

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA



Facoltà di Medicina e Chirurgia

**STUDIO OSSERVAZIONALE
CASO-CONTROLLO SUGLI OUTCOME
NEONATALI IN DONNE GRAVIDE
CON INFEZIONE DA HIV:
GENOVA SAN MARTINO 2015-2018**

Tesi di Dottorato di ricerca: "Metodologie innovative applicate a malattie trasmissibili e cronico-degenerative: epidemiologia, statistica e prevenzione, management e nursing" – XXXI ciclo

Curriculum: Epidemiologia, fisiopatologia e gestione diagnostico-clinica delle malattie infettive.

Candidata: **Dott.ssa Sara Grignolo**

Relatore: **Chiar.mo Prof. Claudio Viscoli**

Co-relatori: **Dott. Antonio Di Biagio**

Anno accademico 2017-2018

**STUDIO OSSERVAZIONALE
CASO-CONTROLLO SUGLI OUTCOME
NEONATALI IN DONNE GRAVIDE
CON INFEZIONE DA HIV:
GENOVA SAN MARTINO 2015-2018**

INDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUZIONE | 4 |
| OBIETTIVI DELLO STUDIO | 6 |
| MATERIALI E METODI | 7 |
| Disegno dello studio e popolazione di studio..... | 7 |
| Metodologia della raccolta dati..... | 7 |
| Analisi statistica..... | 8 |
| RISULTATI | 10 |
| DISCUSSIONE | 13 |
| CONCLUSIONI | 19 |
| APPENDICE | 20 |
| BIBLIOGRAFIA | 27 |
| RINGRAZIAMENTI | 35 |

INTRODUZIONE

Globalmente, nel 2016 dei 36.7 milioni di persone viventi con l'infezione da virus dell'immunodeficienza umano (HIV), 15.3 milioni (44%) erano donne in età fertile, e dei 1.8 milioni di nuovi casi di infezione da HIV, circa la metà avvenivano in donne e 160.000 erano bambini <15 anni infettati per via materno-fetale [1]. La terapia antiretrovirale (ART) durante la gravidanza e l'allattamento rappresenta il principale intervento per ridurre la trasmissione materno-fetale (MTCT) di HIV e migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza delle donne e dei loro bambini. Per questo, a partire dal 2015 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha introdotto l'opzione B+ raccomandando la ART in tutte le persone con diagnosi d'infezione da HIV, incluse le donne in gravidanza e durante l'allattamento, indipendentemente dalla conta dei linfociti T CD4+ [2]. Questa raccomandazione ha consentito di ottenere un rapido incremento delle donne in ART prima del concepimento e una sostanziale riduzione delle nuove infezioni da HIV pediatriche [1, 3].

Tuttavia, a fronte di una drammatica riduzione delle MTCT dal 25-30% senza ART [4, 5] a <1% con la ART [6, 7], tra i neonati di madri con HIV non si è assistito ad una significativa riduzione delle prevalenze di prematurità (PTB) e dei neonati con basso peso alla nascita (LBW) [8, 9]. Negli Stati Uniti, ad esempio, dal 1989 al 2004 l'uso della ART in gravidanza è aumentato dal 2 al 84%, le MTCT si sono ridotte da circa il 25% a <2%, ma la prevalenza di LBW si è ridotta soltanto dal 35% al 21%, rimanendo tra le donne con HIV tre volte più frequente che nella popolazione generale [9]. Le ragioni per cui il rischio di outcome neonatali sfavorevoli rimane elevato tra i neonati di madri con HIV, esposti in utero ad HIV ma non infetti, non sono completamente noti. Alcuni studi hanno ipotizzato che l'esposizione alla ART in utero possa essere associata ad outcome neonatali sfavorevoli. In particolare, i potenziali meccanismi attraverso cui la ART giocherebbe un ruolo includono l'inversione dello shift da cellule T-helper di tipo 1 a T-helper di tipo 2, che normalmente si verifica in gravidanza, determinando una predisposizione ad un parto precoce, e un incremento della risposta infiammatoria che segue l'avvio della ART, come risultato di una sindrome da immunoricostruzione in risposta ad antigeni fetali [10].

L'associazione tra la ART e PTB è emersa per la prima volta in Europa nel 1998 [11]; studi successivi hanno indagato la potenziale associazione in relazione a specifici regimi antiretrovirali e all'epoca di inizio della ART [12]. In particolare, le ART basate sull'utilizzo di inibitori delle proteasi (PI-based) sono state associate ad un incremento del rischio di PTB, soprattutto tra le donne che iniziavano precocemente la ART in gravidanza [13-19]. Tuttavia, ad oggi la possibile associazione con i PI rimane controversa, in quanto i regimi PI-based erano inizialmente preferiti nelle donne con una malattia avanzata, pertanto ciò potrebbe rappresentare un fattore confondente [20]. Anche l'epoca di inizio della ART rispetto alla gestazione è risultata essere critica. Alcuni dati suggeriscono che la durata dell'esposizione alla ART risulta determinante, ad esempio i dati europei provenienti da European Collaborative Study (ESC) e MoCHIVA hanno evidenziato che le donne che concepiscono sotto ART hanno un rischio raddoppiato di PTB rispetto alle donne che non assumevano la ART prima del concepimento [21, 22]. I dati dello studio americano SMART hanno mostrato che le donne che iniziavano una ART PI-based nel primo trimestre avevano il massimo rischio di PTB, mentre l'esposizione successiva alla ART non si associava ad un incremento del rischio [18].

Gli studi sulla ART in gravidanza hanno, inoltre, descritto altri outcome neonatali avversi, quali alterazioni epatiche ed ematologiche nei neonati esposti in utero ad HIV [23-26].

In uno studio recentemente pubblicato su *Epidemiology and Infection*, abbiamo studiato gli outcome neonatali nella coorte di donne gravide con HIV seguite a San Martino dal 1985 al 2014 [27]. Tale studio sulla coorte genovese di donne gravide con HIV ha confermato quanto descritto in letteratura, evidenziando una drammatica riduzione delle MTCT fino all'azzeramento delle infezioni verticali a partire dal 2000, ma un significativo incremento della prevalenza di PTB [27]. In continuità con lo studio precedente, ci proponiamo di studiare gli outcome neonatali, comprendenti PTB, LBW, piccoli per età gestazionale (SGA) ed eventi avversi ematologici ed epatici, in due coorti contemporanee di neonati di madri con infezione da HIV e di madri sieronegative seguiti presso la Neonatologia dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova nel periodo 2015-2018.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

OBIETTIVI PRIMARI:

- Valutare gli outcome neonatali in una coorte di neonati di madri con infezione da HIV seguiti presso la Neonatologia dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova:
 - parto pretermine (PTB)
 - basso peso alla nascita (LBW)
 - piccoli per età gestazionale (SGA)
 - eventi avversi ematologici ed epatici
- Descrivere dal punto di vista epidemiologico, clinico ed ostetrico la coorte di donne gravide affette da infezione da HIV i cui neonati siano stati seguiti presso la Neonatologia dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

OBIETTIVI SECONDARI:

- Valutare le differenze negli outcome neonatali in neonati di madri affette da infezione da HIV e in neonati di madri immunocompetenti, seguiti presso la Neonatologia, Ospedale Policlinico San Martino, Genova.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio e popolazione di studio

Studio osservazionale retrospettivo caso-controllo basato sulla valutazione di una coorte di donne in gravidanza affette da infezione da HIV e dei relativi neonati esposti in utero ad HIV, seguiti presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2015 e il 30 giugno 2018. I casi erano rappresentati dall'intera coorte di neonati di madri con infezione da HIV seguiti presso la Clinica Ostetrico Ginecologica e la Neonatologia dell'Ospedale Policlinico San Martino, mentre i controlli sono stati selezionati dalla coorte di neonati nati da donne immunocompetenti all'Ospedale Policlinico San Martino nello stesso periodo di tempo, attraverso randomizzazione in un rapporto di 5:1 rispetto ai neonati esposti in utero ad HIV. E' stata effettuata una randomizzazione a cluster ove ogni cluster era costituito dai neonati nati da donne immunocompetenti in ciascun anno dello studio (2015, 2016, 2017, 2018). I neonati nati in ciascun anno sono stati ordinati sulla base della data di nascita nel corso dell'anno. A ciascun bambino è stato assegnato un numero in ordine crescente sulla base della precedente operazione di ordinamento. La randomizzazione è avvenuta mediante software gratuito online random.org fornito da Randomness and Integrity Services Ltd ed è stata effettuata da un operatore diverso rispetto a chi ha effettuato la raccolta dati.

Metodologia della raccolta dati

I dati riguardanti le donne e i relativi neonati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche. Per ciascuna donna sono state analizzate le seguenti variabili: caratteristiche epidemiologiche, cliniche ed ostetriche (età, etnia, abitudini di vita quali fumo e uso di sostanze stupefacenti per iniezione, eventuale co-infezione da virus dell'epatite B (HBV) o dell'epatite C (HCV), stato sierologico per *Treponema pallidum*, comorbidità, precedente gravidanza, precedenti aborti e/o interruzioni volontarie di gravidanza, precedenti figli viventi, eventuale ricorso a fecondazione assistita, presenza di prematura rottura di membrane (PROM),

modalità del parto). Per le pazienti affette da infezione da HIV sono stati raccolti anche i dati relativi alla storia dell'infezione da HIV, i dati immuno-virologici (fattore di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV, durata dell'infezione da HIV, classificazione del Center for Diseases Control (CDC) [28], conta dei linfociti T CD4+ e HIV RNA plasmatico alla diagnosi di gravidanza e al parto), l'epoca di inizio della ART e il regime antiretrovirale utilizzato. In tutti i casi in cui le pazienti risultavano in ART, la terapia è stata una terapia di combinazione ed è stata definita come basata su un inibitore di proteasi (PI-based) o su un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI-based) o su inibitore dell'integrasi (INSTI-based).

Per ciascun neonato sono state raccolte le seguenti variabili: peso e lunghezza, presenza di malformazioni, complicanze neonatali, risultati dell'esame emocromocitometrico (anemia e trombocitopenia) e degli esami di funzionalità epatica. I neonati sono stati classificati in base all'età gestazionale, al peso e al percentile (peso alla nascita/età gestazionale). Secondo questa classificazione, i neonati sono stati definiti prematuri come nati con un'età gestazionale inferiore alle 37 settimane. Il peso alla nascita è stato classificato come basso (low birth weight - LBW) se inferiore a 2500 g. Infine, in base al percentile i neonati sono stati classificati come di peso elevato per età gestazionale (LGA) se di peso superiore al 90° percentile, di peso appropriato per età gestazionale (AGA) se di peso compreso tra il 10° e il 90° percentile, e di basso peso per età gestazionale (SGA) se di peso inferiore al 10° percentile.

Per valutare gli eventi avversi della ART nei neonati sono stati considerati i seguenti outcome neonatali: PTB, LBW e SGA. Gli eventi avversi ematologici ed epatici comprendevano anemia (emoglobina <13.5 g/dl), trombocitopenia (piastrine <150.000/mm³) e alterazioni della funzionalità epatica (almeno uno dei seguenti: alanina aminotransferasi – ALT >45 U/L, aspartato aminotransferasi – AST >45 U/L, fosfatasi alcalina - ALP >250 U/L, gamma-glutamilttransferasi - γ GT>150 U/L, bilirubina totale >1,0 mg/dl).

Analisi statistica

È stata effettuata un'analisi descrittiva utilizzando indici di tendenza centrale e indici di dispersione per le variabili continue, riportando la media e la

deviazione standard o, quando opportuno, la mediana e il range interquartile, e frequenze percentuali per le variabili categoriche. Il test del Chi-Quadrato o, quando appropriato, il test esatto di Fisher ($n < 5$) sono stati utilizzati per studiare differenze di distribuzione delle variabili categoriche tra il gruppo di donne con infezione da HIV e relativi neonati e la popolazione di donne e neonati non esposti ad HIV; per le variabili continue sono stati utilizzati il test di T-student o, quando appropriato, il test di Wilcoxon. Inoltre, è stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariata in cui sono state inserite le variabili che all'analisi univariata dimostravano una differente distribuzione con $p < 0,1$.

Tutte le analisi sono state condotte mediante Epi-Info 7.0 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, Atlanta, GA, USA). La significatività statistica è stata considerata per valori di p-value inferiori a 0.05.

RISULTATI

Nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2015 e il 30 giugno 2018 all'Ospedale Policlinico San Martino sono nati 5232 neonati, di cui 14 da donne con infezione da HIV, con 2 parti gemellari (12 gravidanze totali in donne con infezione da HIV) e una prevalenza del 0.3%. Nello studio sono stati inclusi tutti i 14 neonati esposti ad HIV nati all'Ospedale Policlinico San Martino, 2 neonati nati da madri con infezione da HIV in altri ospedali liguri ma successivamente seguiti presso la Neonatologia dell'Ospedale Policlinico San Martino e 80 neonati nati nello stesso ospedale da madri HIV-siero negative, come illustrato nella figura 1.

Le caratteristiche demografiche e cliniche delle due sottopopolazioni di donne gravide, mostrate nella tabella 1, risultavano per gran parte sovrapponibili. Le donne con infezione da HIV presentavano un'età media di 31.6 anni (vs. 33.2 nelle donne immunocompetenti, $p=0.30$), erano più frequentemente di nazionalità straniera (85.7% vs. 17.5%, $p<0.001$), solo 1 donna con infezione da HIV (7.1%) aveva una positività sierologica per il virus dell'epatite C (HCV), una piccola percentuale di donne con infezione da HIV facevano uso di tabacco (21.4% vs. 11.3% di donne immunocompetenti, $p=0.37$) o di sostanze stupefacenti (7.1% vs. 0% di donne immunocompetenti, $p=0.15$), mentre nessuna riferiva abuso di alcol in gravidanza in entrambi i gruppi. In merito all'anamnesi ostetrica, le due sottopopolazioni di donne gravide non differivano per pluriparità (64.3% in donne con infezione da HIV vs. 55% in quelle immunocompetenti, $p=0.52$), precedenti aborti spontanei (14.3% in donne con infezione da HIV vs. 20% in quelle immunocompetenti, $p>0.99$), ricorso alla fecondazione assistita per sterilità (14.3% in donne con infezione da HIV vs. 6.3% in quelle immunocompetenti, $p=0.28$), PROM (0% in donne con infezione da HIV vs. 13.8% in quelle immunocompetenti, $p=0.21$), mentre le donne con infezione da HIV avevano ricorso più frequentemente all'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) (35.7% vs. 10% nelle donne immunocompetenti, $p=0.02$) e il taglio cesareo veniva effettuato più frequentemente nelle donne con infezione da HIV rispetto a quelle immunocompetenti (92.9% vs. 42.5%, $p<0.001$).

Nella sottopopolazione di donne gravide con infezione da HIV, la diagnosi d'infezione da HIV era avvenuta prima della gravidanza in 10 (72%) casi, durante la gravidanza in 2 casi (14%) e al momento del parto o dopo di esso in altri 2 (14%) casi, con una mediana di 6 anni d'infezione da HIV dalla diagnosi di gravidanza (range, 0-26). Le caratteristiche cliniche ed immuno-virologiche delle donne gravide con infezione da HIV sono riassunte nella Tabella 2. Nella maggior parte delle donne gravide (12/14, 86%), l'infezione da HIV era stata acquisita per via eterosessuale, in un solo caso (7%) derivava da un uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa e in un caso (7%) l'infezione era stata acquisita per via materno-fetale. Nessuna donna era classificata come stadio C della classificazione CDC, 8 (57%) donne erano classificate come stadio 1 e 3 (21%) donne come stadio 2. Nel gruppo di donne la cui diagnosi d'infezione da HIV era nota al momento dell'inizio della gravidanza, 9 pazienti erano già in ART prima del concepimento, mentre 1 paziente aveva iniziato la ART successivamente alla diagnosi di gravidanza. Le 2 donne la cui diagnosi d'infezione da HIV era avvenuta nel corso della gravidanza avevano entrambe iniziato la ART durante la gravidanza. Infine, le restanti 2 donne la cui diagnosi d'infezione da HIV era stata post natale non erano in ART durante la gravidanza. Complessivamente, quindi, il 65% delle donne gravide risultava in terapia antiretrovirale al concepimento e il 86% assumeva la ART durante la gravidanza. Tutte le donne in ART assumevano una terapia di combinazione (cART), in particolare 5 (42%) donne assumevano una terapia PI-based. La maggior parte delle donne presentava una conta dei linfociti T CD4+ $>350/\text{mm}^3$ sia alla baseline che al parto (rispettivamente il 91% e il 85%), con una mediana di $659/\text{mm}^3$ alla baseline e $858/\text{mm}^3$ al parto. Alla baseline 9 (82%) donne gravide avevano una viremia plasmatica non rilevabile, al parto tutte le 12 donne gravide in ART erano virologicamente sopresse.

L'analisi comparativa tra i neonati esposti ad HIV e quelli non esposti è mostrata nella tabella 3. Dei 96 neonati, 44 (45.8%) erano femmine. Le due sottopopolazioni di neonati differivano significativamente per il peso alla nascita (2735 g nei neonati esposti ad HIV vs. 3205 g nei neonati non esposti ad HIV, p-value=0.009), la lunghezza mediana era di 48 cm nei neonati esposti ad HIV e 49 cm in quelli non esposti ad HIV. Tra i neonati esposti ad HIV, 5 (31.3%) erano nati pre-termine, 5 (31.3%) presentavano un basso peso alla nascita e 3 (18.8%)

erano piccoli per età gestazionale, mentre tra i neonati non esposti ad HIV 8 (10%) erano nati pre-termine, 5 (6.3%) presentavano un basso peso alla nascita e 9 (11.3%) erano piccoli per età gestazionale. L'analisi univariata per i 3 principali outcome neonatali ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra l'esposizione neonatale ad HIV e PTB ($p = 0.04$) e il LBW ($p = 0.03$). L'analisi univariata per gli outcome neonatali risultati significativamente aumentati nella popolazione di neonati esposti ad HIV ha evidenziato che PTB era significativamente correlata alla nazionalità straniera ($p < 0.05$), alla gravidanza gemellare ($p = 0.01$), alla fecondazione assistita ($p = 0.01$) e all'infezione da HIV materna ($p = 0.04$) (Tabella 4). Tuttavia, l'analisi multivariata per questi fattori di rischio ha mostrato una correlazione significativa solo tra PTB e la fecondazione assistita (OR 6.6, IC 95% 1.3-34.1, $p = 0.02$) (Tabella 5). Il LBW risultava, invece, essere associato come fattori di rischio alla gravidanza gemellare ($p = 0.01$), alla fecondazione assistita ($p = 0.04$) e all'infezione da HIV materno ($p = 0.01$) (Tabella 6). L'analisi multivariata ha confermato solo l'associazione tra il LBW e l'infezione da HIV materna (Tabella 7).

L'incidenza di malformazioni nelle due sottopopolazioni di neonati non differiva significativamente (25% nei neonati esposti ad HIV vs. 8.8% nei neonati non esposti ad HIV, $p = 0.08$). Le malformazioni riportate erano: 3 malformazioni dell'apparato cardiovascolare (di cui 2 nei neonati esposti ad HIV e 1 tra i neonati non esposti ad HIV), 2 ipospadie e 2 malformazioni dell'apparato urinario nei neonati non esposti ad HIV, un dito soprannumerario bilaterale in un neonato esposto ad HIV, una malformazione dell'ipofisi in un neonato esposto ad HIV, 1 malformazione cutanea e un frenulo linguale corto tra i neonati non esposti ad HIV. Tra i neonati esposti ad HIV, 6 (37.5%) presentavano almeno una complicanza neonatale rispetto a 10 (12.5%) nei neonati non esposti ad HIV ($p = 0.02$). Le complicanze neonatali più frequenti erano: distress respiratorio (5 nei neonati esposti ad HIV e 5 nei non esposti ad HIV), ipoglicemia (3 nei non esposti ad HIV), sepsi (2 nei neonati esposti ad HIV), ipotiroidismo (1 nei neonati esposti ad HIV).

Riguardo agli eventi avversi, indagati solo nella sottopopolazione di neonati esposti ad HIV, 8 (53%) neonati presentavano alterazioni della funzionalità epatica, 5 (31%) anemia e 1 (6%) trombocitopenia.

DISCUSSIONE

In questo studio, abbiamo descritto la popolazione di donne gravide con infezione da HIV seguite negli ultimi 4 anni presso l'Ospedale Policlinico San Martino, centro ospedaliero di riferimento per l'infezione da HIV in Liguria, ed abbiamo analizzato gli outcome neonatali nei neonati esposti ad HIV non infetti comparandoli con quelli di un gruppo di donne gravide immunocompetenti e neonati non esposti ad HIV, selezionato mediante randomizzazione con un rapporto di 5:1 dalla popolazione di puerpere e neonati dell'Ospedale San Martino. Complessivamente, nel periodo dello studio 12 donne con infezione da HIV hanno partorito presso l'Ospedale San Martino, con una bassa prevalenza attestata allo 0.3%, e sono stati seguiti 16 neonati esposti ad HIV. Le caratteristiche demografiche e cliniche delle donne con infezione da HIV sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle della popolazione generale di donne immunocompetenti. In particolare, l'età media risulta essere di 31.6 anni, si tratta per lo più di donne monoinfette (92.9%), non fumatrici nel 78.6%, non tossicodipendenti nel 92.9% e non alcoliste nella totalità dei casi. Rispetto alla popolazione generale di donne gravide si rileva una maggior quota di donne straniere, che nel nostro studio rappresentano il 85.7% delle donne. L'epidemiologia della nostra coorte di donne gravide con infezione da HIV è concorde con i dati di sorveglianza ed i risultati di precedenti studi [27, 29-30]. Nello studio recentemente pubblicato da Aho *et al.*, che ha analizzato tutte le gravidanze avvenute in donne con HIV in Finlandia dal 1983 al 2013, si riportano dati epidemiologici simili ai nostri: complessivamente il 65% delle donne in gravidanza risultavano straniere, con un incremento significativo delle donne gravide immigrate da 18.2% prima del 1999 a 75.3% nel triennio 2011-2013, e solo il 10.8% delle gravide presentava una sierologia per HCV positiva [30]. Inoltre, si conferma il trend epidemiologico riportato nel nostro studio precedente, che ha analizzato retrospettivamente tutte le gravidanze in donne con infezione da HIV avvenute all'Ospedale San Martino dal 1985 al 2014 [27]. Rispetto all'ultima decade 2005-2014 si segnala un ulteriore incremento della quota di donne straniere dal 38.6% al 86.7%, mentre la quota di donne co-infette HCV risulta

sostanzialmente stabile con un trend in riduzione da 40.8% nel decennio 1995-2004 al 10% nel 2005-2014 [27] e 7.1% nel nostro studio.

Per quanto concerne la storia d'infezione da HIV e le caratteristiche immuno-virologiche, nel nostro studio la principale modalità di acquisizione dell'infezione HIV risultava quella eterosessuale (86%), la maggior parte delle donne presentavano un buon profilo immuno-virologico all'inizio della gravidanza con una conta dei linfociti T CD4+ >350/mm³ nel 72%, una viremia plasmatica non rilevabile al momento del parto nel 86% dei casi e nessuna di esse aveva presentato una patologia AIDS definente né nel corso della gravidanza né nel periodo antecedente. Seppur la maggior parte delle donne (72%) conoscesse già il proprio stato d'infezione HIV prima della gravidanza, rimaneva una quota non trascurabile di donne che riceveva la diagnosi d'infezione da HIV nel corso degli accertamenti effettuati durante la gravidanza (14%) o addirittura al momento del parto o successivamente ad esso (14%). Conseguentemente, una piccola quota di donne (21%) iniziava la ART solo dopo il concepimento a gravidanza già avviata, mentre il 14% non assumeva alcuna ART nel corso della gravidanza. Nella totalità delle donne del nostro studio la ART effettuata era una terapia di combinazione, come raccomandato dalle linee guida nazionali ed internazionali [31-33]. Nel 42% delle donne si trattava di una terapia basata su PI. Anche la caratterizzazione immuno-virologica della nostra coorte di donne con HIV risulta concorde con i dati riportati dalla letteratura [1, 27, 29-30, 34]. Attualmente, nella stragrande maggioranza dei casi, l'infezione da HIV viene acquisita per via eterosessuale, indipendentemente dal paese di origine materno [1, 27, 29-30]. Nel nostro studio precedente abbiamo dimostrato come nel corso dell'ultimo trentennio si è assistito alla significativa riduzione della percentuale di donne con una conta dei linfociti T CD4+ < 200/mm³ al parto (da 20% nel primo decennio a 1.6% nell'ultimo decennio) e con una viremia plasmatica HIV-RNA >50 cp/ml (da 80.8% nel 1995-2004 a 17.2% nel 2005-2014) [27]. Anche nello studio finlandese, Aho *et al.* hanno riportato che solo il 10.8% delle donne presentavano alla diagnosi una conta dei linfociti T CD4+ < 200/mm³, rilevando che erano soprattutto le donne immigrate a presentare una diagnosi tardiva (dopo la XX settimana di gestazione) e con una conta dei linfociti T CD4+ < 200/mm³ [30]. Riguardo al timing della diagnosi di HIV, studi precedenti effettuati in diversi paesi europei riportano una più alta percentuale di donne con una diagnosi di HIV

a gravidanza avviata, risultata per esempio del 18% in Danimarca, del 24% in Germania, del 28% nel Regno Unito, del 34% in Finlandia [30, 35-37]. Nel nostro studio la percentuale di donne con diagnosi di HIV nel corso della gravidanza risulta solo del 14% stabile rispetto al decennio 2005-2014 [27], e si rileva la persistenza di una piccola ma non trascurabile percentuale di donne (14%) con diagnosi di HIV avvenuta al termine della gravidanza (nel momento del parto o successivamente ad esso), che pertanto non ha potuto beneficiare della ART. La mancata riduzione delle diagnosi di HIV tardive sottolinea l'estrema importanza dello screening HIV da effettuare sistematicamente nella popolazione femminile giovane in età fertile come test pre-concezionale. Per contro, le nostre donne con infezione da HIV già nota o diagnosticata nel corso della gravidanza presentavano un buon compenso immuno-virologico e tutte assumevano una cART.

Per quanto concerne la storia ostetrica, nel nostro studio le donne con infezione da HIV presentavano un ricorso più frequente all'IVG e venivano sottoposte più frequentemente al taglio cesareo rispetto alla popolazione di donne sieronegative (rispettivamente 35.7% e 92.9% in HIV vs. 10% e 42.5% nelle donne immunocompetenti). Nonostante non sia noto se al momento dell'IVG le donne fossero già infette con HIV, l'IVG potrebbe rappresentare un'importante occasione per l'effettuazione del test HIV. L'incidenza del taglio cesareo nelle donne con HIV si è mantenuta elevata rispetto a quella rilevata negli anni 2005-2014 nel nostro studio precedente (92.9%) [27]. Considerato che l'Italia è uno dei paesi in Europa con il più alto tasso di tagli cesarei nelle donne sieronegative [38], l'elevato tasso di tagli cesarei nella nostra coorte di donne con HIV non sorprende. Tuttavia, le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano il parto vaginale nelle donne in cART virologicamente sopresse [31-33, 39], in quanto è ormai ampiamente dimostrato che il rischio di una trasmissione verticale di HIV in questo gruppo selezionato di donne risulta molto basso. Nel nostro studio, delle 12 donne con HIV in cART e virologicamente sopresse, una sola ha partorito per via vaginale e 3 sono state sottoposte ad un taglio cesareo urgente per un'indicazione ostetrica, pertanto il taglio cesareo è risultato inappropriato in 9/12 (75%) donne. Il persistere del mancato adeguamento alle linee guida sottolinea la necessità di porre maggiore attenzione nella gestione ostetrico-ginecologica al fine di evitare tagli cesarei inappropriati nelle donne gravide con HIV in cART virologicamente sopresse.

Tra i 16 neonati esposti non infetti ad HIV analizzati nel nostro studio e comparati con 80 neonati non esposti ad HIV seguiti presso la Neonatologia dell'ospedale San Martino, si sono rilevati tassi elevati di outcome neonatali sfavorevoli. In particolare, si è osservato un tasso di PTB del 31.3% (vs. 10% nei neonati non esposti ad HIV), di LBW del 31.3% (vs. 6.3% nei neonati non esposti ad HIV), di SGA del 18.8% (vs. 11.3% nei neonati non esposti ad HIV). Le complicanze neonatali sono risultate significativamente più frequenti nei neonati esposti ad HIV (37.5% vs. 12.5% nei neonati non esposti ad HIV). In linea con i dati della letteratura, l'incidenza di PTB nei neonati esposti ad HIV è più elevata che nella popolazione generale, che in Europa risulta del 6%. [40]. Rispetto al nostro studio precedente, si è registrato un incremento dei nati prematuri, che risultano quasi raddoppiati rispetto alla decade 2005-2014 in cui risultavano il 17% dei neonati esposti ad HIV, mentre il tasso di SGA è risultato sovrapponibile (15.7% nella decade 2005-2014 vs. 18.8% nel nostro studio) [27]. Inoltre, i tassi di PTB e LBW sono risultati più elevati che in altri studi precedenti [34, 41-44]. In uno studio brasiliano che ha analizzato 787 neonati esposti ad HIV dal 2000 al 2015, Delicio *et al.* hanno osservato un tasso di PTB del 22% e di LBW del 22.5% [34]. In un altro studio brasiliano su 74 neonati esposti ad HIV tra il 2000 e il 2012, è stato riportato un tasso di PTB del 17.5% e di LBW del 20.2% [41]. Al contrario, altri studi hanno osservato incidenze di PTB e LBW superiori ai nostri. In uno studio che ha analizzato 253 donne che hanno concepito sotto ART arruolate in un trial clinico, Stringer *et al.* hanno osservato un tasso di PTB del 53% [45]. I neonati esposti ad HIV non infetti rimangono, quindi, una popolazione "speciale" a maggior rischio di PTB e LBW. A riguardo gli studi precedenti pubblicati in letteratura hanno correlato il rischio di PTB e LBW con diversi fattori, quali la severa immunodepressione materna (conta dei linfociti T CD4+ <200 mm³), una viremia rilevabile, la precoce esposizione alla ART, diversi regimi di ART in particolare basati su PI, età materna avanzata, razza nera, fumo, abuso di sostanze stupefacenti, ipertensione [10, 13-16, 21, 23, 41, 46-55]. Studi recenti sembrano, invece, escludere un'associazione con specifici regimi ART [15, 34, 45, 56-60]. In altri studi il taglio cesareo è stato associato ad una più alta incidenza di LBW, in quanto la restrizione di crescita fetale richiede frequentemente il ricorso al cesareo [34]. Nel nostro studio, non è stato possibile analizzare l'eventuale correlazione

tra PTB e LBW con i diversi fattori immuno-virologici, il tempo di esposizione alla ART e i diversi regimi di ART per l'esiguità della sottopopolazione di neonati esposti ad HIV. Tuttavia, si può escludere una correlazione con una severa immunodepressione materna alla luce del fatto che le nostre donne con HIV presentavano nella maggior parte dei casi un buon compenso immuno-virologico. All'analisi univariata è emersa una correlazione tra prematurità e la nazionalità straniera, una gravidanza gemellare, la fecondazione assistita, il taglio cesareo e l'esposizione ad HIV materno, ma all'analisi multivariata è stata confermata solo l'associazione con la fecondazione assistita; mentre per quanto riguarda il LBW all'analisi univariata è emersa una correlazione con la gravidanza gemellare, la fecondazione assistita e l'esposizione ad HIV, ma all'analisi multivariata l'unico fattore correlato con LBW è risultato l'esposizione in utero ad HIV. Pertanto, si può ipotizzare un ruolo diretto dell'infezione HIV nell'aumento del rischio di LBW, ma non di PTB.

Riguardo agli eventi avversi epatici ed ematologici nella popolazione di neonati esposti ad HIV, la maggior parte degli studi, incluso il nostro, riporta un'alta incidenza di anemia e alterazioni degli enzimi epatici alla nascita correlabili con la complessità dei regimi ART materni [34, 61-63]. Nella nostra coorte, il 53% dei neonati esposti ad HIV presentava alterazioni della funzionalità epatica, il 31% anemia e il 6% trombocitopenia.

Il nostro studio presenta alcuni limiti. In primo luogo, l'esigua numerosità della popolazione di neonati esposti ad HIV non ha permesso un'analisi univariata e multivariata per gli outcome neonatali in questo sottogruppo di neonati e conseguentemente non è stato possibile valutare l'eventuale ruolo dei fattori immuno-virologici, delle diverse classi di farmaci antiretrovirali e della durata dell'esposizione alla ART sul rischio di PTB e LBW.

Un altro limite è rappresentato dall'assenza degli esami di laboratorio nella sottopopolazione di neonati non esposti ad HIV, impedendo un'analisi comparativa degli eventi avversi ematologici ed epatici con quelli dei neonati esposti ad HIV.

Inoltre, non è stato eseguito il prelievo per la lattacidemia e pertanto non è stato possibile valutare la tossicità mitocondriale, anche se clinicamente non erano stati evidenziati segni che ponessero il sospetto di tale evento. D'altro canto, gli studi

riguardanti gli outcome neonatali nei neonati esposti ad HIV non infetti nella letteratura sono estremamente limitati e il nostro rappresenta uno dei pochi studi italiani che hanno indagato tali outcome nell'era delle moderne terapie antiretrovirali.

CONCLUSIONI

In conclusione, abbiamo osservato che negli ultimi anni la popolazione di donne gravide con infezione da HIV non si discosta significativamente dalla popolazione generale per caratteristiche demografiche e cliniche, se non per una maggiore rappresentatività di donne straniere. Nonostante la maggioranza delle donne conosca il proprio stato d'infezione HIV prima della gravidanza e abbia un buon compenso immuno-virologico grazie alla cART, rimane una piccola percentuale di donne con una diagnosi tardiva d'infezione da HIV. Da ciò deriva il suggerimento per i clinici di mantenere un elevato livello di attenzione nella popolazione femminile giovane in età fertile effettuando sistematicamente lo screening HIV come test pre-concezionale. In tal senso la gravidanza o un'IVG rappresentano un'importante opportunità per tutte le donne per conoscere la propria infezione HIV. Per contro, l'assenza di casi di trasmissione materno-fetale di HIV dimostra come la completa eliminazione della trasmissione materno-fetale di HIV è possibile e richiede, oltre allo screening HIV universale in gravidanza in epoca precoce, l'avvio precoce e sistematico della ART.

Inoltre, il nostro studio ha mostrato che l'infezione da HIV continua ad avere un impatto sfavorevole sugli outcome neonatali, nonostante gli indiscutibili benefici apportati dall'effettuazione sistematica della ART in gravidanza. In particolare, abbiamo osservato che nei neonati esposti ad HIV la PTB e il LBW sono più frequenti e ciò condiziona una maggior incidenza di complicanze neonatali. Pertanto, i neonati di madri con infezione da HIV rimangono una popolazione più vulnerabile rispetto ai neonati non esposti in utero ad HIV.

I cambiamenti nelle linee guida sulla ART con l'utilizzo di nuove classi di farmaci antiretrovirali, quali gli INSTI, in prima linea nell'adulto e nella donna gravida, richiederanno ulteriori valutazioni circa i benefici sulla prevenzione della MTCT e parallelamente circa gli effetti sugli outcome materni e neonatali.

APPENDICE

Figura 1. Rappresentazione schematica delle donne gravide con infezione da HIV e neonati esposti tra il 1 gennaio 2015 e il 30 giugno 2018.

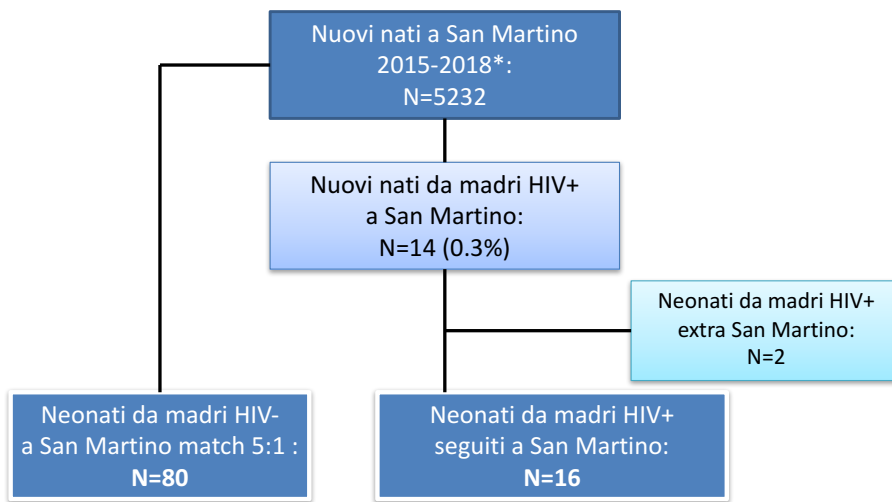


Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche delle donne arruolate nello studio (n = 94)

| Caratteristiche | Donne gravide con HIV (N=14) n (%) | Donne gravide non infette (N=80) n (%) | p-value |
|--------------------------|---|---|------------------|
| Età media (DS) | 31.6 (6.8) | 33.2 (5.2) | 0.30 |
| Nazionalità | | | <0.001 |
| Italiana | 2 (14.3) | 66 (82.5) | |
| Straniera | 12 (85.7) | 14 (17.5) | |
| Comorbidità | 3 (21.4) | 21 (26.6) | 0.68 |
| Coinfezione HBV/HCV | 1 (7.1) | 0 (0) | 0.15 |
| Sifilide | 0 (0) | 0 (0) | NA |
| Fumatrici | 3 (21.4) | 9 (11.3) | 0.37 |
| Consumo di alcool | 0 (0) | 0 (0) | NA |
| Uso di droghe e.v. | 1 (7.1) | 0 (0) | 0.15 |
| Precedenti gravidanze | 9 (64.3) | 44 (55) | 0.52 |
| Precedenti figli viventi | 7 (50) | 33 (41.3) | 0.54 |
| Precedenti aborti | 2 (14.3) | 16 (20) | >0.99 |
| Precedenti IVG | 5 (35.7) | 8 (10) | 0.02 |
| Fecondazione assistita | 2 (14.3) | 5 (6.3) | 0.28 |
| PROM | 0 (0) | 11 (13.8) | 0.21 |
| Modalità del parto | | | <0.001 |
| Vaginale | 1 (7.1) | 46 (57.5) | |
| Cesareo | 13 (92.9) | 34 (42.5) | |

NA: non applicabile; IVG: interruzione volontaria di gravidanza; PROM: prematura rottura di membrane.

Tabella 2. Caratteristiche cliniche ed immuno-virologiche delle donne con infezione da HIV (n =14)

| Caratteristiche | n (%) o mediana (range) |
|---|--------------------------------|
| Fattore di rischio per l'infezione da HIV | |
| Rapporto eterosessuale | 12 (86) |
| Uso di droghe e.v. | 1 (7) |
| Materno-fetale | 1 (7) |
| Anni di infezione da HIV, mediana | 6 (0 – 26) |
| Stadio CDC* | |
| Stadio A | 12 (92) |
| Stadio B | 1 (8) |
| Stadio C | 0 (0) |
| Conta mediana linfociti T CD4+ (cell/mm ³), range | |
| Alla baseline | 659 (347-1735) |
| Al parto | 858 (248-1176) |
| Conta linfociti T CD4+ (cell/mm ³) alla baseline* | |
| ≤ 350 | 1 (9) |
| > 350 | 10 (91) |
| Viremia HIV (cp/ml) alla baseline* | |
| Undetectable (≤50) | 9 (82) |
| Detectable (>50) | 2 (18) |
| Conta linfociti T CD4+ (cell/mm ³) al parto* | |
| ≤ 350 | 2 (15) |
| > 350 | 11 (85) |
| Viremia HIV (cp/ml) al parto | |
| Undetectable (≤50) | 12 (92) |
| Detectable (>50) | 1 (8) |
| In ART al concepimento | 9 (65) |
| In ART durante la gravidanza | 12 (86) |
| Regime ART durante la gravidanza | |
| PI-based | 5 (42) |
| NNRTI-based | 6 (50) |

(continua nella pagina seguente)

*Le percentuali escludono i valori non noti. ART: terapia antiretrovirale; PI: inibitore della proteasi; NNRTI: inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa; INSTI: inibitore dell'integrasi.

Tabella 3. Analisi comparativa tra i neonati di madri con HIV e i neonati di madri immunocompetenti. (n = 96).

| Parametri | Neonati di madri con HIV (N=16) n (%) | Neonati di madri non infette (N=80) n (%) | p-value |
|--|--|--|----------------|
| Sesso maschile | 9 (56.3) | 43 (53.8) | >0.99 |
| Peso neonato (g), mediana (IQR) | 2735 (2190-3385) | 3205 (2972.5-3605) | 0.009 |
| Lunghezza neonato (cm), mediana (IQR) | 48 (42-50) | 49 (48-50) | 0.07 |
| Prematuri ^a | 5 (31.3) | 8 (10) | 0.04 |
| Peso alla nascita: | | | 0.03 |
| Normale (\geq 2500 g) | 11 (68.7) | 75 (93.7) | |
| LBW (<2500 g) | 5 (31.3) | 5 (6.3) | |
| Parametri antropometrici ^b | | | 0.41 |
| AGA (o LGA) | 13 (81.2) | 71 (88.7) | |
| SGA | 3 (18.8) | 9 (11.3) | |
| Malformazioni | 4 (25) | 7 (8.8) | 0.08 |
| Complicanze neonatali | 6 (37.5) | 10 (12.5) | 0.02 |

^aNeonati prematuri: nati con un'età gestazionale < 37 settimane; LBW: (low birth weight); ^bin base al percentile i neonati sono stati classificati come di peso elevato per età gestazionale (LGA) se di peso superiore al 90° percentile, di peso appropriato per età gestazionale (AGA) se di peso compreso tra il 10° e il 90° percentile, e di basso peso per età gestazionale (SGA) se di peso inferiore al 10° percentile.

Tabella 4. Analisi univariata per PTB.

| Variabili | PTB (N=13) | Nati a termine (N=83) | p-value |
|------------------------|------------|-----------------------|------------------|
| | n (%) | n (%) | |
| Età media (DS) | 35 (6.6) | 32.8 (5.6) | 0.18 |
| Nazionalità straniera | 7 (53.9) | 21 (25.3) | < 0.05 |
| Comorbidità | 3 (23.1) | 21 (25.6) | > 0.99 |
| Diabete mellito | 0 (0) | 8 (9.6) | 0.59 |
| Ipertensione arteriosa | 1 (7.7) | 3 (3.6) | 0.45 |
| Coinfezione HBV/HCV | 0 (0) | 1 (1.2) | > 0.99 |
| Fumo | 0 (0) | 12 (14.5) | 0.36 |
| Uso di droghe e.v. | 0 (0) | 1 (1.2) | > 0.99 |
| Precedenti gravidanze | 7 (53.9) | 46 (55.4) | > 0.99 |
| Gravidanze gemellari | 2 (15.4) | 0 (0) | 0.01 |
| PMA | 4 (30.8) | 4 (4.8) | 0.01 |
| Modalità parto | | | |
| Vaginale | 3 (23.1) | 44 (53) | 0.07 |
| Cesareo | 10 (76.9) | 39 (46.7) | |
| Infezione HIV materna | 5 (38.4) | 11 (13.3) | 0.04 |

PTB: Prematurità (età gestazionale <37 settimane); PMA: fecondazione medicalmente assistita.

Tabella 5. Analisi multivariata per PTB.

| Variabili | Odds ratio | IC95% | p-value |
|-----------------------|------------|------------|-------------|
| Nazionalità straniera | 1.6 | 0.3 – 8.2 | 0.54 |
| PMA | 6.6 | 1.3 – 34.1 | 0.02 |
| Infezione HIV materna | 2.4 | 0.4 – 13.5 | 0.31 |

Tra i fattori di rischio non sono state inserite la gravidanza gemellare per scarsa numerosità della variabile e la modalità del parto in quanto la maggiore frequenza di tagli cesarei potrebbe essere la conseguenza di PTB.

PTB: Prematurità; PMA: fecondazione medicalmente assistita.

Tabella 6. Analisi univariata per LBW.

| Variabili | LBW ^a (N=10) | Peso normale ^b (N=86) | p-value |
|------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------|
| | n (%) | n (%) | |
| Età media (DS) | 33.8 (7.8) | 33 (5.2) | 0.67 |
| Nazionalità straniera | 5 (50) | 23 (26.7) | 0.15 |
| Comorbidità | 1 (10) | 23 (27.1) | 0.44 |
| Diabete mellito | 0 (0) | 8 (9.3) | 0.59 |
| Ipertensione arteriosa | 0 (4) | 4 (4.7) | > 0.99 |
| Coinfezione HBV/HCV | 0 (0) | 1 (1.2) | > 0.99 |
| Fumo | 1 (10) | 11 (12.8) | > 0.99 |
| Uso di droghe e.v. | 0 (0) | 1 (1.2) | > 0.99 |
| Precedenti gravidanze | 4 (40) | 49 (57) | 0.31 |
| Gravidanze gemellari | 2 (20) | 0 (0) | 0.01 |
| PMA | 3 (30) | 5 (5.8) | 0.04 |
| Modalità parto | | | 0.74 |
| Vaginale | 4 (40) | 43 (50) | |
| Cesareo | 6 (60) | 43 (50) | |
| Infezione HIV materna | 5 (50) | 11 (12.8) | 0.01 |

^aLBW: basso peso alla nascita (Low Birth Weight) definito come inferiore a 2500 g; ^bPeso normale alla nascita definito come superiore a 2500 g; PMA: fecondazione medicalmente assistita.

Tabella 7. Analisi multivariata per LBW.

| Variabili | Odds ratio | IC95% | p-value |
|-----------------------|------------|------------|-------------|
| PMA | 5.3 | 0.9 – 30.7 | 0.06 |
| Infezione HIV materna | 5.8 | 1.3 – 24.7 | 0.02 |

Tra i fattori di rischio non è stata inserita la gravidanza gemellare per la scarsa numerosità della variabile.

PMA: fecondazione medicalmente assistita.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Global AIDS update. Ending AIDS towards the 90–90-90 targets. Geneva: UNAIDS; 2017.
2. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2016. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>.
3. Evans C, Jones CE, Prendergast AJ. HIV-exposed, uninfected infants: New global challenges in the era of paediatric HIV elimination. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016; 16(6):e92-e107.
4. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *et al*. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1173-80.
5. Duong T, Ades AE, Gibb DM, *et al*. Vertical transmission rates for HIV in the British Isles: estimates based on surveillance data. *BMJ* 1999; 319(7219):1227-9.
6. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, *et al*. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008; 22(8):973-81.
7. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, *et al*. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med* 2010; 362(24):2282-94.
8. Neri D, Somarriba GA, Schaefer NN, *et al*. Growth and body composition of uninfected children exposed to human immunodeficiency virus: Comparison with a contemporary cohort and United States National Standards. *J Pediatr*. 2013; 163(1):249-254.e2.
9. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, *et al*. Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who

were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric spectrum of HIV disease, 1989-2004. *Pediatrics*. 2007; 119(4):e900-e906.

10. Short CE, Taylor GP. Antiretroviral therapy and preterm birth in HIV-infected women. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12: 293–306.

11. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, *et al*. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998; 12(18): F241-7.

12. Bailey H, Zash R, Rasi V, *et al*. HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV*. 2018; 5(8):e457-e467.

13. Cotter A, Garcia A, Duthely MÂ, *et al*. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis*. 2006; 193(9):1195-1201.

14. Powis KM, Kitch D, Ogwu A, *et al*. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis*. 2011; 204(4):506-514.

15. Kourtis A P, Schmid C H, Jamieson D J, *et al*. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: A meta-analysis (provisional abstract). *AIDS*. 2007; 21(5):6.

16. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, *et al*. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1348–60.

17. Kakkar F, Boucoiran I, Lamarre V, *et al*. Risk factors for pre-term birth in a Canadian cohort of HIV-positive women: role of ritonavir boosting? *J Int AIDS Soc* 2015; 18: 19933.

18. Watts DH, Williams PL, Kacanek D, *et al.* Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis* 2013; 207: 612–21.
19. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, *et al.* Comparative safety of antiretroviral treatment regimens in pregnancy. *JAMA Pediatrics* 2017; 171: e172222.
20. Chougrani I, Luton D, Matheron S, *et al.* Safety of protease inhibitors in HIV-infected pregnant women. *HIV AIDS (Auckl)*. 2013; 5:253-262.
21. European Collaborative Study; Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*. 2000 Dec 22;14(18):2913-20.
22. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004; 18(17):2337-9.
23. Senise JF, Castelo A, Martínez M. Current treatment strategies, complications and considerations for the use of HIV antiretroviral therapy during pregnancy. *AIDS Rev*. 2011; 13(Suppl 4):198–213.
24. Kourtis AP, Wiener J, Kayira D, *et al.* Health outcomes of HIV-exposed uninfected African infants. *AIDS*. 2013; 27(Suppl 5):749–59.
25. Newell ML, Bunders MJ. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8(Suppl 5):504–10.
26. Williams PL, Hazra R, Van Dyke RB, *et al.* Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Antiretroviral exposure during pregnancy and adverse outcomes in HIV-exposed uninfected infants and children using a trigger-based design. *AIDS*. 2016; 30(Suppl 1):133–44.
27. Grignolo S, Agnello R, Gerbaldo D, *et al.* Pregnancy and neonatal outcomes among a cohort of HIV-infected women in a large Italian teaching hospital: a 30-year retrospective study. *Epidemiol Infect*. 2017; 145(8):1658-1669.

28. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19.
29. Istituto Superiore di Sanità. Dati HIV AIDS - Notiziario Istituto Superiore di Sanità (ISS). Volume 31 - Numero 9 Supplemento 1 - 2018. (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_3557_listaFile_itemName_0_file.pdf). Accesso eseguito il 17 gennaio 2019.
30. Aho I, Kivelä P, Kajomaa M, *et al.* with the FINHIVPREG Study Team. Comprehensive nationwide analysis of mother-to-child HIV transmission in Finland from 1983 to 2013. *Epidemiol Infect.* 2018; 146(10):1301-1307.
31. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) in collaborazione con il Ministero della Salute. (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2696_allegato.pdf). Accesso eseguito il 17 gennaio 2019.
32. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 9.0. October 2017. (http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf). Accesso eseguito il 17 gennaio 2019.
33. World Health Organization (WHO). Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Recommendations for a public health approach. 2010 version. (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75236/9789241599818_eng.pdf?sequence=1). Accesso eseguito il 17 gennaio 2019.
34. Delicio AM, Lajos GJ, Amaral E, *et al.* Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. *Reprod Health.* 2018; 15(1):76.
35. Reitter A, Stücker AU, Linde R, *et al.* Pregnancy complications in HIV-positive women: 11-year data from the Frankfurt HIV Cohort. *HIV Med.* 2014; 15(9):525-36.

36. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, *et al.* Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS*. 2014; 28(7):1049-57.
37. Ørbaek M, Thorsteinsson K, Helleberg M, *et al.* Assessment of mode of delivery and predictors of emergency caesarean section among women living with HIV in a matched-pair setting with women from the general population in Denmark, 2002-2014. *HIV Med*. 2017; 18(10):736-747.
38. Report ISTAT. Gravidanza, parto e allattamento al seno. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) 2013. (<http://www.istat.it/it/files/2014/12/gravidanza.pdf?title=Gravidanza%2C+parto+e+allattamento+al+seno+-+09%2Fdic%2F2014+-+Testo+integrale.pdf>). Accesso eseguito il 21 gennaio 2019.
39. Aebi-Popp K, Mulcahy F, Rudin C, *et al.* National Guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV across Europe: how do countries differ? *Eur J Public Health* 2013; 23:1053–1058.
40. Beck S, Wojdyla D, Say L, *et al.* The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88(1):31-8.
41. Dos Reis HL, Araujo Kda S, Ribeiro LP, *et al.* Preterm birth and fetal growth restriction in HIV-infected Brazilian pregnant women. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015; 57(Suppl 2):111–20.
42. Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, *et al.* Brazilian multicentre study on preterm birth study group. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PLoS One*. 2014; 9(Suppl 10):e109069.
43. Santini-Oliveira M, Friedman RK, Veloso VG, *et al.* Incidence of antiretroviral adverse drug reactions in pregnant women in two referral centers for HIV prevention of mother-to-child-transmission care and research in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014; 18(Suppl 4):372–8.

44. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, *et al.* Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med.* 2016; 375(18):1726–37.
45. Stringer EM, Kendall MA, Lockman S, *et al.* Pregnancy outcomes among HIV-infected women who conceived on antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2018; 13(7):e0199555.
46. Kourtis AP, Fowler MG. Antiretroviral use during pregnancy and risk of preterm delivery: more questions than answers. *J Infect Dis.* 2011; 204(Suppl 4):493–4.
47. Slyker JA, Patterson J, Ambler G, *et al.* Correlates and outcomes of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age in HIV-exposed uninfected infants. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14:7.
48. Xiao PL, Zhou YB, Chen Y, *et al.* Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:246.
49. Marti C, Pena JM, Bates I, *et al.* Obstetric and perinatal complications in HIV-infected women. Analysis of a cohort of 167 pregnancies between 1997 and 2003. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(4): 409-15.
50. Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M, *et al.* Antiretroviral treatment in pregnancy: a six-year perspective on recent trends in prescription patterns, viral load suppression, and pregnancy outcomes. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23(7):513-20.
51. Parekh N, Ribaldo H, Souda S, *et al.* Risk factors for very preterm delivery and delivery of very-small-for-gestational-age infants among HIV-exposed and HIV-unexposed infants in Botswana. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115(1):20-5.
52. Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, *et al.* Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med* 2008; 9(1):6-13

53. Ravizza M, Martinelli P, Bucceri A, *et al.* Treatment with protease inhibitors and coinfection with hepatitis C virus are independent predictors of preterm delivery in HIV-infected pregnant women. *J Infect Dis* 2007; 195(6):913-14.author reply 916-17.
54. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, *et al.* Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004. *Pediatrics* 2007; 119(4):e900-6.
55. van der Merwe K, Hoffman R, Black V, *et al.* Birth outcomes in South African women receiving highly active antiretroviral therapy: a retrospective observational study. *J Int AIDS Soc* 2011; 14:42.
56. Patel K, Shapiro DE, Brogly SB, *et al.* Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis.* 2010;201(Suppl 7):1035–44.
57. Bengtson AM, Chibwesa CJ, Westreich D, *et al.* Duration of cART before delivery and low infant birthweight among HIV-infected women in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71(Suppl 5):563–9.
58. Zash R, Souda S, Chen JY, *et al.* Reassuring birth outcomes with Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz used for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71(Suppl 4):428–36.
59. Koss CA, Natureeba P, Plenty A, *et al.* Risk factors for preterm birth among HIV-infected pregnant Ugandan women randomized to lopinavir/ritonavir- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 67(Suppl 2):128–35.
60. Rough K, Seage GR 3rd, Williams PL, *et al.* Birth Outcomes for Pregnant Women with HIV Using Tenofovir-Emtricitabine. *N Engl J Med.* 2018; 378(17):1593-1603.
61. Obumneme-Anyim I, Ibeziako N, Emodi I, *et al.* Hematological indices at

birth of infants of HIV-positive mothers participating in a prevention of mother-to-child transmission program. *J Trop Pediatr.* 2016; 62(Suppl 1):3–9.

62. Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, BüHrer C, *et al.* Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1– exposed uninfected newborn infants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:43–51.

63. González R, Rupérez M, Sevene E, *et al.* Effects of HIV infection on maternal and neonatal health in southern Mozambique: A prospective cohort study after a decade of antiretroviral drugs roll out. *PLoS One.* 2017; 12(6):e0178134.

RINGRAZIAMENTI

Il primo doveroso ringraziamento va al dott. Antonio Di Biagio, per il costante supporto ricevuto in questi anni.

Ringraziamenti speciali vanno anche alla dott.ssa Cristina Gotta e alla dott.ssa Alessandra Allodi per la fiducia che hanno riposto in me e per la disponibilità che hanno sempre avuto nei miei confronti.

Un ringraziamento carico di affetto e stima va al dott. Cristiano Alicino che ha effettuato l'analisi statistica, per il suo entusiasmo e per la costante disponibilità.

Ringrazio, inoltre, tutti i medici ed infermieri dell'Ambulatorio di Malattie Infettive, ed in particolare il dott. Giovanni Mazzarello, la dott.ssa Anna Alessandrini e la dott.ssa Laura Nicolini.

Un grazie affettuoso va alla dott.ssa Elisa Balletto per l'aiuto ricevuto "dentro" la Clinica per la raccolta dati.

Vorrei infine ringraziare il Prof. Viscoli per gli insegnamenti ricevuti negli anni di Specialità e di Dottorato, rappresenta per me un modello di onestà intellettuale e rigore scientifico, oltre che di conoscenza infettivologica.

Gli ultimi ringraziamenti, ma non per questo meno importanti, sono per mio marito Federico, per essermi accanto sempre con il suo amore, e per mio figlio Giulio, nato nell'ultimo anno di Dottorato, per il tempo che gli ho sottratto per concludere questa tesi.