

Eliminare la trasmissione perinatale dell'HIV: un traguardo possibile?

Melodie O. Aricò¹, Désirée Caselli²

Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì; 2. UOC Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria consorziale Policlinico di Bari

Introduzione

Nonostante le numerose terapie che si sono rese disponibili nei decenni e l'impegno di molti organi governativi e non, la lotta all'HIV rimane un problema sempre attuale. A oggi, infatti, l'incidenza e la prevalenza dell'infezione rimangono molto alte in alcune regioni del mondo. Il report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2022 [1] descrive che sono state rilevate ancora 39 milioni di persone che vivono con l'HIV (people living with HIV, PLHIV). Vi rientrano anche 1,8 milioni di bambini con meno di 14 anni: di questi solo il 53% ha la possibilità di accedere alle terapie antiretrovirali [2].

In concomitanza con la pandemia da SARS-CoV-2 è stata segnalata dalle autorità una riduzione dell'incidenza di nuovi casi di HIV: un'analisi critica degli eventi ha fatto emergere come in realtà la riduzione delle nuove diagnosi, fino a una riduzione del 22% in Africa [3], fosse dovuta a un dirottamento delle risorse diagnostico-strutturali verso la gestione del nuovo mostro infettivo. Superato lo scoglio del SARS-CoV-2, la lotta all'HIV è ripresa da dove si era fermata [4].

Il contesto

Il contagio da HIV in età pediatrica è cambiato nei decenni: all'inizio della storia, la via più frequente di contagio per il paziente pediatrico era la trasmissione materno-fetale e materno-neonatale, oppure con l'allattamento. L'introduzione della terapia antiretrovirale già durante la gravidanza di madri infette o conviventi con pazienti HIV-positivi, la sospensione dell'allattamento in quei contesti socioeconomici in cui l'alimentazione del neonato può essere garantita altrimenti, hanno permesso di ridurre significativamente la trasmissione materno-fetale e materno-neonatale.

Altri eventi assai più rari, a rischio di trasmissione orizzontale, sono l'allattamento al seno surrogato, la premasticazione del cibo e le trasmissioni associate all'assistenza sanitaria [5-7].

Nel mondo ci sono ancora 150.000/anno nuove infezioni da HIV nei bambini di età compresa tra 0 e 14 anni; solo il 53% dei pazienti pediatrici attualmente ha accesso alla terapia antiretrovirale (ART) e il 15% delle donne in gravidanza candidabili all'ART non accede alla terapia per la prevenzione della trasmissione verticale [2]. Tutti questi valori sono lontani dall'obiettivo dell'OMS di zero nuove infezioni tra i bambini entro il 2020 [8].

Raggiungere questi obiettivi può essere ancora difficile a causa dell'impatto della pandemia di Covid-19 sull'accesso ai test HIV e all'ART, in particolare nei paesi in via di sviluppo dove si verifica il 90% della trasmissione verticale [4].

Il report

Nel 2012 il Centre for Disease Control and Prevention (CDC) ha prodotto il documento *A framework for elimination of perinatal transmission of HIV in the United States* [9], che descriveva una cornice di lavoro da applicare, con riferimento agli Stati Uniti, per raggiungere l'obiettivo di eliminazione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, dando come valore target una incidenza di meno di 1 caso su 100.000 nati vivi.

A gennaio 2023 è uscito su *Pediatrics* "Achieving Elimination of Perinatal HIV in the United States" [10], in cui vengono riportati i risultati del registro americano "National HIV Surveillance System data" in seguito all'applicazione dei provvedimenti descritti nel 2012 e il successo raggiunto: tra il 2010 e il 2019 la trasmissione materno fetale sarebbe calata da 1,9 a 0,9 per 100.000 nati vivi [Figura 1].

L'azzeramento della trasmissione materno fetale è davvero stato raggiunto?

Andando a valutare i dati emerge una non uniformità all'interno dello stesso stato; in particolare in alcune comunità, quali nativi dell'Alaska, ispanici, hawaiani, asiatici, l'incidenza è tuttora attorno all'1-2% [Figura 2]. Nonostante la disparità presente nei diversi gruppi, l'elemento importante emerso da questo progetto è la possibilità di ottenere risultati come quelli descritti, fino a 1:100.000 nuovi casi per nascite, incidendo in maniera significativa sulla trasmissione dell'infezione.

I punti cardine per contrastare la trasmissione perinatale comprendono quindi una diagnosi precoce di tutte le categorie, in particolare di donne in gravidanza, l'avvio quanto più tempestivo della terapia antiretrovirale in gravidanza sia per donne infette che per donne conviventi di persone HIV positive, la prosecuzione della terapia nel peri e post-partum mante-

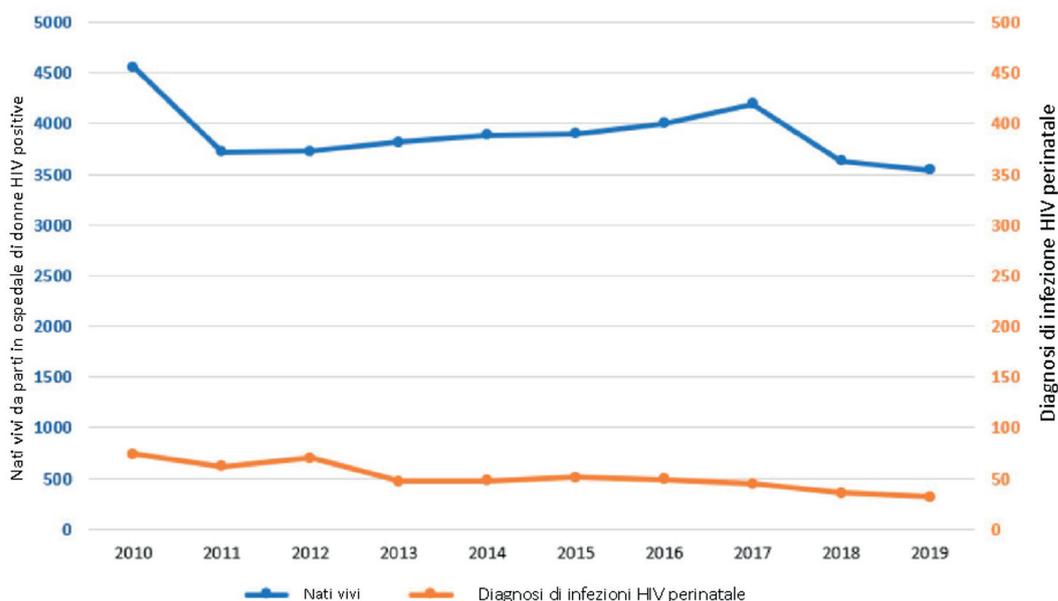
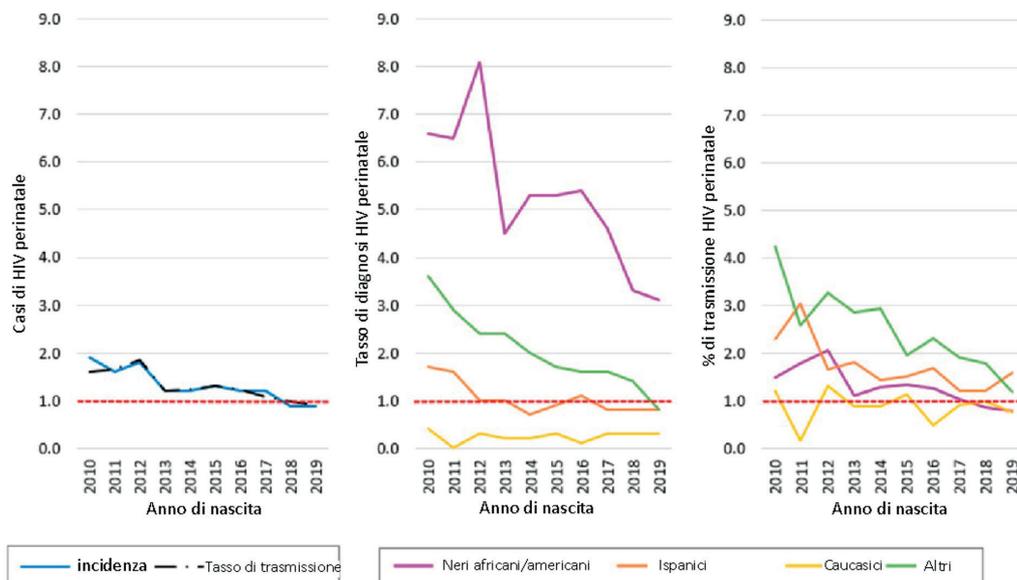


Figura 1. Nati vivi in ospedale tra donne con una diagnosi di HIV (asse di sinistra; National Inpatient Sample, Healthcare Cost and Utilization Project) e di neonati nati negli Stati Uniti con una diagnosi infezione perinatale da HIV (asse di destra; National HIV Surveillance System) per anno di nascita, 2010-2019 [modificato da 10].

Figura 2. Tasso di nuove diagnosi e di trasmissione perinatale di HIV nei nuovi nati negli Stati Uniti, per anno di nascita tra 2010 e 2019, in generale, e per razza/etnia della madre. I tassi di diagnosi si intendono per 100.000 nati vivi (National HIV Surveillance System). I tassi di trasmissione rappresentano la percentuale di diagnosi di HIV acquisito per via perinatale tra i nati vivi da donne con una diagnosi di HIV al parto (National HIV Surveillance System; National Inpatient Sample, Healthcare Cost and Utilization Project). Le persone ispaniche possono appartenere a qualsiasi razza; le altre razze includono indiani d'America/nativi dell'Alaska, asiatici, nativi hawaiani/altri isolani del Pacifico e persone multirazziali [modificato da 10].



nendo una adeguata soppressione virale, l'avvio precoce della terapia al neonato in attesa di conferma diagnostica, quando possibile il non avvio dell'allattamento materno e infine l'esecuzione precoce di test diagnostici in lattanti a rischio.

Le terapie

Dalla sua introduzione, la terapia antiretrovirale a 3 farmaci ha ridotto notevolmente morbilità e mortalità dell'infezione da HIV, trasformandola in una malattia cronica con un'aspettativa di vita simile alla popolazione generale [11,12]. Una volta ottenuto un buon controllo dell'infezione è partita la corsa alla ricerca di schemi terapeutici più semplici, sia per migliorare l'aderenza in tutte le fasce di età, che per ridurre la tossicità.

Come per molte infezioni croniche, infatti, la compliance alla terapia è fondamentale data la spiccata capacità del virus di mutare portando alla comparsa di ceppi virali resistenti. Il risultato sarà una riduzione del controllo virologico sul singolo individuo, con aumentato rischio di trasmissione ad altri e aumentato rischio per il paziente di morbilità e mortalità.

Uno dei primi passi verso la semplificazione della terapia è stata la valutazione di efficacia e non inferiorità di schemi a 2 farmaci: alcune combinazioni (es: dolutegravir-rilpivirina, lamivudina-dolutegravir, lopinavir/ritonavir-lamivudina) si sono rivelate efficaci sia nel paziente naïve, cioè mai sottoposto a terapia, sia in paziente che ha già raggiunto con altri trattamenti la soppressione virologica stabile [13,14].

Elementi farmacologici importanti per il miglioramento delle terapie sono: la disponibilità di formulazioni di farmaci antivirali ad alta efficacia, iniettabili, a lunga durata di azione. Quest'ultima caratteristica permetterebbe la somministrazione bimestrale o addirittura semestrale come il cabotegravir (inibitore delle integrasi) e la rilpivirina (Inibitore non nucleotidico della trascrittasi inversa NNRTI) [15]. Attualmente queste terapie non sono però ancora consigliate in gravidanza e allattamento.

Le difficoltà in gravidanza

L'uso dell'ART in gravidanza, con raggiungimento della soppressione della carica virale materna, è un punto cruciale nella riduzione della trasmissione dell'infezione, come descritto da UNAIDS *Global HIV & AIDS Statistics-2020 Fact Sheet* [8], dal calo del 52% delle nuove infezioni per trasmissione verticale dal 2010.

Le novità farmacologiche per il trattamento antiretrovirale in gravidanza e in età pediatrica risentono, come per molte altre categorie di farmaci, della cautela generale in merito alla sperimentazione in queste popolazioni "delicate". Il risulta-

to però è un importante ritardo, rispetto ad altre categorie, nell'introduzione di novità terapeutiche.

Da giugno 2019 è stato avviato il progetto PREGART, studio clinico multinazionale a partecipazione anche italiana, che mira a identificare il regime terapeutico ottimale e semplificato, per prevenire la trasmissione dell'HIV da madre a figlio. Questo studio è focalizzato a verificare la non inferiorità di un dosaggio minore di efavirenz associato al delutegravir, rispetto ai classici schemi di prima linea attualmente consigliati dall'OMS, in gravidanza e allattamento. Lo studio prevede l'arruolamento di quasi 1830 madri sieropositive in gravidanza e in allattamento in Etiopia e in Uganda [16].

Le difficoltà in età pediatrica

La criticità principale in età pediatrica a ora rimane però la compliance, in maniera trasversale in tutte le regioni del mondo.

Le formulazioni disponibili a oggi hanno una scarsa palatabilità rendendo difficoltosa l'assunzione da parte dei più piccoli; inoltre, per i pazienti sotto i 20 kg, non esistono associazioni precostituite rendendo gli schemi terapeutici ancor più complessi. Sono stati introdotti impianti sottocutanei per il rilascio continuativo della terapia, permettendo una semplificazione dello schema terapeutico. Questi dispositivi potrebbero migliorare la qualità di vita nei bambini infetti (children living with HIV o CLWH) portando a una migliore aderenza, a un minor numero di visite cliniche e a una "normalizzazione" della vita [17]. Per altro la facile identificazione di questi dispositivi potrebbe "stigmatizzare" i pazienti come positivi, con una importante ricaduta sociale.

Si stima che nel mondo i bambini infetti attualmente siano 1.800.000 [8]. Dovranno fare terapia per tutta la vita con le difficoltà sanitarie, psicologiche e finanziarie che questo comporta per loro e la società.

Le terapie croniche comportano, nel tempo, delle tossicità d'organo: in pazienti adulti in terapia da lungo tempo il rischio di sviluppare diabete, ipertensione, e malattie cardiovascolari è aumentato. L'entità della tossicità negli individui trattati sin dalla nascita non è però ancora nota.

Un altro effetto possibile è che, indipendentemente dalle terapie, questi bambini presentino nel corso della vita una senescenza immunologica precoce che determinerebbe già in gioventù il quadro immunologico sovrapponibile a quello di individuo di 65 anni [18].

La ricaduta globale

Come per tutte le patologie croniche, il trattamento a vita di questi pazienti ha un impatto economico importante sulla so-

cietà: le recenti linee guida terapeutiche dell'OMS [18] indicano il trattamento di tutti i bambini con HIV, indipendentemente dalla soglia CD4⁺. Questo elemento associato all'aumento dell'aspettativa di vita grazie all'efficacia della terapia antiretrovirale (ART), ha portato i bilanci sanitari nazionali a dover provvedere all'ART permanente in un numero sempre maggiore di individui [19]. Nel mondo i pazienti in terapia sono circa 1 milione: la ricaduta economica, che grava soprattutto su paesi a limitate risorse economiche (dove si concentra la maggior parte dei casi) è enorme, rendendo necessaria non solo la pianificazione per la sostenibilità di queste terapie, ma anche l'applicazione di strategie che permettano di contenere l'insorgenza di nuovi casi.

Le prospettive

Per tutti questi motivi trovare una terapia efficace contro l'HIV sarebbe importantissimo: eppure a distanza di più di 40 anni non riusciamo ancora a guarire una persona infetta o a trovare una modalità efficace di prevenzione di massa contro la trasmissione del virus.

HIV-1 ha una straordinaria diversità genetica e complessi meccanismi di evasione immunitaria. Le glicoproteine dell'involucro dell'HIV-1 sono scarsamente riconosciute dal sistema immunitario: questo rende la produzione di anticorpi neutralizzanti, tali da eliminare l'infezione, molto difficili da produrre sia in vivo che in vitro. In vivo infatti sono indotti solo raramente nel contesto dell'infezione da HIV-1.

La ricerca per la produzione di un vaccino efficace è molto vivace, seppur contrastata dall'efficienza del virus a sopravvivere.

Conclusioni

Nonostante gli sforzi di organi nazionali e sovranazionali, l'HIV rimane una infezione diffusa nel mondo anche in età pediatrica. Prevenire l'insorgenza di nuovi casi pediatrici permette di contenere non solo i nuovi casi, le complicanze HIV e non HIV correlate; di ridurre la tossicità farmaco correlata; di ridurre la spesa economica per la prosecuzione di terapia "a vita".

Un momento cardine nella prevenzione è l'interruzione della trasmissione materno-fetale e materno-neonatale: il report "Achieving Elimination of Perinatal HIV in the United States" [10] mostra un esempio, per quanto limitato, di come sia possibile ottenere una riduzione molto importante dei casi di trasmissione verticale del virus. ■

Bibliografia

1. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/jo294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf?sfvrsn=5cbb3393_7.
2. Katusiime MG, Van Zyl GU, Cotton MF, Kearney MF. HIV-1 Persistence in Children during Suppressive ART. *Viruses*. 2021 Jun 12;13(6):1134.
3. Roberts L. How COVID is derailing the fight against HIV, TB and Malaria. *Nature*. 2021 Sep;597(7876):314.
4. Jewell BL, Mudimu E, Stover J, et al. Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: Results from multiple mathematical models. *Lancet HIV*. 2020 Sep;7(9):e629-e640.
5. Myer L, Essajee S, Broyles LN, et al. Pregnant and breastfeeding women: A priority population for HIV viral load monitoring. *PLoS Med*. 2017 Aug 15;14(8):e1002375.
6. Moland KMI, De Paoli MM, Sellen DW, et al. Breastfeeding and HIV: Experiences from a decade of prevention of postnatal HIV transmission in sub-Saharan Africa. *Int Breastfeed J*. 2010 Oct 26;5:10.
7. Myburgh D, Rabie H, Slogrove A, et al. Horizontal HIV transmission to children of HIV-uninfected mothers: A case series and review of the global literature. *Int J Infect Dis*. 2020 Sep;98:315-320.
8. UNAIDS. Global HIV & AIDS Statistics-2022 Fact Sheet. UNAIDS; Geneva, Switzerland <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (ultimo accesso agosto 2023).

9. Nesheim S, Taylor A, Lampe MA, et al. A framework for elimination of perinatal transmission of HIV in the United States. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):738-44.
10. Lampe MA, Nesheim SR, Oladapo KL, et al. Achieving Elimination of Perinatal HIV in the United States. *Pediatrics*. 2023 May 1;151(5):e2022059604.
11. Gueller A, Moser A, Calmy A, et al. Swiss HIV Cohort Study, Swiss National Cohort. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS*. 2017 Jan 28;31(3):427-436.
12. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. GARDEL Study Group. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):572-80.
13. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):143-155.
14. Orkin C, Llibre JM, Gallien S, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-reducing strategies in HIV treatment: assessing the evidence. *HIV Med*. 2018 Jan;19(1):18-32.
15. Bares SH, Scarsi KK. A new paradigm for antiretroviral delivery: long-acting cabotegravir and rilpivirine for the treatment and prevention of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022 Jan 1;17(1):22-31.
16. https://www.iss.it/archivio/-/asset_publisher/U2OocK2cWrd9/content/pregart-sicurezza-ed-efficacia-di-dolutegravir-e-efv400-per-le-donne-incinte-e-che-allattano-uno-studio-clinico-randomizzato-di-non-inferiorita-C3Ao?p_r_p_resetCur=true&p_r_p_categoryId=3853070&p_r_p_categoryId=3853070&com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_U2OocK2cWrd9_assetEntryId=5105492&com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_U2OocK2cWrd9_redirect=https%3A%2F%2Fwww.iss.it%2Farchivio%3Fp_id%3Dcom_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_U2OocK2cWrd9%26p_p_lifecycle%3Do%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_r_p_resetCur%3Dtrue%26p_r_p_categoryId%3D3853070%26p_r_p_categoryId%3D3853070%26com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_U2OocK2cWrd9_assetEntryId%3D5105492%26com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_U2OocK2cWrd9_cur%3Do.
17. Scorgie F, Hawley I, Fairlie L, et al. Acceptability of Implants for HIV Treatment in Young Children: Perspectives of Health Care Providers in Johannesburg, South Africa. *AIDS Patient Care STDS*. 2022 Oct;36(10):389-395.
18. Broyles LN, Luo R, Boeras D, Vojnov L. The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review. *Lancet*. 2023 Aug 5;402(10400):464-471.
19. Fastenackels S, Sauce D, Vigouroux C, et al. HIV-mediated immune aging in young adults infected perinatally or during childhood. *AIDS*. 2019 Sep 1;33(11):1705-1710.