ecc.

Altri interventi comprendono la promozione della ricerca, la creazione del fondo nazionale del lavoro, il rinforzo dei servizi sociali (sanità e educazione), la lotta contro la corruzione, il miglioramento della disponibilità dell'acqua portabile, la collaborazione con altri ONGs.

Alcune informazioni sull'area

Camerun Occidentale: provincia dell'Ovest

- 80 villaggi (8 dipartimenti, 33 distretti, 37 comuni rurali)

- 13.883 km², 1.835.000 ab.

- 164 aree sanitarie: 16 distretti di salute, 23 ospedali distrettuali, 6 ospedali privati,

- 112 centre de santé intégré (CSI), 64 centre de santé privati confessionali, 35 farmacie private.

- Il distretto di Dschang ha una superficie di circa 800 Km², con una popolazione totale di circa 230.000 abitanti (donne in età di procreazione 23%; donne incinte 5%; lattanti 4%; bambini < 4 anni 18%) (93).

La situazione dell'infezione da HIV in Camerun

Il tasso di positività alla ricerca degli anticorpi anti-HIV è valutato intorno al 12% nel 2002, con distribuzione ineguale tra le varie province (potendo giungere anche al 17%).

Se nel 1996 erano 26.000 le persone infette, oggi, sulla base dei dati disponibili, in Camerun vi sono 937.000 persone viventi con infezione da HIV/AIDS: cioè 1/9 della popolazione sessualmente attiva, 1/14 della popolazione totale. Si stima che ogni giorno vi siano circa 500 nuovi infetti, vale a dire circa una persona su nove su tutta la popolazione. Il 90% delle infezioni sono dovute a rapporti sessuali non protetti (20).

Nel 1986 il governo, fin dai primi 21 casi dichiarati, ha creato un Comitato Nazionale di Lotta contro il SIDA (CNLS) che ha attuato un sistema di sorveglianza epidemiologica verificando un aumento di 22 volte della prevalenza dell'HIV (dallo 0,5% del 1997 all'11% del 2001), con una predominanza tra i giovani tra 20 e 24 anni del 12,2%. I bambini orfani a causa dell'HIV/AIDS erano stimati, a fine 2001, essere 230.000 (93). Il tasso di prevalenza tra le donne incinte è in forte aumento: si è più che raddoppiato per sorpassare l'11% tra le donne tra i 20 e 24 anni nel periodo 1998-2000; andamento questo in concordanza con un'analisi che è estensibile a tutta l'Africa: dove l'infezione è generalizzata (tasso di prevalenza >1) l'80% delle ragazze tra 15 e 24 anni non hanno conoscenze adeguate sull'HIV, per cui non sono in grado di mettere in atto misure precauzionali o preventive idonee (20). Di fatto ci sono molti

casi non dichiarati o altri che non vengono diagnosticati, per cui queste cifre vanno senza dubbio raddoppiate.

La lotta all'AIDS è indirizzata a realtà rurali ed urbane ed ha il fine di ridurre la diffusione dell'infezione tra la popolazione anche mediante la riduzione dell'ignoranza e dell'incredulità popolare che troppo spesso aleggia intorno a questa tematica.

Obiettivi specifici e metodi

- Individuazione delle gestanti sieropositive: promozione di screening volontario per l'infezione da HIV (associato a counselling specifico) in primis per le donne in gravidanza ed i propri partner: ciò anche al fine di inserire il test rapido per l'HIV tra gli esami di routine delle gestanti. .

- Presa in carico delle gestanti sieropositive: esecuzione di test ematochimici semplici quali emocromo, transaminasi, glicemia, es. urine, eventualmente VDRL e TPHA ogni trimestre. Utilizzazione e valutazione di un sistema di conta delle sottopopolazioni linfocitarie manuale (COULTER Manual CD4 count kit ®), per effettuare la conta dei linfociti CD4 + volta a valutare lo stato immunologico delle donne per identificare le donne a rischio di infezioni opportunistiche ($CD4 + < 200/mm^3$) da trattare con profilassi primaria (ad esempio anti-PCP) ed eventualmente da sottoporre a terapia antiretrovirale. Tale metodo prescinde dall'utilizzo di un citofluorimetro, difficilmente utilizzabile in ambiente rurale. Si avvale, invece, di una strumentazione minima (microscopio ottico, camera conta-globuli, micro-pipetta), già presente

in tutti i “centre de santé” che sono coinvolti nel progetto. È una metodica (Fig. 2) che utilizza degli anticorpi monoclonali murini diretti verso i linfociti T CD4, legati a delle biglie in lattice, inerti, visibili facilmente al microscopio ottico. I linfociti con più di tre biglie adese alla superficie vengono considerati nella conta microscopica dei CD4+. Per escludere dalla conta i monociti, anch’essi esprimenti l’antigene CD4 in superficie viene eseguita una pre-colorazione con degli anticorpi monoclonali anti-CD14, che bloccano i siti di legame e che donano ai monociti una colorazione brunastra. L’intera colorazione dura circa 5 minuti. La conta non viene calcolata sull’esame emocromocitometrico, come nel caso della metodica “classica”, ma fornisce un valore assoluto di linfociti CD 4+ su mmc di sangue.

Per valutare l’affidabilità di tale metodica è stata eseguita una analisi preliminare che ha previsto la comparazione con la metodica classica in citofluorimetria.

- Profilassi della trasmissione materno-infantile dell’HIV:

somministrazione alle partorienti di *nevirapina* (una compressa da 200 mg alla madre al momento del travaglio del parto; 2 mg/kg di sciroppo al neonato entro 48 h dalla nascita).

- Allattamento: Solo ove le condizioni igienico sanitarie sono opportune si propone la sospensione dell’allattamento da parte delle madri sieropositive, attraverso la fornitura di latte artificiale. Quando la donna sia d’accordo si provvede ad inibire la lattazione farmacologicamente per prevenire mastiti. Dato l’utilizzo locale dell’allattamento prolungato (due anni) come rimedio anticoncezionale si consiglierà alle donne di avere rapporti sessuali protetti per evitare una gravidanza ravvicinata. Per il latte artificiale si provvede alla fornitura di latte in polvere (40 confezioni da 500 gr per ciascun bambino per sei mesi). Sostegno e supervisione nutrizionale sono attuate da operatori sanitari rurali.

- Follow-up della coppia madre-bambino:

- Presa in carico delle donne: analisi semplici generali e valutazione immunologica (CD4+) per eventuale attuazione di profilassi primarie (anti-PCP) e di una triplice terapia anti-HIV di semplice assunzione con monosomministrazioni standardizzate (Trizivir o altro).

Per l'approvvigionamento di farmaci ci si avvale di donazioni o si provvede alla possibilità di acquisto sul posto con fondi adibiti.

- Presa in carico dei bambini: si sta cercando di organizzare lo stoccaggio e l'invio in ghiaccio secco di plasmi congelati per raccoglierne campioni alla nascita e a 1, 6 e 12 mesi per effettuare l'analisi di HIV-RNA (presso l'Università di Roma La Sapienza) al fine di fare precocemente la diagnosi di infezione da HIV e intervenire farmacologicamente dove è necessario. Di routine è effettuato test HIV rapido sierologico a 12 e 15 mesi dalla nascita.

- Intervento formativo sugli operatori locali: si è apprestata una fitta formazione a livello sanitario sugli operatori sanitari e parasanitari, leader comunitari, ostetriche tradizionali e persone sieropositive (possono costituire a loro volta dei gruppi di formazione). Si è agito sia a livello degli ospedali coinvolti sia a livello locale anche potenziando l'educazione sanitaria di base a livello dei gruppi d'iniziativa comunitaria (GIC, presenti e molto attivi a livello rurale) e delle scuole presenti in zona rurale.

- Potenziare l'attività dei "centres de santé" rurali: al fine di renderli effettive strutture di riferimento sanitario (riducendo così il ricorso delle popolazioni rurali a guaritori tradizionali che, troppo spesso, approfittano a fini di lucro della credulità popolare). L'attività di medicina generale ha permesso di entrare in contatto con differenti gruppi di popolazione rurale, dagli

anziani, rappresentanti delle tradizioni locali e per questo importante punto di riferimento, alle donne, fulcro essenziale, della struttura familiare locale spesso poligama.

Metodi :valutazione del test manuale per la determinazione dei linfociti CD4+

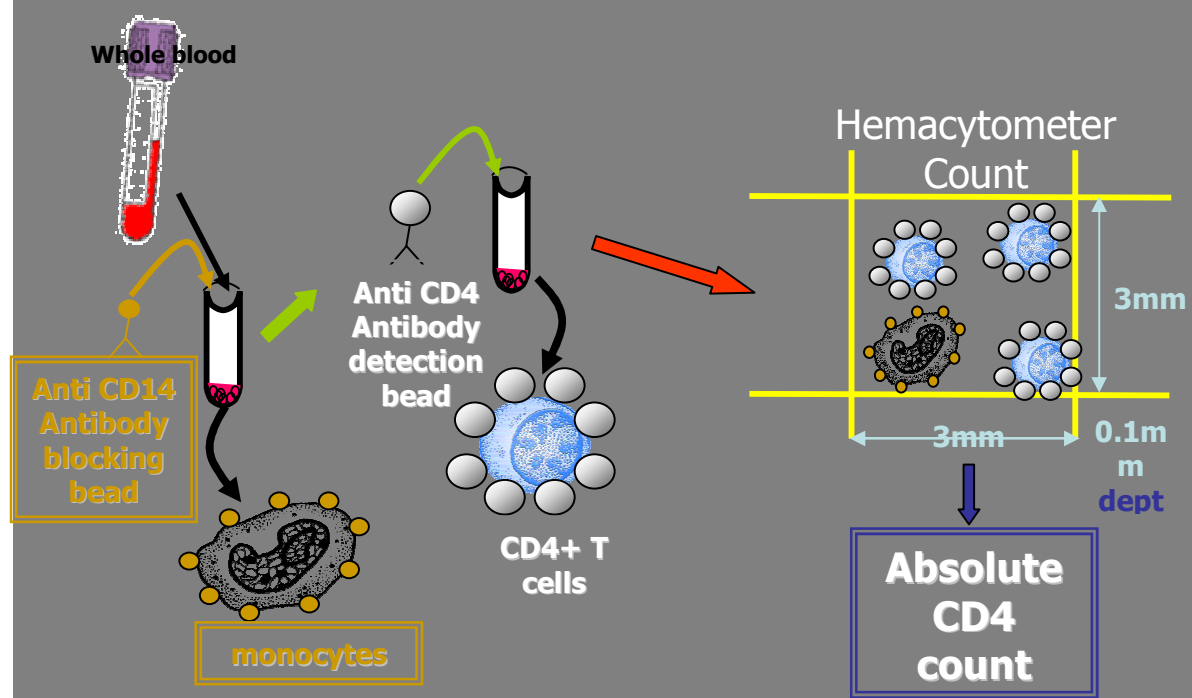


Fig. 2

Indicatori di successo:

Ci si è posto i seguenti indicatori di successo al fine di valutare, anche se in modo semi-quantitativo, l'effettiva riuscita del progetto:

- Riduzione delle nascite di bambini HIV infetti. Si prevede di agire su un bacino di utenza di 1600 gestanti e di poter effettuare 1600 test/anno. Di questi ci attendiamo una sieropositività del 10-20%, quindi con un numero di gestanti HIV positive arruolate di 160-220. Il trattamento dovrebbe abbassare la trasmissione del 50-80% prevenendo quindi la nascita di un numero di circa 50-60 bambini infetti/anno.
- Creare una struttura socio-sanitario modello. L'attivazione di una rete informativa e di azione presente sul territorio costituisce un importante modello di riferimento per possibili progetti futuri in cui lo stato del Camerun potrebbe entrare direttamente.
- Formazione degli operatori sanitari locali: L'attività di formazione sarà effettuata su un numero cospicuo di operatori sanitari e parasanitari. L'aspetto fondamentale è l'attuazione anche a livello rurale.

Organizzazione:

L'organizzazione del progetto è stata prevista su tre livelli: ospedaliero, ambulatoriale e sul territorio:

• **Ospedali**

Ci si avvale della collaborazione dei reparti di ginecologia di tre ospedali:

- Ospedale distrettuale di Dschang: 977 parti effettuati nel 2002; tasso di HIV-sieropositività stimato sulla popolazione generale del 16.3%
- Ospedale di Fontem: 550-600 parti per anno; tasso di HIV-sieropositività stimato del 14%
- Ospedale di Bimengue (foresta sud): 150 parti/ anno; mai effettuati test HIV.

In tali ospedali avviene dapprima la formazione del personale sanitario e successivamente si comincia ad arruolare le gestanti per l'esecuzione del test con pre e post- counseling. Il parto con il trattamento con *nevirapina* avviene, almeno in una prima fase, prevalentemente presso gli ospedali.

• **Centres de santé**

Per la sensibilizzazione e la formazione del personale parasanitario, dei leader comunitari, ostetriche tradizionali e persone sieropositive ci si avvale dei *centres de santé* presenti sul territorio. Presso tali centri si attua inoltre il sostegno nutrizionale con fornitura di latte artificiale. I *centres de santé* funzionano da filtro per raggiungere la popolazione. A tal scopo dovranno essere potenziati sul piano sanitario e organizzativo (presenza di un lettino da visita, un microscopio, un frigorifero, farmaci di comune impiego, materiale informativo). Si garantisce la presenza fissa di un custode, di un infermiere con visite a scadenza fissa e ravvicinata del medico di riferimento.



L'ospedale di Dschang

- **Attività itinerante:**

Il medico operante sul territorio assicura la sua presenza periodica presso i “centres de santé” dislocati in ambiente rurale in un raggio di circa 500 km² ed opera in stretta collaborazione con il personale dei centri stessi .

Mois	Malades			Donneur			Femmes enceintes			Total		
	Testés	Pos	%	Testés	Pos	%	Testées	Pos	%	Testés	Pos	%
Janvier	50	16	31,37	24	0	0	8	0	0	82	16	19,51
Février	51	19	37,25	12	0	0	26	3	11,53	89	22	24,72
Mars	57	21	36,84	18	0	0	83	10	12,05	158	31	19,62
Avril	46	13	28,26	22	1	4,54	91	3	3,29	160	17	10,625
Mai	41	13	31,7	23	3	13,04	61	2	3,27	125	18	14,4
Juin	48	14	29,16	25	1	4	59	6	10,17	132	21	15,9
Juillet	59	15	25,42	13	1	7,69	61	3	4,92	133	19	14,28
Août	57	14	24,56	11	1	9,09	43	2	4,65	111	17	15,31
Septembre	53	17	32,07	24	1	4,16	72	6	8,33	149	24	16,1
Octobre	56	15	26,78	12	0	0	125	7	5,6	193	20	10,36
Novembre	107	28	26,16	11	1	9,09	110	6	5,45	228	35	15,35
Décembre*	144	24	16,6	10	0	0	102	13	12,74	256	37	14,45
Total	769	209	27,18	205	9	4,39	841	61	7,25	1816	279	15,36

Tab. 11: TESTS effettuati presso l'Ospedale di Distretto di Dschang tra il gennaio ed il dicembre 2003

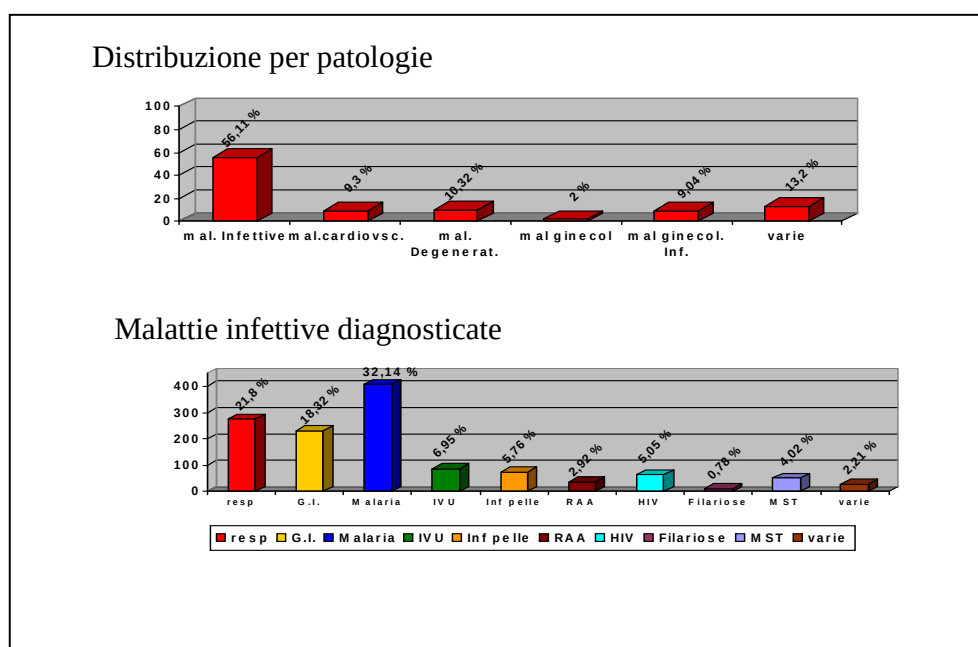


Fig.3 : attività clinica nel Centre de Santé di Toula dal marzo 2003 al marzo 2004

Risultati

Lo studio, dopo aver ottenuto le regolari autorizzazioni delle autorità locali e italiane, è iniziato ufficialmente in loco il 18 Novembre 2002 ed è attualmente in corso. Il progetto si avvale della presenza di uno o due medici specializzandi presso la Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive dell'Università di Roma La Sapienza, per periodi variabili da 6 a 12 mesi. La durata complessiva dello studio è di 24 mesi.

Numerose sono le attività realizzate a tutt'oggi, nell'ambito del Progetto Mingha, volte a promuovere la prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione da HIV in Camerun.

Interventi mirati alla formazione socio-sanitaria

➤ Formazione del personale medico e paramedico operante presso i Servizi Ospedalieri competenti dell'Ospedale di Distretto di Dschang, dell'Ospedale Cattolico di Bimenguè (Sud), del Gruppo di Iniziativa Comunitaria PROSSABA di Kamkop (Bafoussam), del Personale del Centro di Salute VISADE di Bafou (Dschang).

I corsi di formazione sono stati realizzati dal Dr. Gianluca Russo il quale ha elaborato materiale cartaceo ed audiovisivo in francese. I corsi sono stati realizzati nel periodo compreso tra il 16/01/2003 ed il 12/02/2003 (Tab. 12).

In ciascuna delle quattro strutture sono state organizzate tre giornate di formazione "TOUS CONTRE LE SIDA" indirizzate al personale sanitario secondo il seguente programma:

Programma I giornata di formazione	• Statistiche generali (dati sanitari e demografici) del Camerun, dell’Africa Sub-Sahariana e dei Paesi in via di sviluppo • Dati epidemiologici mondiali e camerunesi sull’infezione da HIV • Generalità sull’HIV e sulle vie di trasmissione dell’infezione • Trasmissione verticale dell’infezione
Programma II giornata di formazione	• Protocolli per la Prevenzione della trasmissione materno-infantile dell’infezione • Aspetti biologici della sierologia del bambino nato da madre sieropositiva • Generalità sull’allattamento materno • Mastite: eziopatogenesi, clinica e terapia • Nutrizione infantile (OMS) • Generalità sul counselling (pre e post-test)
Programma III giornata di formazione	• Note cliniche sulle manifestazioni legate all’azione diretta del virus • Note di terapia antiretrovirale • Infezioni opportunistiche (patogeni, clinica, terapia ed eventuali profilassi) • Tumori legati all’infezione da HIV

Tab. 12

➤ Supervisione e coordinamento delle attività di prevenzione della trasmissione verticale dell’HIV presso le due strutture ospedaliere e presso 7 centri di salute per lo screening delle donne in gravidanza e per il follow-up delle donne risultate sieropositive:

1. counselling pre test HIV per tutte le gestanti che si sono sottoposte a visita prenatale;
2. counselling post-test per le gestanti il cui test sia risultato negativo;

3. counselling post-test per le gestanti risultate sieropositive ed eventualmente counselling per la coppia;
4. counselling nutrizionale per la donna, per il nascituro o per il neonato;
5. follow-up clinico della madre sieropositiva e del neonato.

Sostegno sanitario

Il progetto Mingha ha realizzato numerosi interventi atti a supportare le strutture sanitarie presenti sul territorio dell'Ovest del Camerun:

o Attività medica itinerante attuata dai Medici Specializzandi della Scuola di Malattie Infettive dell'Università di Roma "La Sapienza" in collaborazione con il Personale dell'Ospedale di Distretto di Dschang.

Il medico effettua visite mediche presso sette Centri di salute situati nel territorio in tre Distretti sanitari della provincia dell'Ovest:

1. Centri di Salute VI.SA.DE. di Nkong-Zem e Bamendou (Dschang)
2. Dispensario Cattolico "Sainte Famille" di Bafou (Dschang)
3. Centro di Salute "Mère-Enfant" di Bamenkombo (Mbouda)
4. Centro di Salute PROSSABA di Kamkop (Bafoussam)
5. Centro di Salute Gic.PROSAME di Dschang
6. Centro Medico-Sociale di Toula-Dezong (Dshang)

Ad oggi sono state realizzate dai medici itineranti circa 6000 visite mediche gratuite estese a soggetti di tutte le fasce di età per raggiungere e poter sensibilizzare il maggior numero di persone e non solo le donne gravide. Nell'ambito di questo intervento sanitario integrato, sono state promosse, presso i "centres de santé", delle giornate per lo screening gratuito dell'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito di cui hanno usufruito 573 pazienti.

Sono stati così individuati 92 pazienti con valori di pressione arteriosa elevati (PA sist >150 mmHg e PA diast. >90 mmHg) ovvero il 16 % della popolazione testata.

Tra gli stessi pazienti ne sono stati individuati 57 con iperglicemia a digiuno (9,9% dei 573 pazienti sottoposti allo screening). A tutti è stato consigliato di effettuare un monitoraggio degli stessi parametri e di seguire un adeguato regime alimentare.

o Apertura del Centro Medico-Sociale a Toula-Dezong, villaggio situato a 3 Km dalla città di Dschang con partecipazione dell'Ambasciatore d'Italia in Camerun e di numerose autorità amministrative e sanitarie locali. A partire dal mese di marzo 2003 presso lo stesso centro sono state effettuate 2146 visite mediche.

Sono stati visitati **2146** pazienti (F 67,7%, M 32,3%) di essi il 22% era rappresentato da soggetti in età pediatrica; la distribuzione per età non evidenziava sostanziali oscillazioni nell'ambito della popolazione maschile, mentre tra le pazienti le classi di età maggiormente rappresentate erano quella dai 16 ai 30 anni e quella che comprendeva donne con più di 41 anni. La figura 3 illustra le caratteristiche delle patologie diagnosticate e la loro incidenza (il numero delle diagnosi risulta inferiore al numero dei pazienti visitati in quanto alcuni di essi sono stati sottoposti a visite di controllo). Le patologie infettive rappresentano il 56% di tutte le patologie, seguite dalle patologie degenerative, 10%, (osteoartrosi soprattutto) e dalle

patologie a carico dell'apparato cardiovascolare, 9,3%. Sono state, inoltre, effettuate 34 visite prenatali.

Tra le patologie infettive riscontrate (Fig. 3), la malaria era causa di malattia nel 32,7% dei casi, le infezioni gastrointestinali e le infezioni respiratorie nel 18% e nel 17,6% rispettivamente. Da segnalare che il 5,5% dei 596 pazienti affetti da patologia infettiva era rappresentato da pazienti con reumatismo articolare acuto.

Inoltre, 64 pazienti risultavano sieropositivi al test rapido per la ricerca degli anticorpi anti-HIV (5.1% delle patologie infettive diagnosticate).

o Donazioni di materiale medicale e di farmaci all'Ospedale di Distretto di Dschang ed a 10 Centri di Salute della Provincia dell'Ovest.

Tali materiali sono stati inviati in Camerun con due containers, uno dei quali è stato rilevato solo dopo un anno di giacenza, a causa delle enormi difficoltà burocratiche incontrate. È importante sottolineare questo aspetto organizzativo che spiega, in parte la difficoltà di esecuzione di programmi volti al sostegno dello sviluppo di tali Paesi. La classe politica dirigente, che dovrebbe fare da tramite e favorire progetti di autosviluppo a volte ostacola gli interventi che non coinvolgano economicamente le elite locali e che siano dirette solo alla popolazione bisognosa. Intorno a patologie emergenti quali AIDS, tubercolosi e malaria si creano dei circuiti economici complessi che difficilmente hanno un riscontro oggettivo diretto sulle situazioni locali. Progetti di intervento semplici, basati su risorse economiche limitate vengono a volte sfavoriti da questa situazione.

- o Sottoscrizione del Gemellaggio tra l'Ospedale di Distretto di Dschang e l'Azienda Policlinico Umberto I di Roma effettuata in presenza di Autorità locali e dell'Ambasciatore Italiano in Camerun.
- Attività di sensibilizzazione della popolazione sulla sessualità e su malattie veneree ed, in particolare, sull'infezione da HIV.
- o Partecipazioni a dibattiti ed a seminari con distribuzione di documenti scritti, visione di documentari e distribuzione di condom.
- o Distribuzione di documenti scritti redatti dall'ONUSIDA sull'infezione da HIV a biblioteche locali, ad associazioni di studenti, al reparto PMI dell'Ospedale di Dschang.
- o Fornitura di test rapidi per lo screening dell'infezione da HIV all'Ospedale di Distretto di Dschang ed al Centro di Salute PROSSABA di Kamkop (Bafoussam) nel corso della settimana mondiale di lotta all'AIDS 2002. Dei 1224 test HIV effettuati presso l'ospedale di Dschang, non solo nel mese di dicembre 2002, si evidenzia un'incidenza di sieropositività del 16, 4%; i pazienti esaminati erano costituiti da donne in gravidanza, da pazienti ricoverati, da soggetti che si sottoponevano volontariamente al test e da donatori di sangue.

Attività di prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV

Nel nostro lavoro abbiamo preso in esame tutte le gestanti che si sono sottoposte volontariamente a visita prenatale nel periodo compreso tra il 1 dicembre 2002 ed il 30 Maggio 2004, presso il reparto Ginecologia (PMI Prevention Maternelle-Infantile) dell'Ospedale di Distretto di Dschang e presso sette centri di Salute dislocati in tre Distretti Sanitari della Provincia dell'Ovest del Camerun, e che sono risultate sieropositive.

Le gestanti venivano sottoposte, nel corso della prima visita, ad un attento esame clinico-anamnestico e nel corso della stessa seduta veniva loro proposto di effettuare una serie di esami di laboratorio per un adeguato monitoraggio della gravidanza stessa: conta dei globuli rossi e conta dei globuli bianchi, percentuale di emoglobina nel sangue periferico, esame delle urine (esame del sedimento, ricerca di proteine e glucosio), esame parassitologico delle feci, ricerca parassiti malarici nel sangue periferico, VDRL/TPHA, esame batterioscopico (col. Secondo Gram) di prelevamento cervico vaginale e Test HIV (Test rapido ImmunoComb®, Hexagon®).

Prima di effettuare il test HIV ciascuna paziente è stata sottoposta ad un colloquio sostenuto da un medico o da un infermiere durante il quale si indagavano le conoscenze della paziente sull'infezione da HIV, si davano informazioni circa la prevalenza della malattia nel paese, le modalità di trasmissione e le possibilità di prevenzione .

Nei casi in cui il test HIV è risultato positivo si è proceduto ad un secondo test su un campione di siero prelevato successivamente (test di conferma). In ogni caso viene effettuato un colloquio post-test.

Le pazienti sieropositive vengono informate circa l'evoluzione dell'infezione, le modalità di trasmissione, in particolare sulla trasmissione verticale, le misure preventive, le possibilità di monitoraggio e cura (la necessità di effettuare degli esami immunologici e virologici quali la conta dei linfociti CD4+ e la carica virale ed eventuale trattamento terapeutico).

Nel corso del post-counselling si propone, alla madre sieropositiva, l'allattamento artificiale per la nutrizione del nascituro al fine di ridurre le possibilità di trasmissione della malattia (allattamento esclusivo fino al IV° mese e svezzamento precoce a partire dal V°-VI° mese).

Le pazienti che optano per l'allattamento sostitutivo vengono istruite sulla corretta preparazione del latte e viene assicurata, in caso di necessità, la fornitura gratuita del latte in polvere e degli accessori necessari all'allattamento.

Le pazienti risultate sieropositive vengono sottoposte a controlli mensili fino alla 38^a settimana di gestazione e successivamente a controlli quindicinali nel corso dei quali vengono rilevati i seguenti parametri: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, peso corporeo, segni di vitalità fetale (rilievo auscultatorio del battito cardiaco fetale e presenza di movimenti attivi del feto).

Al momento del parto le pazienti sono state trattate con *nevirapina* (Viramune®) cp 200 mg, 1 cp all'inizio del travaglio di parto; lo stesso farmaco in sciroppo è stato somministrato al/la neonato/a entro 48 ore dalla nascita alla posologia di 2 mg/Kg.

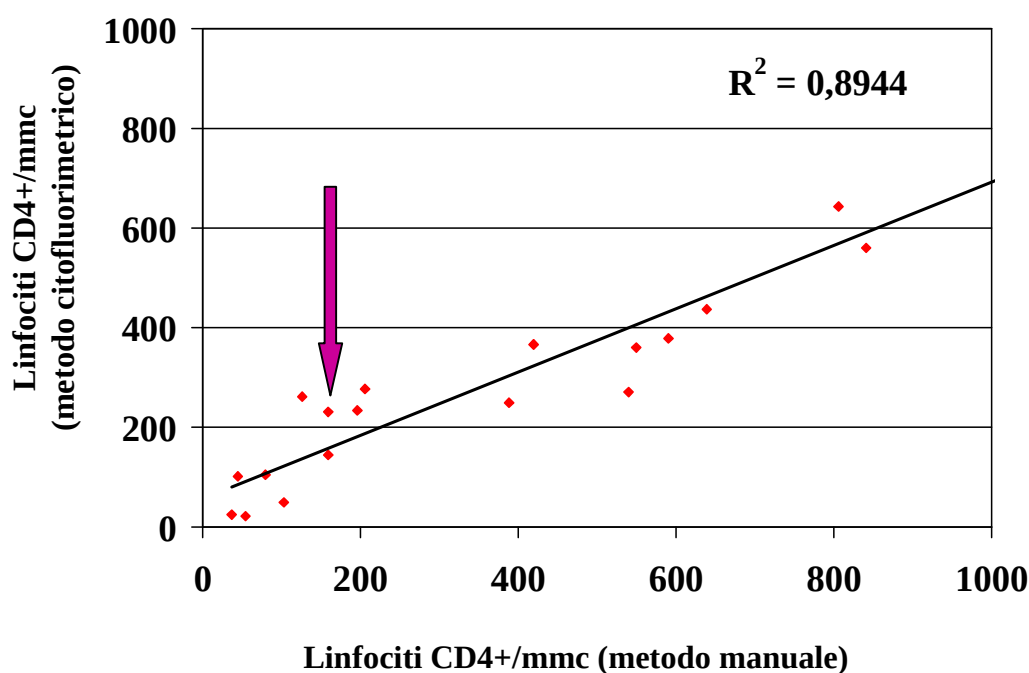
Le pazienti vengono inoltre trattate con Carbergolina per inibire la lattazione. I neonati sono stati sottoposti a controlli clinici alla nascita ed alle settimane 1, 2, 3, 4, 6, 8 e poi ogni 4 settimane. A sei mesi è prevista la ricerca dell'HIV-RNA sul plasma e la conta delle sottopopolazioni linfocitarie.

Valutazione del test manuale per la determinazione dei linfociti CD4+

Prima di utilizzare routinariamente il test manuale per la determinazione dei linfociti CD4+ nel nostro gruppo di donne in gravidanza abbiamo eseguito, nei nostri laboratori di Roma, una comparazione con il test classico di conta citofluorimetrica che utilizza anticorpi monoclonali Becton Dickinson. Sono stati analizzati in parallelo, in cieco, da due differenti operatori 20

campioni ematici in EDTA, prelevati da pazienti HIV+ in differenti stadi di malattia. È stata valutata la concordanza delle due metodiche in termini di possibile scelta terapeutica e la correlazione tra i valori numerici ottenuti con le due differenti metodiche.

Il coefficiente di correlazione (R^2) tra le due metodiche è stato pari a 0.8, dimostrando una correlazione ottimale tra i due valori ottenuti (Fig. 4). Si è notata una correlazione maggiore per i valori più bassi di linfociti CD4+, mentre una più alta divergenza nella fascia di valori intermedia, tra 250/mmc e 400/mmc. Inoltre è stata trovata una concordanza tra le scelte terapeutiche possibili, guidate dalla conta dei CD4, in termini di inizio HAART e inizio infezioni opportunistiche nel 70% dei casi testati.



Correlazione tra metodica “manuale” e citofluorimetrica per la determinazione dei linfociti T CD4

Fig. 4

Arruolamento, caratteristiche e trattamento delle madri

Dal 1 dicembre 2002 al 30 Maggio 2004 presso il Reparto di Ginecologia (PMI Prévention Maternelle-Infantile) dell'Ospedale di Distretto di Dschang e presso sette Centri di Salute della Provincia dell'Ovest del Camerun sono stati osservati 1100 parti; 841 gestanti si sono sottoposte a screening volontario per l'infezione da HIV e 61 di esse (7.25%) sono risultate sieropositive.

Delle 61 pazienti sieropositive (età media $27,38 \pm 5,3$ anni) solo 46 hanno ritirato il risultato del test e sono state quindi sottoposte a counselling post-test (5 sono state perse al follow-up successivo).

Una paziente, inoltre, arrivava in ospedale in condizioni generali gravissime in stato di shock con febbre e grave anemizzazione, in fase di travaglio; il test rapido per l'HIV risultava positivo; riceveva una emotrasfusione di sangue intero e veniva trattata con *nevirapina*. Dopo dieci ore dal ricovero veniva espulso un feto morto di 2500 gr e la stessa paziente decedeva a 48 ore dal parto per emorragia.

34 pazienti sieropositive hanno continuato i controlli durante la gravidanza e già espletato il parto presso una delle strutture sanitarie di riferimento mentre 7 porteranno a termine la gravidanza entro la fine di agosto prossima.

Le pazienti vengono sottoposte a controlli mensili fino alla 38^a settimana di gestazione e successivamente a controlli quindicinali nel corso dei quali vengono rilevati i seguenti

parametri: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, peso corporeo, segni di vitalità fetale (rilievo auscultatorio del battito cardiaco fetale e presenza di movimenti attivi del feto).

Durante la gravidanza tutte le donne effettuavano trattamento di profilassi antimalarica. Tra quelle che già hanno espletato il parto la profilassi è stata attuata in 31 casi con Amodiachina 25-30 mg/Kg, ripartiti in tre giorni, ripetuto ogni tre mesi; in 3 casi il trattamento antimalarico è stato effettuato con Clorochina 500 mg/settimana durante tutta la gestazione.

Le pazienti effettuano anche trattamento integrativo con ferro, folati ed eventualmente multivitamine durante tutto il periodo della gravidanza.

Una paziente, inoltre, a causa delle condizioni generali scadute (calo ponderale, candidosi vaginali recidivanti e resistenti al trattamento con nistatina), è stata sottoposta dalla 32^a settimana di gestazione a trattamento antiretrovirale con 3TC, AZT. La stessa paziente ha concluso alla 34^a settimana una gravidanza gemellare.

Un'altra ha presentato sierologia positiva per infezione sifilitica per la quale alla 38^a settimana di gestazione ha iniziato trattamento con Diaminocillina 2,4 MUI im/ settimana/4 settimane.

Alla 38^a settimana è stata consegnata a ciascuna donna una compressa di *nevirapina*, 200mg istruendo la paziente ad assumere il farmaco alla comparsa delle prime contrazioni.

Al momento del parto 32 pazienti sono sottoposte a trattamento con *nevirapina* all'inizio del travaglio, una ha ricevuto la *nevirapina* dopo l'espletamento del parto ed un'altra è stata sottoposta a trattamento con AZT. Una sola paziente è stata sottoposta a parto cesareo.

Dei 34 parti 35 sono stati i nati vivi, tra i quali due coppie di gemelli.

L'età media delle pazienti è di $27,4 \pm 7$ (range 18-43).

Nessuna ha presentato lesioni genitali macroscopicamente rilevabili; 3 pazienti hanno riportato nel corso del parto lesioni perineali, in un caso associate a lesioni vulvari. Sono stati effettuati tutti parti spontanei ad eccezione di un taglio cesareo, effettuato per cause ostetriche.

La settimana media di gravidanza a cui si sono registrati i parti è la 39°.

La mediana dei linfociti CD4+, calcolati con la metodica manuale era di 495 e la carica virale di HIV pari a 75.000 copie/ml.

4.6 Follow-up dei neonati

Tra i 35 nati vivi (18 maschi e 17 femmine), c'è una coppia di gemelle premature (34 settimane di gestazione) il cui peso alla nascita è stato di 1650 grammi (g.). per l'una e 1350 g. per l'altra; sono state in incubatrice per 39 giorni, epoca in cui hanno ciascuna raggiunto il peso di 2400 g. Il peso medio alla nascita dei 33 nati a termine è stato di 3042 ± 319 g. (range 2600-3550 g.) .

A tutti i neonati è stata somministrata *nevirapina* sciroppo, 2 mg/kg entro 48 ore dalla nascita (da un'ora fino a circa 24 ore dopo la nascita). Tutti i bambini sono allattati con latte artificiale in maniera esclusiva fino al IV° mese, mentre a partire dal V° mese si intraprende lo svezzamento precoce. Ai controlli post-natali sono attualmente seguite 31 madri con 32 bambini.

La valutazione degli indici auxologici ha evidenziato che la crescita degli 32 bambini si è mantenuta tra il 10° ed il 75° percentile.

Per quanto riguarda l'andamento clinico dei bambini : sono stati registrati 5 decessi (mortalità infantile: 15,6%). Di questi un bambino è deceduto a 37 giorni a causa di una polmonite non trattata (la madre non avendo mezzi economici ha portato il bambino in ospedale solo dopo

una settimana dall'inizio della malattia), mentre gli altri quattro hanno presentato segni clinici di infezione da HIV, confermati dalla positività di HIV-RNA in due casi dove è stato possibile effettuare il test PCR. Dall'analisi dei plasmi raccolti (16 su 32 bambini) è stato possibile rilevare una infezione accertata (HIV-RNA positivo) in 3 casi. Di questi, un bambino è stato prontamente messo in un protocollo di accesso ai farmaci pediatrici ed attualmente è in terapia HAART, mentre gli altri 2 sono deceduti, tutti entro i 3 mesi di vita.

Durante il follow-up, quattro bambini hanno presentato accessi malarici, sospettati clinicamente, confermati tramite la ricerca del parassita malarico nel sangue periferico; in 4 casi venivano diagnosticate infezioni polmonari, in 2 casi candidosi orale. Una neonata a 24 ore dalla nascita ha presentato un esantema maculo follicolare che coinvolgeva il volto, il tronco e gli arti ed è stato interpretato come una manifestazione sifilitica, la madre infatti, nelle ultime settimane di gravidanza aveva presentato positività ad elevato titolo della VDRL ed aveva iniziato da una settimana la terapia antibiotica (Diaminocillina 2.4 MUI i.m. /settimana per quattro settimane. La neonata è stata pertanto trattata con Benzatin-penicillina 1.2 MUI i.m.

RISULTATI		
Progetto "Dare vita alla vita"	Gestanti	Progetto "Mingha"
↓		↓
681	Sottoposte a test HIV	841
66 (9,7%)	Positive	61 (7,25%)
63	Trattate con <i>nevirapina</i>	33
25	Età media	27
38,5	Durata media delle gravidanze	39
4	Gravidanze pre-termine	1
3	Tagli cesarei	1
3	Aborti	2
410	Mediana dei linfociti CD4+	495

Tab. 12

RISULTATI

Progetto
"Dare vita alla vita"



70
Gr. 2.850
20° - 80°
11
15,7%
17,1%

Bambini

Nati vivi
Peso medio dei nati a termine
Parametri auxologici
Decessi
Mortalità
Trasmissione

Progetto
"Mingha"



35
Gr. 3.042
10° - 75°
5
15,6%
18,7%

Tab. 13

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I numerosi studi analizzati hanno, oramai, dimostrato la validità delle terapie antiretrovirali nel ridurre, fino a bloccare, la trasmissione materno-infantile dell'infezione da HIV. L'uso di una triplice terapia antiretrovirale di combinazione associata o meno al parto cesareo elettivo e all'allattamento artificiale porta a percentuali di trasmissione minime (<1%).

Nonostante ciò, resta ancora alto il tasso di trasmissione nei paesi in via di sviluppo. Si è cercato di standardizzare un intervento terapeutico il più possibile semplificato.

La ricerca di schemi di intervento semplificati e attuabili anche in realtà a risorse economiche limitate nell'ambito della prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV (MTCT) è in continua evoluzione. Infatti dall'esperienza di alcuni trials clinici effettuati nei PVS, quali ad esempio lo studio HIV-NET 012 si sono proposti degli schemi di intervento semplificati da attuare nella gravida HIV. Numerosi progetti hanno accolto tali protocolli di prevenzione, con l'obiettivo di ridurre drasticamente la MTCT nei PVS. Alcuni studi hanno proposto e adottato un intervento di tipo globale, somministrando la NVP a tutte le donne gravide, senza neanche effettuare il test HIV (Universal nevirapine upon presentation in labor to prevent MTC HIV transmission in high prevalence settings" (AIDS, 9 April 2004). In questo caso 1591 donne in travaglio (ZAMBIA) hanno ricevuto NVP. I test HIV effettuati successivamente hanno mostrato una HIV-prevalenza molto alta, del 29%. Il tasso di trasmissione dell'infezione MTC è stato calcolato essere ridotto dal 20% all'11.7%. Gli Autori concludono affermando che lo schema short course con NVP applicato a tutte le donne è una

terapia poco costosa, senza effetti collaterali, da utilizzarsi da sola o in affiancamento ad altri interventi più complessi soprattutto nelle zone ad alta prevalenza di infezione da HIV.

Un altro recente studio, effettuato in Camerun, il “Low rate of MTCT of HIV-1 after NVP intervention in a pilot public health program in Yaoundè, Cameroon” (JAIDS, November 2003) analizza lo stesso trattamento short con NVP in 241 donne che hanno effettuato successivamente un tipo di allattamento libero. I risultati mostrano un tasso di trasmissione del 10.6-13% (calcolato su HIV-RNA a 4-6 settimane e a 6 mesi), concludendo quindi che lo schema HIV-NET è altamente efficace nel ridurre il rischio di trasmissione. Purtroppo i risultati più recenti sottolineano numerose problematiche che, nell’ambito dei trials clinici, non sempre emergono e che pongono in discussione l’efficacia di protocolli di semplificazione. Inoltre i risultati sono difficilmente applicabili in zone rurali, ove la struttura sanitaria è scarsa e la morfologia della stessa malattia da HIV assume connotati particolari. Nasce quindi l’esigenza di trovare e valutare scientificamente strategie alternative.

Obiettivi di entrambi i progetti “Mingha” e “Dare vita alla vita”, tuttora operativi, sono quelli di individuare e valutare strategie di intervento in zone rurali a risorse economico-sanitarie limitate, nell’ambito della prevenzione della trasmissione verticale dell’infezione da HIV.

I progetti si avvalgono di modelli di interventi integrati che agiscono contemporaneamente a diversi livelli:

- 1) sulla popolazione locale, attraverso percorsi di sensibilizzazione e informazione;

2) sulle gestanti attraverso lo screening delle donne in gravidanza ed, in caso di sieropositività, presa in carico e follow-up della donna stessa, prima, e della coppia madre-bambino, poi;

3) sugli operatori sanitari locali con corsi di sensibilizzazione, formazione e supervisione da parte del medico itinerante, e sulle strutture sanitarie preesistenti attraverso il potenziamento con donazione di materiali sanitari e la periodica attività svolta dal medico itinerante (progetto “Minga”). Nella prima parte del progetto sono stati effettuati dei corsi di formazione presso l’ospedale di Dschang e due centres de santé sulle tematiche dell’HIV con particolare riferimento alla MTCT e al counselling pre e post-test cui hanno partecipato 58 operatori sanitari.

I due progetti, simili per modalità di intervento per quanto riguarda la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell’HIV, si differenziano per l’estensione dell’area geografica interessata e per la mole del bacino di utenza. Infatti, mentre il progetto “Dare vita alla vita” è sostanzialmente circoscritto alla zona che gravita intorno al centro socio-sanitario di Kouvé (interessando anche i villaggi limitrofi di Ahépé e Tsevié ed altri villaggi minori), il progetto “Minga” coinvolge un ospedale distrettuale e sette “centres de santé” dislocati in una vasta area del Cameroun occidentale.

Per quanto riguarda l’intervento specifico rivolto alle donne gravide, tutte le donne testate nel corso dei due progetti, hanno usufruito di counselling pre e post-test. le donne risultate positive sono state seguite durante la gravidanza e al parto è stato applicato lo schema con *nevirapina* (HIVNET012). In fase di counselling post-test, inoltre, si è proposto alla donna l’allattamento artificiale. Alle donne è stato fornito il latte in polvere unitamente a tutto il

necessario per la sua preparazione, ivi compreso un fornello a gas. Esse sono state adeguatamente istruite riguardo l'allattamento artificiale e la sterilizzazione dell'acqua.

I bambini sono stati sottoposti a visite di follow up (valutazione clinica generale e degli indici auxologici) alle settimane 0-1-2-3-4-6-8 e poi mensilmente. Per valutare il tasso di trasmissione è stata effettuata la determinazione dell'HIV-RNA plasmatico entro i primi 4 mesi e successivamente a 12 e 18 mesi il test rapido per la ricerca degli Ab anti-HIV.

Il progetto "Minga" ha testato un totale di 841 donne in gravidanza di cui sono risultate sieropositive 61 (7,25 %). Di queste ne sono state arruolate 46 (età media $27,4 \pm 7$ anni). Trentaquattro donne hanno partorito, tutte effettuando il protocollo con la NVP. La mediana dei linfociti CD4+, calcolati mediante metodica "manuale" è stata di 430 cellule/mm³, mentre la mediana di HIV-RNA era di 74.500 copie/ml. Non sono stati registrati eventi AIDS nelle gravidanze seguite. I parti sono stati espletati per via naturale ad eccezione di un cesareo effettuato per cause ostetriche. Si è registrata una gravidanza gemellare con parto pretermine.

Sono nati 36 bambini, di cui 35 nati vivi e un nato morto. Tutti i bambini sono stati allattati con latte artificiale in maniera esclusiva fino al 4° mese, quando è stato intrapreso uno svezzamento precoce. Lo stato clinico e gli indici auxologici dei bambini seguiti è risultato essere nella norma e non è stato osservato alcun caso di infezione gastro-intestinale. Il tasso di trasmissione, calcolato sui bambini sottoposti al test dell'HIV-RNA è stato del 18.7% con una mortalità complessiva del 15,6%. Sono in corso i risultati per valutare l'insorgenza di resistenze alla NVP nei casi di trasmissione e nelle madri.

Il progetto "Dare vita alla vita" ha testato invece un totale di 681 gestanti, di cui 66 sono risultate positive (9,7%). Di queste, ne sono state arruolate 63 (età media 25 anni), che hanno

partorito effettuando tutte il protocollo con la NVP. La mediana dei linfociti CD4+ è stata di 410 cellule/mm³ mentre la carica virale di HIV era di 74000 copie/ml. 3 pazienti sono state sottoposte a parto cesareo, si sono registrate 7 coppie di gemelli, di cui 4 nate pre-termine. Sono nati 70 bambini, allattati tutti con latte artificiale esclusivo fino al 3° mese di vita, quando è stato iniziato lo svezzamento precoce. Il tasso di trasmissione è stato del 15,7%.

Dai risultati preliminari si può affermare che l'uso della sola NVP in uno scenario rurale concreto determina una riduzione del tasso naturale di trasmissione verticale dell'infezione da HIV, stimato da analisi retrospettive intorno al 35-40%. Sebbene si registri tale decremento, la percentuale di trasmissione rimane alta e non soddisfacente, soprattutto considerando la struttura organizzativa integrata di cui necessita un tale tipo di intervento. Tale dato appare in contrasto con lo studio sopra riportato, condotto sempre in Camerun, ma in zona urbana, a Yaoundé, ove si riporta un tasso di trasmissione intorno al 10-13%. E' comunque da notare che il tasso di trasmissione naturale potrebbe essere differente.

Un dato molto interessante è quello riguardante l'allattamento artificiale esclusivo. Infatti dai nostri risultati tale approccio, criticato in numerosi contesti (UNICEF), appare una componente strutturale applicabile, facilmente accettata nell'ambito della comunità e non gravata da rischi per la crescita dei bambini.. L'allattamento artificiale è stato sempre associato ad un attento counselling delle madri con puntuale formazione del personale paramedico.

Continuazione e potenziamento del PROGRAMMA MINGHA (2004-2006)

I dati preliminari sono incoraggianti anche se non del tutto soddisfacenti. Questo ci ha indotto ad estendere il progetto oltre i primi 24 mesi. Si prevede di testare circa 2000 donne gravide per anno, fornendo loro gratuitamente il test rapido ampliando il territorio d'azione del progetto e coinvolgendo, quindi, un totale di tre ospedali e 11 "Centres de Santé" dislocati in una zona rurale o semi-urbana.

Attualmente si sono apportate le seguenti modifiche al protocollo di prevenzione materno-fetale secondo le ultime linee guida mondiali (60) in attesa di avere i nostri dati circa lo sviluppo di eventuali resistenze alla NVP:

Madre: tri-terapia (d4T+3TC+NVP, TRIOMUNE® o AZT+3TC + NVP, COMBIVIR®+ VIRAMUNE®) dalla 32° -34° settimana di gestazione (ove possibile). Presa in carico della terapia ARV della donna anche dopo il parto, qualora le sue condizioni immunologiche lo richiedano.

Neonato: NVP in singola dose + AZT per una settimana. Diagnosi di infezione precoce del bambino con determinazione di HIV-RNA a 1-2 mesi di vita. Presa in carico della terapia ARV dei bambini infetti.

Attualmente è in corso di attivazione un citofluorimetro presso l'Ospedale di Dschang, che permetterà di effettuare la conta dei linfociti CD4 e che potrà approfondire la valutazione della metodica manuale.

BIBLIOGRAFIA

1. **AIDS Epidemic Update December 2003.** UNAIDS, WHO. <http://www.who.int/hiv/>
2. **UNAIDS/WHO.** AIDS epidemic update: December 2002. UNAIDS, Geneva, Switzerland.
3. **UNAIDS.** Mother-to-child transmission (MTCT) of HIV. UNAIDS, 1999. Geneva Switzerland.
4. **Shapiro D.E., Sperling R.S., Coombs R.W.** Effect of zidovudine on perinatal HIV-1 transmission and maternal viral load. *Lancet*, 1999. 354:156.
5. **Garcia P.M., Kalish L.A., Pitt J., et al.** Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N. Engl. J. Med.*, 1999. 341(6):394-402.
6. **The European Collaborative Study.** Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS*, 1999. 13(11):1377-85.
7. **Shapiro D.E., Sperling R.S., Mandelbrot L. et al.** Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet. Gynecol.*, 1999. 94(6):897-908.
8. **The International Perinatal HIV Group.** The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 - a Meta- Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N. Engl. J. Med.*, 1999. 340(13):977-87.
9. **ACOG** committee opinion scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2001 Jun. 73(3):279-81.
10. **The European Mode of Delivery Collaboration.** Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet*, 1999. 353:1035-1039.

11. **The International Perinatal HIV Group.** Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS*, 2001. 15:357-368.
12. **McGowan J.P., Shah, S.S.** Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy. *J. Antimicrob. Chemoter.* 2000. 46: 657-668.
13. **Nduati, R., John, G., Mbori-Ngacha, D., Richardson, B., et al.** Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1. *JAMA*, 2000. 283:1167-1174.
14. **UNAIDS/WHO.** Breastfeeding and Replacement Feeding Practices in the Context of Mother-To-Child Transmission of HIV - An Assessment Tool for Research, 2001.
15. **UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS** Inter-Agency Task Team on Mother-to-Child Transmission of HIV New Data on the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV and their Policy Implications. Conclusions and recommendations. Geneva, 11-13 October 2000.
16. **Vyankandondera, J., Luchters, S., Hassink, E., Pakker, N. et al.**
Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (SIMBA-Study). 2nd IAS Conference on Hiv pathogenesis and treatment, Paris, abstract LB7, 2003.
17. **Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA.** Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 1996 . 272: 1167-1170.
18. **Ministero della Sanità, Commissione Nazionale AIDS:** Aggiornamento sulla terapia antiretrovirale dell'infezione da HIV – 2001.
19. **Carpenter C.C., Cooper D.A., Fischl M.A., Gatell J.M., et al.** Antiretroviral Therapy in adults, Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*, 2000 283: 381-390.
20. **Reijers, M.H.E., Weverlig, G.J., Jurriaans, S.** Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet*, 1998. 352: 185-190.

21. **Ledergerber B., Egger M., Erard V., Weber R., et al.** AIDS-related opportunistic illness occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA*, 1999 282: 2220-2226.
22. **Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, et al.** Impact on new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: Prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ*, 1997. 315: 1194-1199.
23. **Baxter, J.D., Mayers, D.L., Wentworth, J.D., Hoover, M.L.** A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*, 2000. 14: F83-F93.
24. **Lafeuillade A., Chollet L., Hittinger G., Profizi N., et al.** Residual human immunodeficiency virus type 1 RNA in lymphoid tissue of patients with sustained plasma RNA of < 200 copies/mL. *J. Infect. Dis.*, 1996 177: 235-238.
25. **Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE.** Evidence suggesting mitochondrial toxicity in HIV/HCV coinfecting patients receiving ribavirin and didanosine. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Feb 10-14, 2003, Boston, MA, Abstract 763.
26. **Chaix C, Grenier-Sennelier C, Clevenbergh P, Durant J.** Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2000. 24: 227-231.
27. **Chesney, M.A.** Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2000 Suppl 2: 171-176.
28. **Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al.** Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999. 13: 1873-1880.
29. **Kaplan J, Hanson DL, Karon J, et al.** Early initiation of combination antiretroviral therapy (ART): Does it affect clinical outcome? *13th International AIDS Conference*. Durban, South Africa. 2000. (Abstract LbPeB7051).
30. **Opravil M, Ledergerber, Furrer H, et al. and the Swiss HIV Cohort Study.** Clinical benefit of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV and CD4

counts>350/mm³. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 2001. (Abstract LB-6).*

32. **de Cock K, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E et al.** Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries - Translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; **283**:1175-1182.

33. **Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C et al.** Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *AIDS* 2002; **29**:484-494.

34. **Newell ML, Thorne C, European Collaborative Study.** Girls at increased risk of in utero-acquired HIV infection. *AIDS* in press

35. **European Collaborative Study.** HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS* 2001; **15**:761-770.

36. **Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P et al.** Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission. A randomised trial. *JAMA* 2002; **288**:189-198.

37. **Gaillard P, Fowler MG, Dabis F, Coovadia H, Van Der Horst CM, van Rompay K et al.** Use of antiretroviral drugs to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding: from animal studies to randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* in press.

38. **Dabis F, Ekpini ER.** HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. *Lancet* 2002; **359**:2097-2104.

39. **Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O et al.** 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo controlled multicentre trial. *Lancet* 1999; **353**:786-792.

40. **Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkenganson J, Maurice C, Severin ST et al.** Shortcourse oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999; **353**:781-785.

41. **Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL et al.** Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **353**:773-780.
42. **The Petra study team.** Efficacy of the three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **359**:1178-1186.
43. **Chaisilwattana P, Chokephaibulkit K, Chalermchockcharoenkit A, Vanprapar N, Sirimai K, Cheerskul S et al.** Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002; **35**:1405-1413.
44. **Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J et al.** A Multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; **187**:725-735.
45. **Guay L, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C et al.** Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; **354**:795-802.
46. **Jackson B, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M et al.** Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003; **362**:859-867.
47. **Dabis F, Ekouevi DK, Bequet L, Rouet F, Horo A, Fassinou P et al.** A short course of zidovudine + peripartum nevirapine is highly efficacious in preventing mother-to-child transmission of HIV-1: The ARNS 1201 DITRAME Plus study. 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, USA, Febr 10-14, 2003 [Abstract 854].
48. **Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary J, McIntosh K, Ngo-Giang Huong N et al.** Multicenter, randomised controlled trial, assessing the safety and efficacy of nevirapine in

addition to zidovudine for the prevention of perinatal HIV in Thailand, PHPT-2 update. *Antiviral Therapy* 2003; **8** (Suppl. 1); S199 [Abstract 62].

49. **Dabis F, Ekouevi D.K, Rouet F, Bequet L, Viho I, Horo A et al.** Effectiveness of a short course of zidovudine + lamivudine and peripartum nevirapine to prevent HIV-1 mother-to-child transmission. The ANRS DITRAME Plus trial, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Antiviral Therapy* 2003; **8** (Suppl. 1); S236-S237 [Abstract 219].

50. **Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Meda N, Greenberg AE et al.** 24- month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002; **16**:631-641.

51. **Taha ET, Kumwenda NI, Gibbons A, Broadhead RL, Fiscus S, Lema V et al.** Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother -to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *Lancet* 2003; **362**:1171-1177.

52. **Alioum A, Dabis F, Dequae L, Haverkamp G, Hudgens M, Hughes J et al.** Estimating the efficacy of interventions to prevent mother-to-child transmission of HIV in breast-feeding populations: development of a consensus methodology. *Statistics in Medicine* 2001; **20**:3539-3556.

53. **Alioum A, Cortina - Borja M, Dabis F, Dequae L, Haverkamp G, Hughes J et al.** Estimating the efficacy of interventions to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in breastfeeding populations: Comparing statistical methods. *Am J Epidemiol* 2003; **158**:596-605.

54. **Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al.** Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Eng J Med* 1994; **331**:1173-1180.

55. **Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, et al.** A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. *N Eng J Med* 2001; **343**:982-991.

56. **Mandelbrot L, Landreau A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M et al.** Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; **285**:2083-2093.

57. **Eshlemann S, Guay L, Fleming T, Mwatha A, Mracna M, Becker-Pergola G et al.** Survival of Ugandan Infants with subtype A and D HIV-1 infection (HIVNET 012). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **31**:330.
58. **Vyankandondera J, Luchters S, Hassink E, Pakker N, Mmiro F, Okong P et al.** Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (SIMBA). 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, France, July 2003 [Abstract LB7].
59. **Read JS, Newell ML, Leroy V, Dabis F.** Late postnatal transmission of HIV in breastfed children: an individual patient data meta-analysis (BHITS). 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Boston, USA, Febr 10-14, 2003 [Abstract 97].
60. **US Public Health Service Task Force.** Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. <http://www.AIDSinfo.nih.gov> 2003.
61. **European Collaborative Study and the Swiss Mother+Child HIV Cohort Study.** Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; **14**:2913-2920.
62. **European Collaborative Study.** Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **32**:380-387.
63. **Tuomala R, Shapiro DE, Mofenson L, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD et al.** Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Eng J Med* 2002; **346**:1863-1870.
64. **Sarner L, Fakoya A.** Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Inf* 2002; **78**:58-59.
65. **Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A, Lafanechere A, Longuet P, Chosidow D et al.** Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2003; **17**:272-273.
66. **Newell ML, Rogers M.** Pregnancy and HIV infection: a European consensus on management. *AIDS* 2002; **16**:S1-S18.

67. **Taha TE, Kumwenda N, Gibbons A, Hoover D, Lema V, Fiscus S et al.** Effect of HIV-1 antiretroviral prophylaxis on hepatic and hematological parameters of African infants. *AIDS* 2002; **16**:851-858.
- 67bis. **Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc Jouyaux C, Blanche S.** Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 2003; **17**: 2053-2061
68. **Toltzis P, Marz CM, Kleinman N, Levine EM, Schmidt EV.** Zidovudine-associated embryonic toxicity in mice. *J Infect Dis* 1991; **163**:1212-1218.
69. **Olivero OA, Shearer GM, Chougnat CA, Kovacs AAS, Landay AL, Baker R et al.** Incorporation of zidovudine into leukocyte DNA from HIV-1 positive adults and pregnant women and cord blood from infants exposed in utero. *AIDS* 1999; **13**:919-925.
70. **Mofenson LM, Munderi P.** Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *AIDS* 2002; **30**:200-215.
71. **Culnane M, Fowler MG, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K et al.** Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999; **13**:151-157.
72. **Hanson IC, Antonelli A, Sperling RS, Oleske JM, Cooper E, Culnane M et al.** Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; **20**:463-467.
73. **Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Stama A, Barret B, Firtion G et al.** Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; **354**:1084-1089.
74. **Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I et al.** Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1 exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; **17**:1769-1785.
75. **Poirier MC, Divi RL, Al Harthi L, Olivero OA, Nguyen V, Walker B et al.** Longterm mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **33**:175-183.

76. **Dominguez K, Bertolli J, Fowler M, Peters V, Ortiz I, Melville S et al.** Lack of definitive severe mitochondrial signs and symptoms among deceased HIV-uninfected and HIV-indeterminate children < 5 years of age, pediatric spectrum of HIV disease project (PSD), USA. *Annals NY Acad Sci* 2000; **918**:236-246.
77. **Chotpitayasunondh T, Vanprapar N, Simonds RJ, Chokephaibulkit K, Waranawat N, Mock P et al.** Safety of late in utero exposure to zidovudine in infants born to human immunodeficiency virus-infected mothers. *Bangkok. Pediatr* 2001; **107**:E5.
78. **Lindegren ML, Rhodes P, Gordon L, Fleming P.** Drug safety during pregnancy and in infants. Lack of mortality related to mitochondrial dysfunction among perinatally HIV-exposed children in pediatric HIV surveillance. *Ann N Y Acad Sci* 2000; **918**:222-235.
79. **Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo C, Amici R, Germinario E, Okong P et al.** Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS* 2003; **17**:1570-1572.
80. **Cunningham CK, Chaix M, Rekacewicz C, Britto P, Rouzioux C, Gelber RD et al.** Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. *J Infect Dis* 2002; **186**:181-188.
81. **Nolan M, Fowler MG, Mofenson L.** Antiretroviral prophylaxis of perinatal HIV-1 transmission and the potential impact of antiretroviral resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **30**:216-229.
82. **Ekpini R, Nkenganson J, Sibailly T, Maurice C, Adje C, Monga BB et al.** Changes in plasma HIV-1 RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. *AIDS* 2002; **16**:625-630.
83. **Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M et al.** Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001; **15**:1951-1957.

84. **Stringer JS, Sinkala M, Chapman V, Acosta EP, Aldrovandi GM, Mudenda V et al.** Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single-dose nevirapine. *AIDS* 2003; **17**:1659-1665.
85. **Mirochnick M, Dorenbaum A, Blanchard S, Cunningham CK, Gelber RD, Mofenson L et al.** Predose infant nevirapine concentration with the two-dose intrapartum neonatal nevirapine regimen: association with timing of maternal intrapartum nevirapine dose. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; **33**:153-156.