

Infezione da HIV nella donna: peculiarità e criticità

Massimo Galli

Clinica delle Malattie Infettive

Università di Milano

DIBIC L. Sacco

Increased vulnerability of females to HIV-1 acquisition

- 30-40% of annual HIV-1 infections worldwide occur through heterosexual transmission in the female reproductive tract ¹.
- There is a broad consensus that male-to-female transmission is more efficient than female-to-male transmission ².
- Based on a longitudinal study of 3400 African HIV-1-discordant heterosexual couples, it has been estimated a 2.9-fold increased per-act risk of transmission for each \log_{10} increase in plasma HIV-1 RNA³.

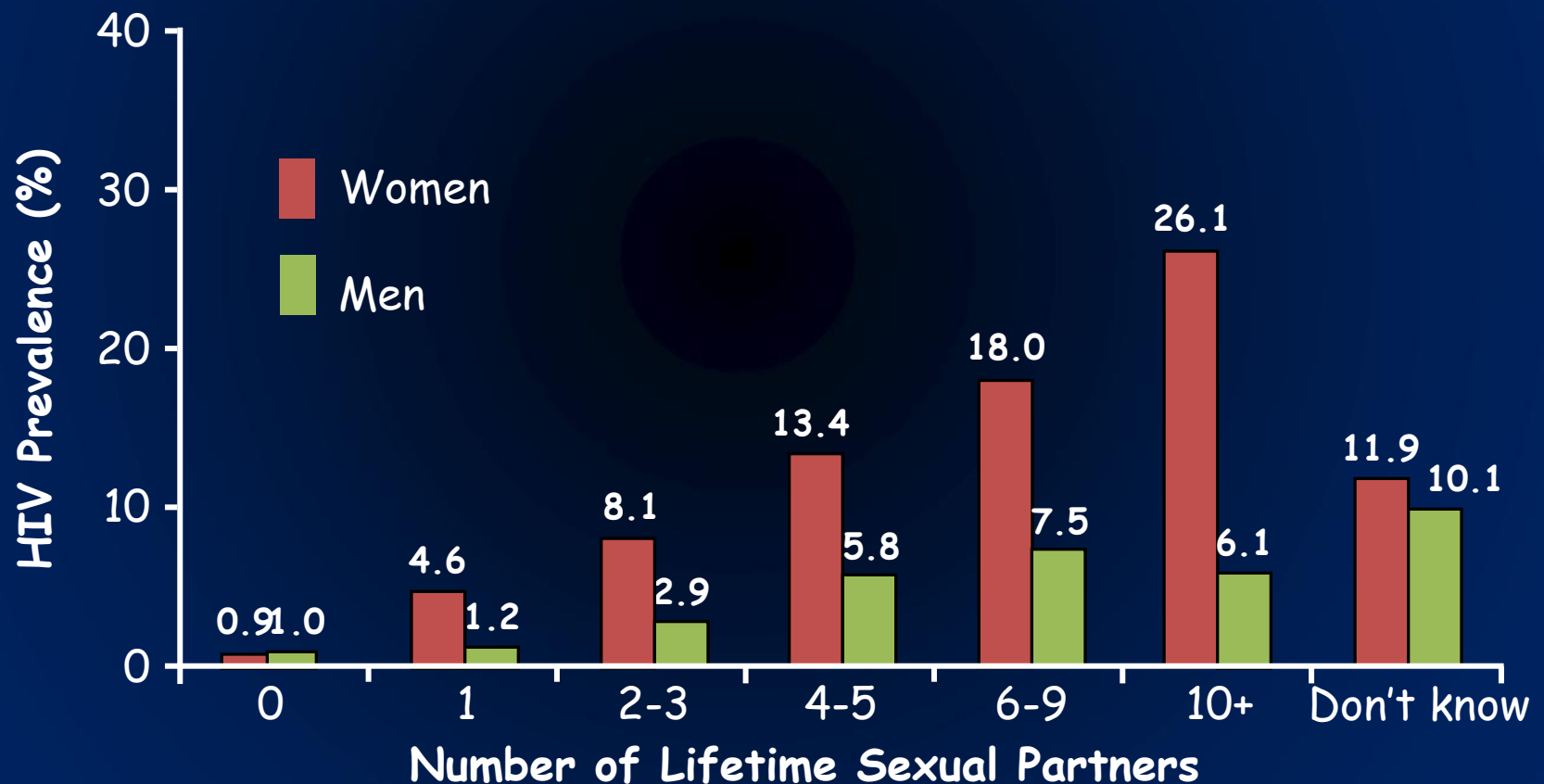
¹Hladik and McElrath. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 447-57.

²Nicolosi et al. *Epidemiology* 1994; 5 570-75.

³Hughes et al. *J.Infect.Dis.* 2012; 205: 358-65.

Females With Fewer Sex Partners Are More Likely to Acquire HIV Than Males

Survey of women and men in Kenya aged 15-64 yrs (N = 13,720)



National AIDS and STI Control Programme (NASCOP). Kenya AIDS Indicator Survey 2012: Final Report.

Sex hormones and HIV infection

- Sex hormones can enhance HIV-1 acquisition through pleiotropic effects including changes in the vaginal milieu and bacterial flora.
- As a general rule, progesterone increases susceptibility whereas oestrogens protect against viral STIs, including HIV-1¹.
- Progesterone increases the expression of HIV-1 receptors CD4, CCR5 and CXCR4 on human cervical CD4+ T-cells².

¹Kaushic et al *J. Reprod. Immunol.* 2011; 88, 204-209.

²Carias, et al. *J. Virol.* 2013; 87:11388-400

Vaginal microbiota and HIV infection

- STIs increase inflammation resulting in higher levels of target cells for HIV-1 at the mucosal site¹
- Bacterial vaginosis is a common factor for increased risk of acquisition of both STIs and HIV-1².
- The healthy vaginal microbiota, mainly dominated by lactobacilli, plays an essential role in the natural defense system against HIV-1 and other STIs³.

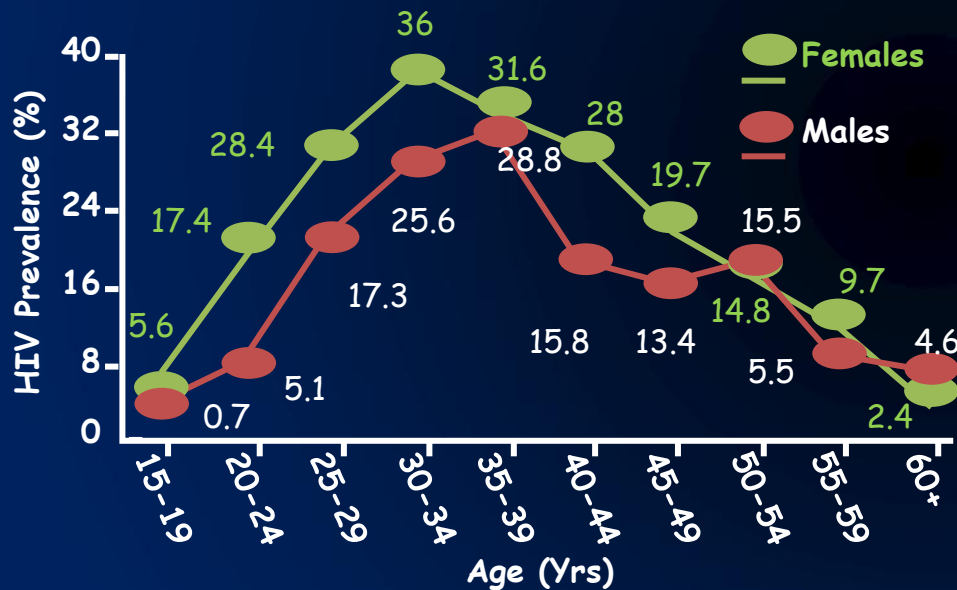
¹Kaul et al. *J. Reprod. Immunol.* 2008; 77: 32-40.

²Atashilimet al. *AIDS* 2008; 22: 1493-1501

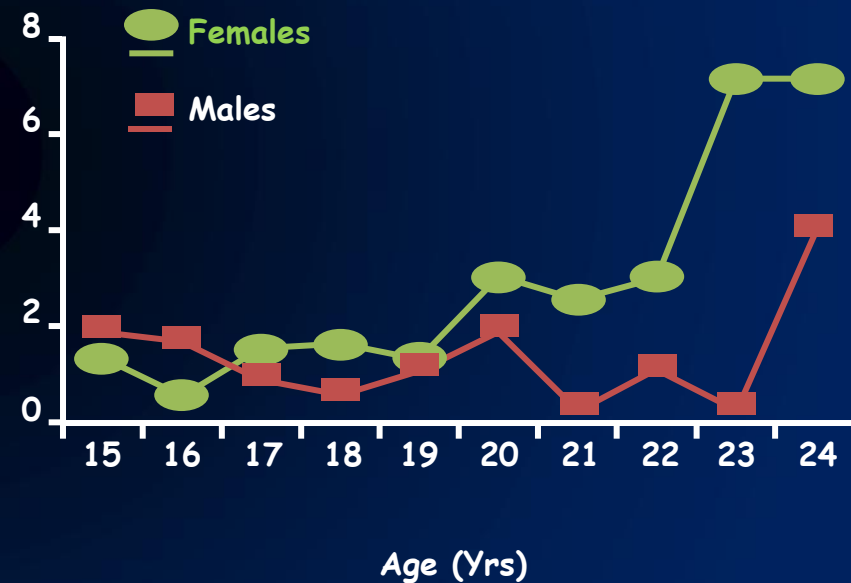
³Buve et al. *AIDS* 2014; 28: 2333-44

Disproportionate HIV Burden in Females by Age Group

South Africa¹



Kenya²

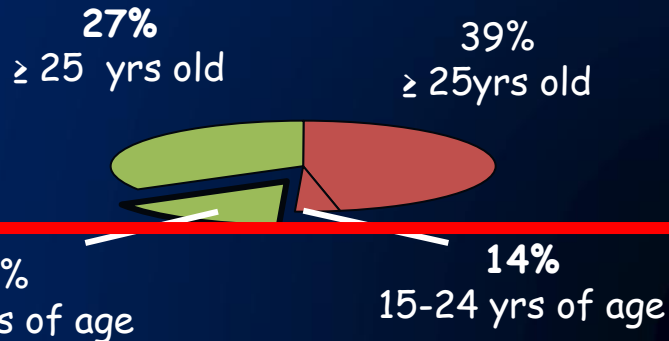


1. HIV Prevalence by Age Group: SA Incidence & Behavioural Survey 2012. Human Sciences Research Council.

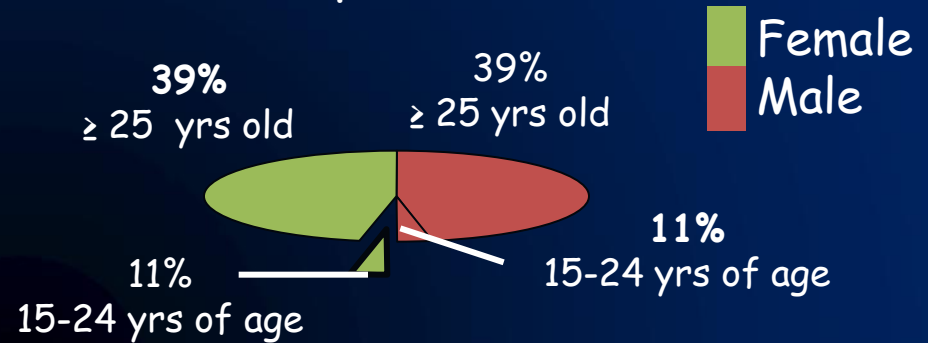
2. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP). Kenya AIDS Indicator Survey 2012: Final Report.

Disproportionate HIV Burden Among Young Women

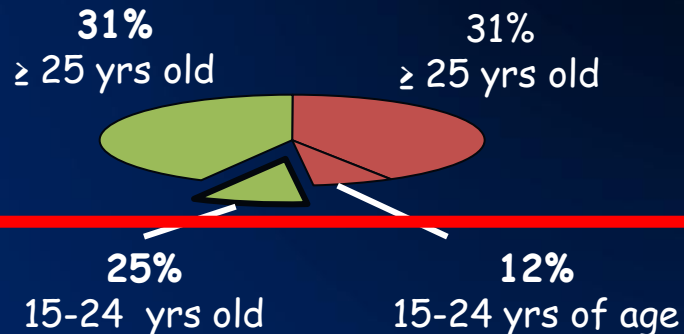
New HIV Infections Among Adults, Global



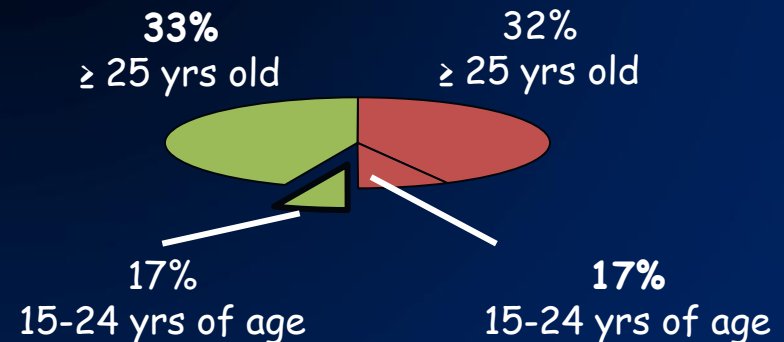
Adult Population, Global



New HIV Infections Among Adults, Sub-Saharan Africa



Adult Population, Sub-Saharan Africa



Biological Vulnerabilities of Young Women

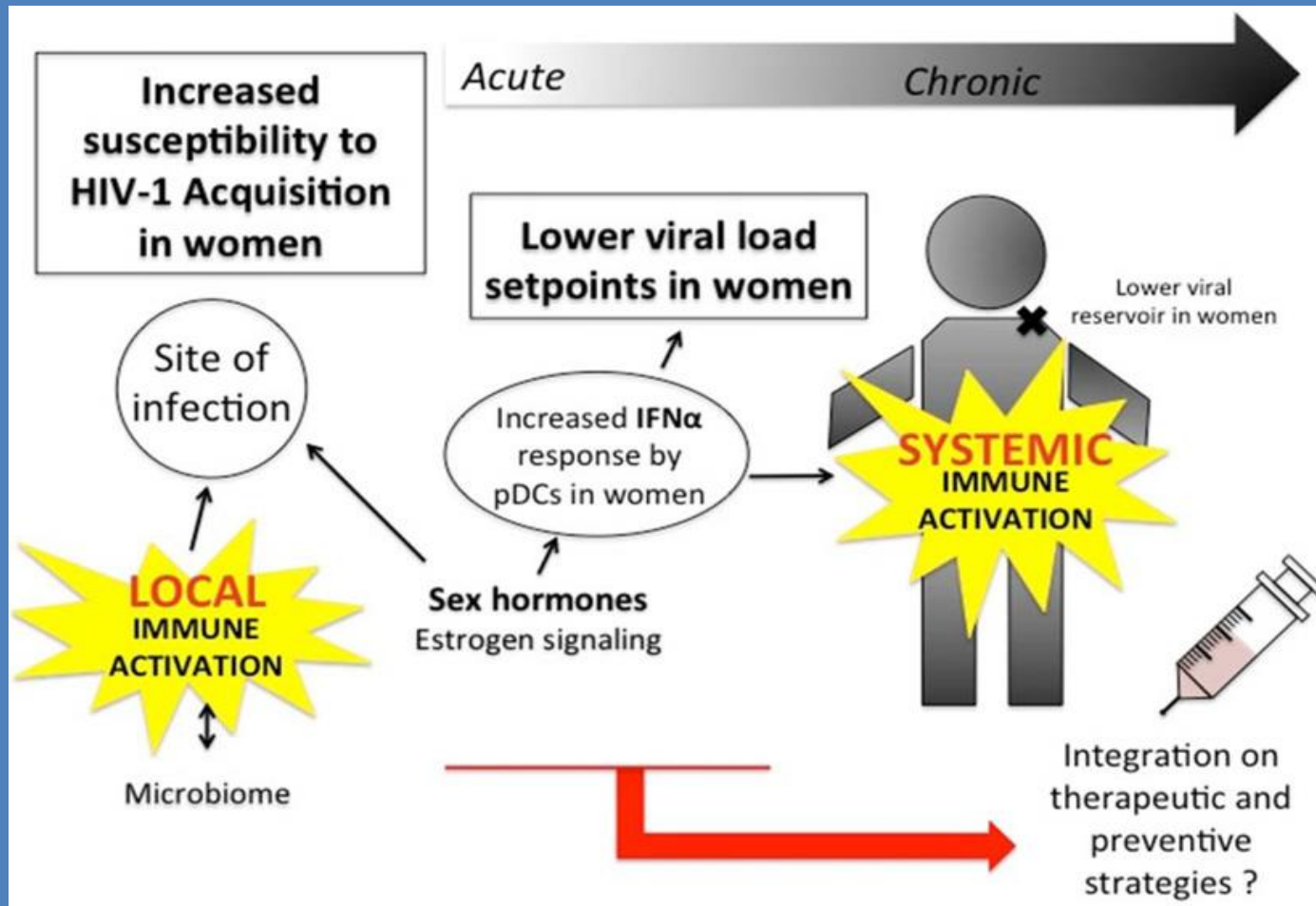
- Compared with older women, young women have higher HIV vulnerability¹
 - Immature cervix with large ectopy²
- Pregnancy doubles the risk for HIV acquisition³
- More women acquire HSV-2 than men⁴
 - HSV-2 infection increases risk for HIV infection 3-fold⁵

1. UNAIDS. *The gap report*. 2014. 2. Kleppa E, et al. *Sex Transm Infect*. 2015;91:124-129.

3. Mugo NR, et al. *AIDS*. 2011;25:1887-1895. 4. Rajagopal S, et al. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1:ofu043.

5. Freeman EE, et al. *AIDS*. 2006;20:73-83.

Summary of the key findings on sex differences in HIV-1 pathogenesis



Biological and socioeconomic vulnerabilities are intrinsically linked.

- Sexual violence causes genital injury and extragenital trauma in 87-92% of victims¹ causing systemic and local inflammation and increased presence of target cells for HIV-1 at the site of exposure.
- Women who have experienced violence were 50% more likely to have acquired HIV-1^{2,3}.

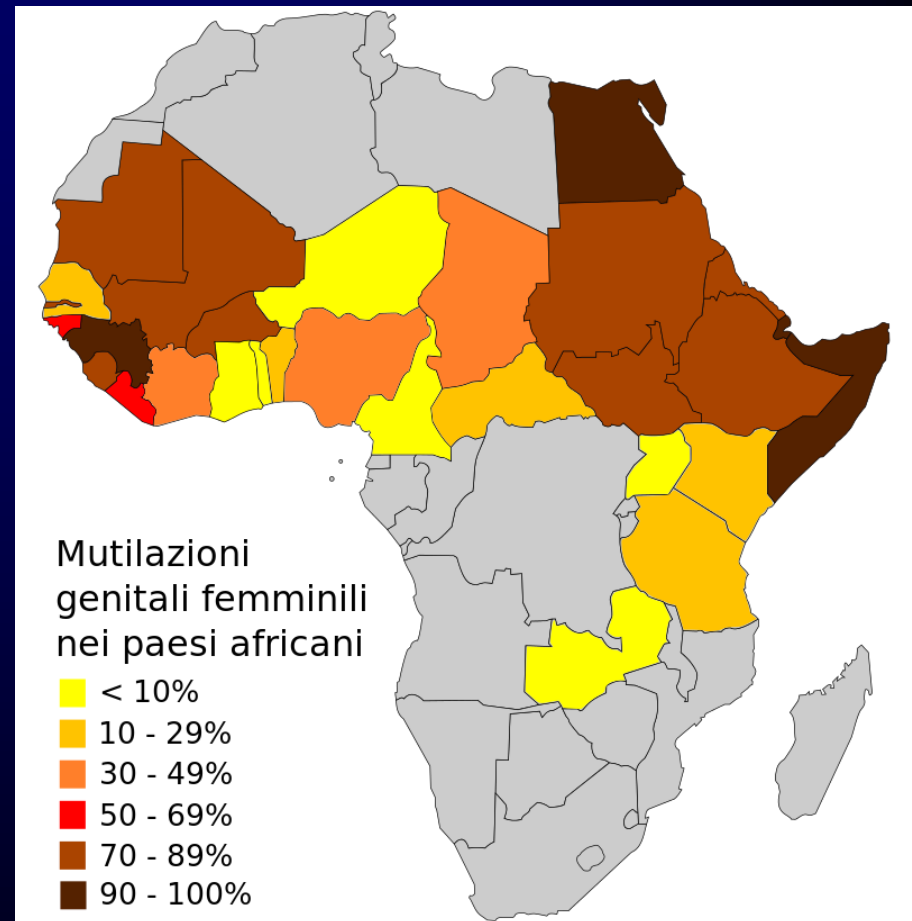
¹*Slaughter, Am J. Obstet. Gynecol.* 1997;176:609-16.

²*Jewkes et al. Lancet* 2010; 376: 41-48.

³*Kouyoumdjian et al. AIDS* 2013; 27:1331-38.

Female genital mutilation/cutting

- 130 million girls and women circumcised and 3 million more are at risk each year, mostly in the 28 practicing countries in Africa.
- In the African countries of Djibouti, Eritrea, Sierra Leone, Somalia, and Sudan, nearly 90% of women are estimated to have been circumcised
- In North Sudan, 89% of women have undergone infibulation.



Le donne africane e l'AIDS

Nel 2000 in Africa il tasso d'infezione nelle ragazze tra 15 e i 19 anni era 5-6 volte superiore rispetto ai coetanei maschi

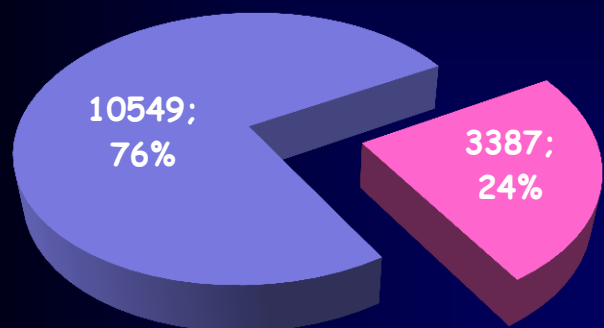
- più frequenti rapporti sessuali nell'adolescenza
- minore accesso all'istruzione e al reddito monetario
- minore accesso alla prevenzione e ai servizi sanitari



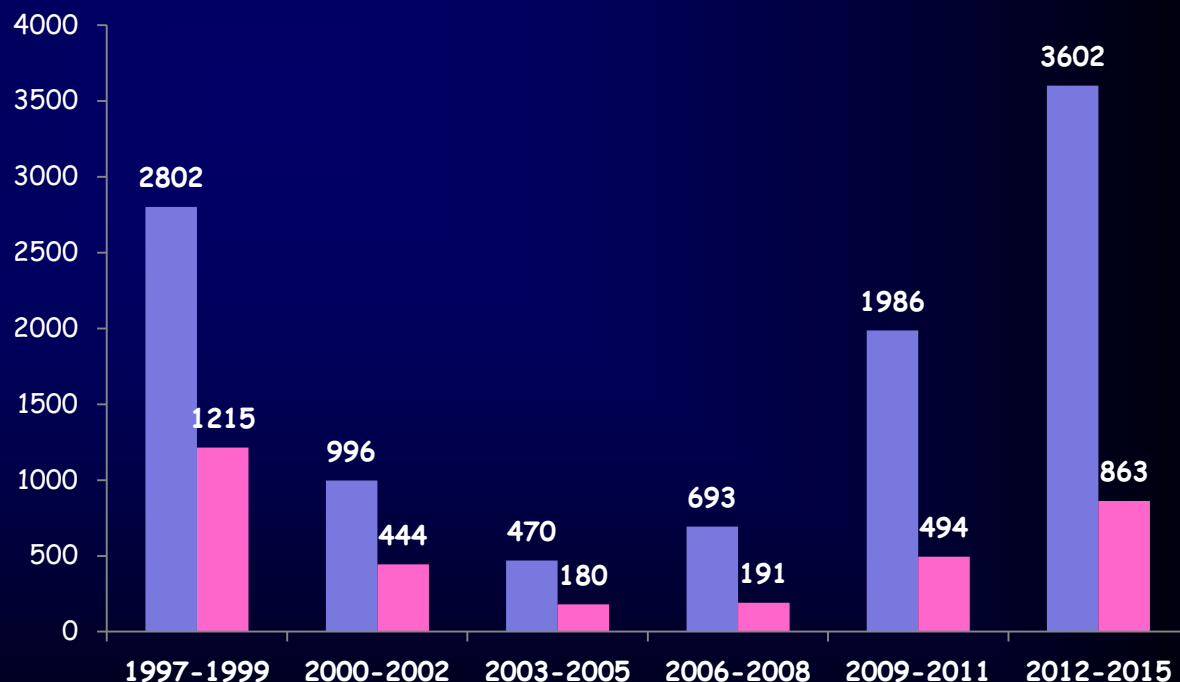
La disuguaglianza dei diritti della donna è un fattore di rischio



ICONA COHORT: Gender Distribution of HIV infection in Italy



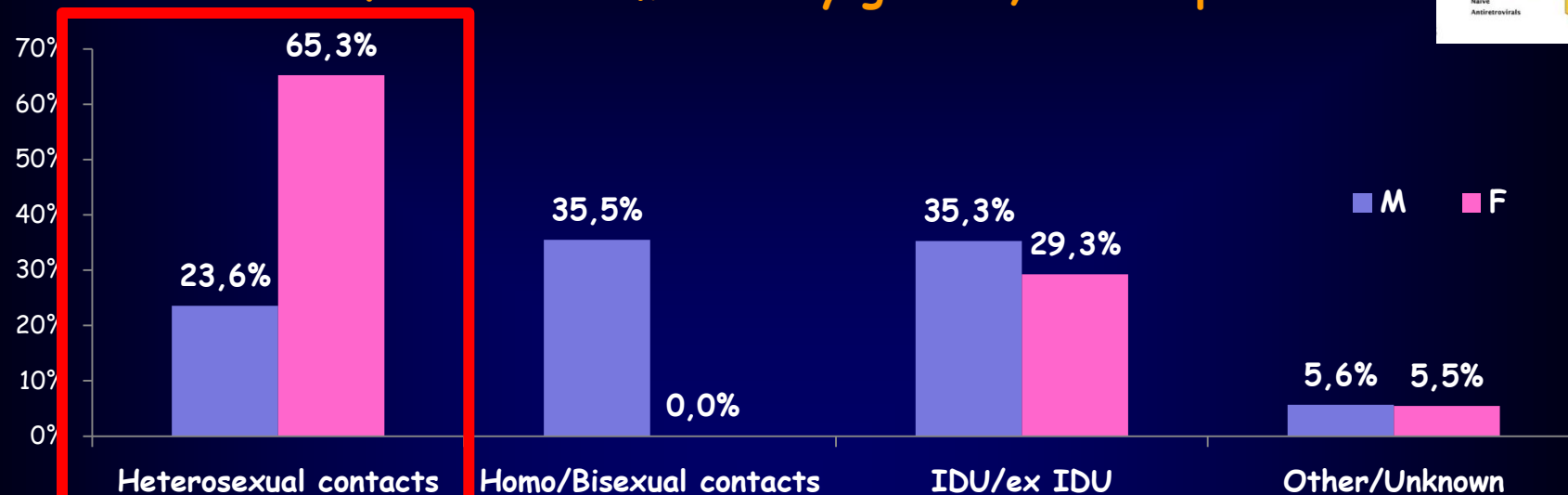
■ Male ■ Female



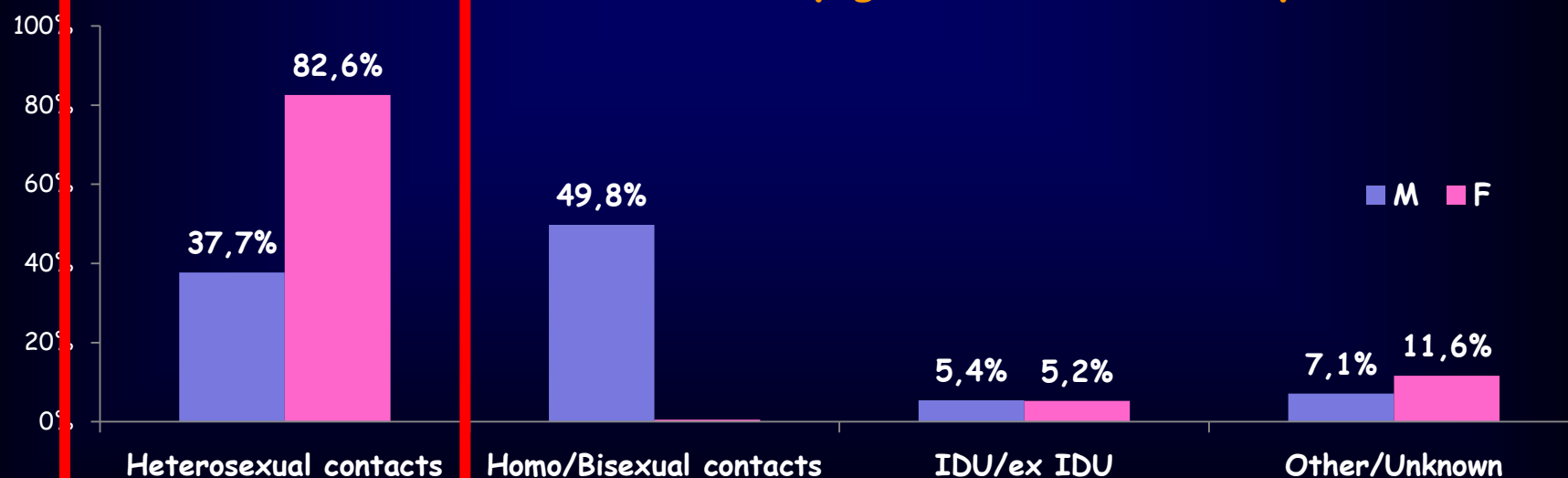
Jan 2016 Report



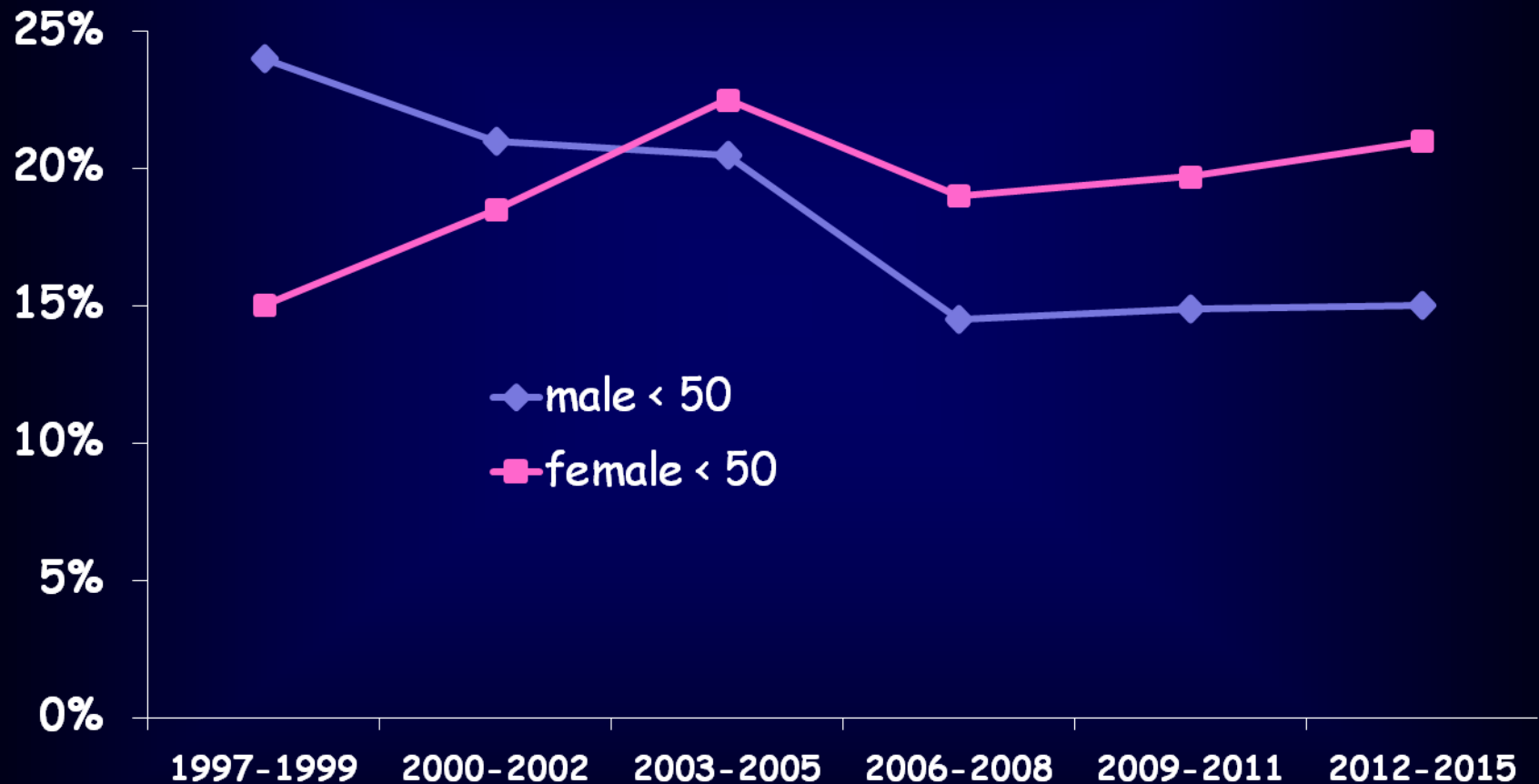
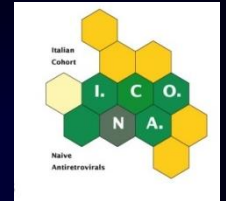
Mode of HIV transmission by gender, italian patients



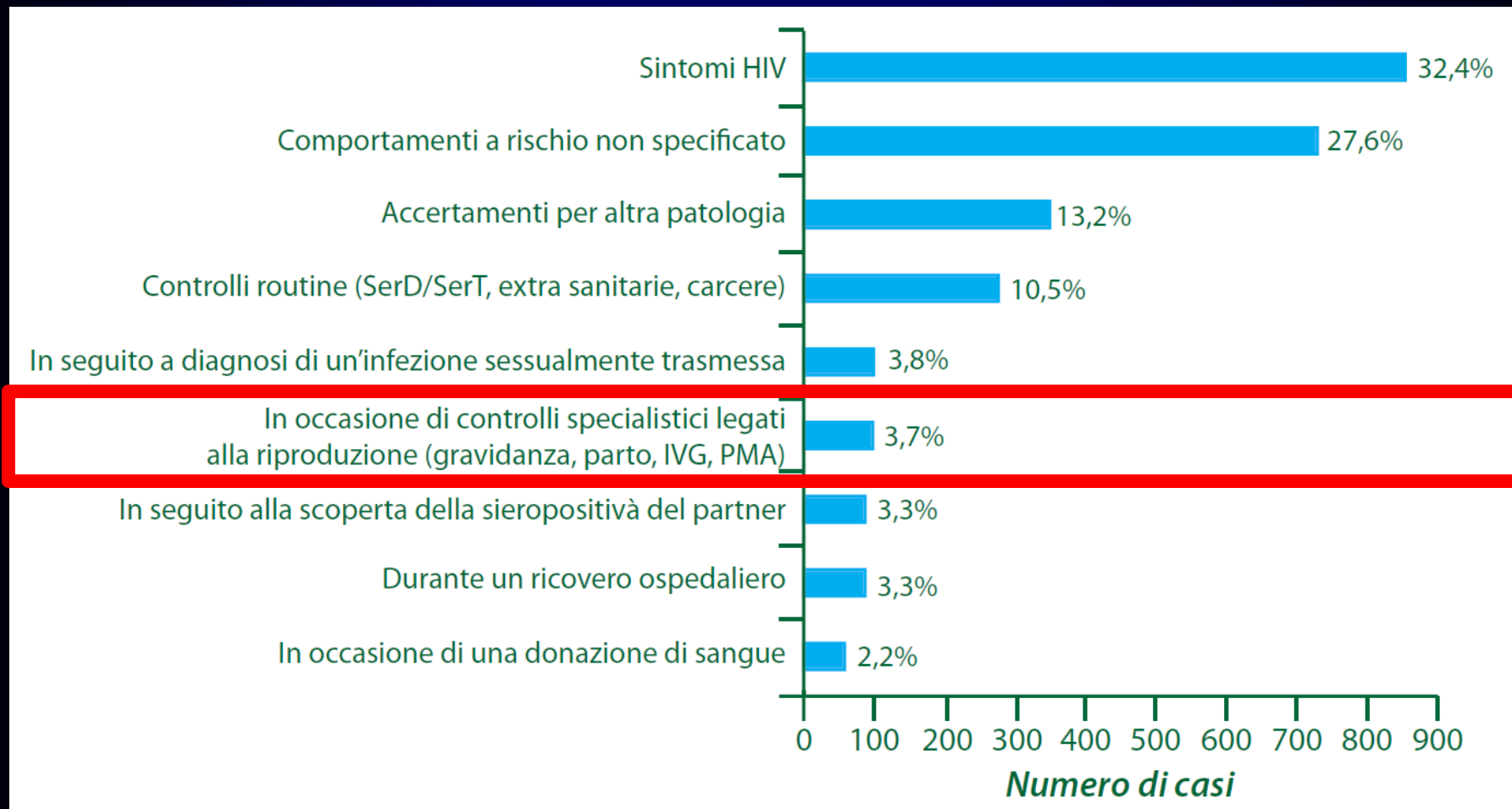
Mode of HIV transmission by gender, non-italian patients



Proportion of patients enrolled with $CD4 < 50$ cell/ μ L or AIDS, according to calendar year and gender



Motivo di esecuzione del test delle nuove diagnosi di infezione da HIV (2015)



Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in Italia (2015)

	Italiani		Stranieri		Non indicato	Età mediana in anni e IQR ^a	Incidenza per 100.000 residenti
	n.	%	n.	%			
Genere							
Maschi	2.068	85,0	581	58,6	15	39 (30-48)	9
Femmine	364	15,0	410	41,4	6	36 (29-46)	2,5
Totale	2.432	100,0	991	100,0	21		5,7
Modalità di trasmissione							
MSM	1.170	48,1	231	23,3	5	37 (29-46)	
Eterosessuali maschi	614	25,2	266	26,8	9	42 (34-50)	
Eterosessuali femmine	299	12,3	366	36,9	5	36 (29-46)	
IDU	89	3,7	23	2,3	0	41 (35-48)	
Trasmissione verticale	7	0,3	6	0,6	0	11 (1-13)	
Non riportato	253	10,4	99	10,0	2	39 (29-48)	
Totale	2.432	100,0	991	100,0	21	38 (30-47)	

(a) IQR = Range Interquartile

Dati COA 2016

Stima del numero di persone con infezione da HIV non diagnosticata e numero di linfociti CD4 <350 cellule/ μ L, per modalità di trasmissione e anni 2012-2014

	2012		2013		2014	
	n.	IC 95%	n.	IC 95%	n.	IC 95%
Totale	6.463	5.249-8.044	6.503	4.912-8.534	6.250	4.957-7.905
IDU	515	154-1.011	348	114-668	247	63-523
Eterosessuali	3.303	2.259-4.633	3.291	2.183-4.706	3.123	1.975-4.593
Femmine	1.180	590-1.954	1.082	518-2.900	980	425-1.722
Maschi	2.123	1.269-3.223	2.209	1.289-3.386	2.143	1.203-3.357
MSM	2.029	1.223-3.084	2.342	1.382-3.538	2.435	1.420-3.730
Non riportato	616	266-1.099	523	129-1.074	445	152-842

- È stato stimato che le persone con infezione da HIV in Italia, nel 2012, fossero 125.000-130.000 persone viventi con l'HIV, con 12.000-18.000 infezioni non ancora diagnosticate¹
- Nel 2012 almeno un terzo (6.400/12.000-18.000) dei non diagnosticati totali sarebbe stato rappresentato da persone con un'infezione da HIV in fase avanzata, circa il 20% delle quali sarebbero donne²

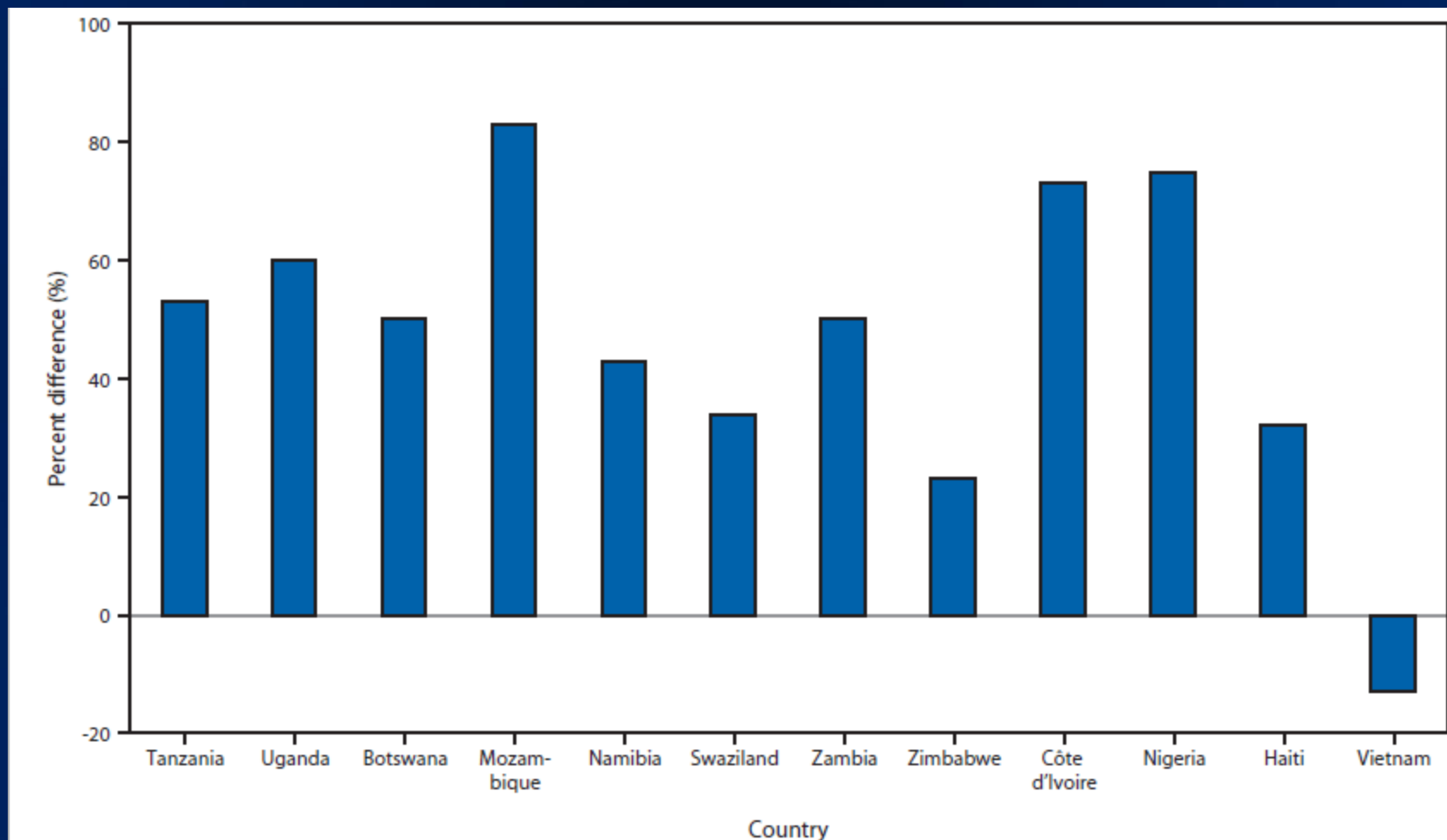
¹Mammone et al. *AIDS*, 2016. ²Bollettino COA 2016

ART as prevention

- The landmark *HIV Prevention Trials Network 052 Study*, a multicentre, randomized controlled trial monitoring 1763 HIV-1-discordant couples, showed that early initiation of ART was associated with a 96% reduction in the number of linked HIV-1 transmissions relative to delayed ART initiation (i.e. ART started after clinical event occurred or CD4+ T-cell count declined to less than 250 cells/ml).

Cohen et al. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 493-505

Lower levels of ARV therapy enrollment among men with HIV compared with women



Auld AF et al. MMWR 2015

2016 WHO Guidance Recommends PrEP for Wider Range of Populations

- New guidance recommends considering PrEP for **anyone at substantial risk of HIV infection** (ie, HIV incidence > 3/100 PY without PrEP)
 - Based on **individual assessment and local evidence** rather than limiting to specific populations or risk groups
- Adolescent girls at substantial risk of HIV in sub-Saharan Africa are a priority population for PrEP

WHO Guidelines. June 2016.

Sex differences in the natural course of HIV-1 infection

- CD4+ T-cell count is generally higher in HIV-1-negative women compared with HIV-1-negative men¹
- The majority of studies assessing sex differences in viral load have shown lower viral load in women compared with men²
- Women have HIV-1 RNA levels between 0.13–0.35 log₁₀ (approximately 50%) lower than men early in infection. These differences in viral loads persisted for several years after seroconversion before attenuating, resulting in comparable viral loads at later stages of infection³.

¹Tollerud et al. *J. Clin. Immunol.* 1989; 9: 214–22

²Soon et al. *AIDS Patient Care STDS* 2012; 26: 444–53

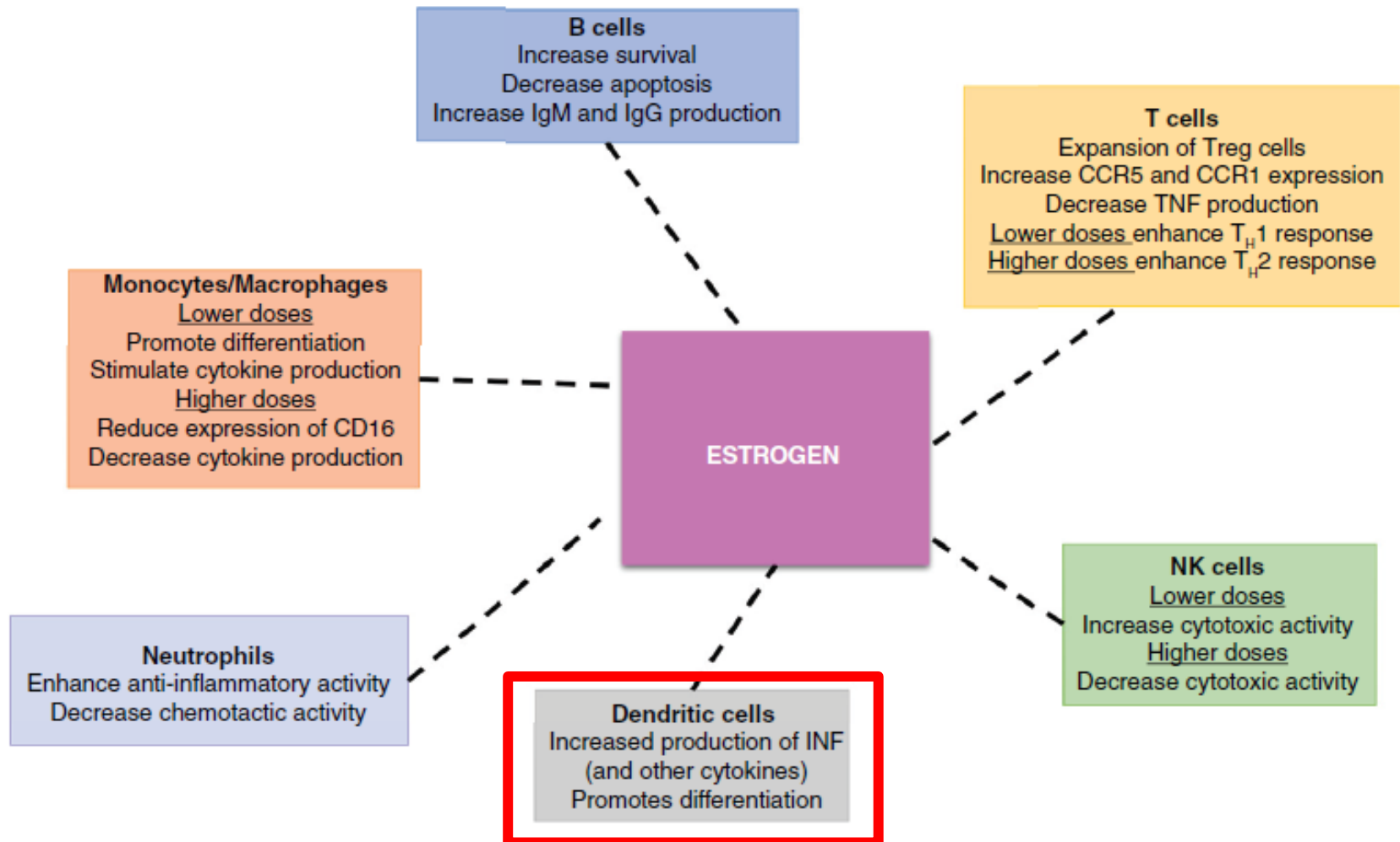
³Katzenstein et al. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:1091–98

Antibody response ?

- In vaccine trials, titres of neutralizing antibodies against HIV-1 are generally higher in women compared with men suggesting that differences in antibody function may contribute to lower levels of viraemia.

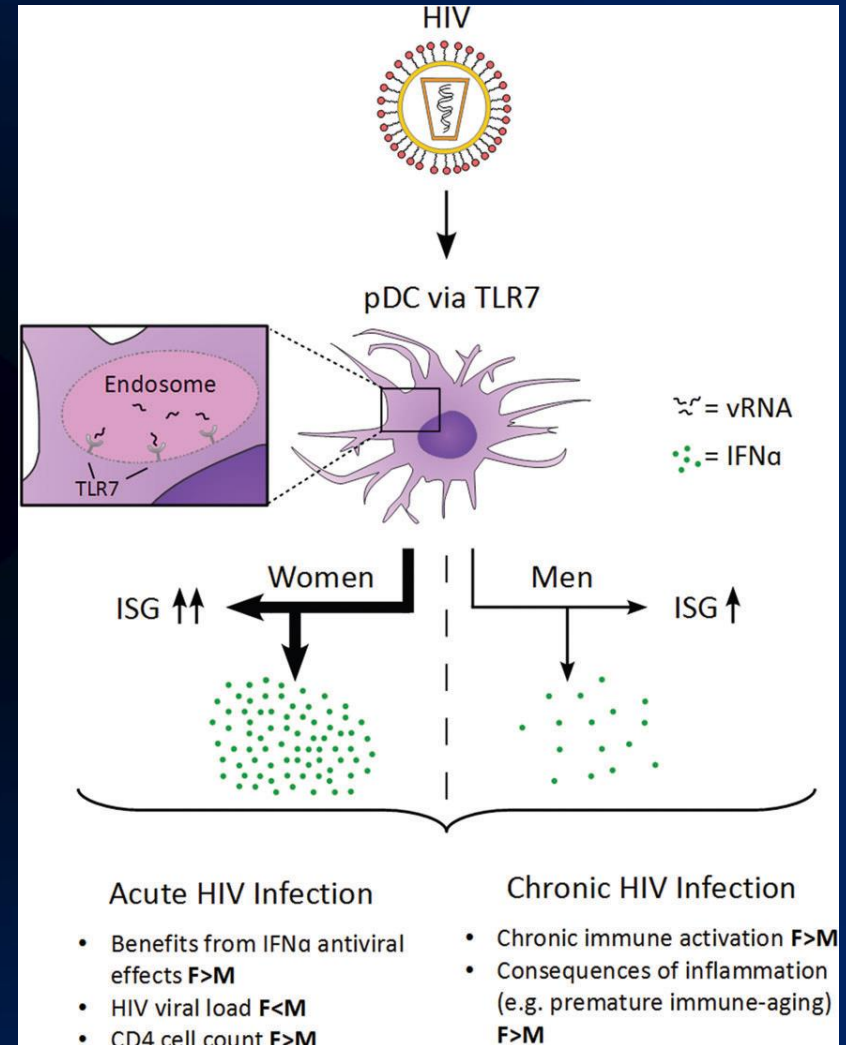
Gilbert, et al. J. Infect. Dis. 2010; 202: 595-605

Effect of oestrogen on immune cells



Differential IFN- α response to HIV-1 infection by gender

- IFN- α response (green circles) and IFN-stimulated gene (ISG) upregulation following plasmacytoid dendritic cell (pDC) stimulation with HIV through Toll-like receptor 7 (TLR7) triggering.
- IFN- α may lead to lower HIV loads and higher CD4⁺ T-cell counts in females during primary HIV-1 infection.
- In chronic infection, IFN- α may contribute to the enhanced immune activation and lead to increased sequelae of a chronic inflammatory state in females.



SHORT COMMUNICATION

Gender inequalities in the response to combination antiretroviral therapy over time: the Swiss HIV Cohort Study*

C Rosin,^{1†} L Elzi,^{1†} C Thurnheer,² J Fehr,³ M Cavassini,⁴ A Calmy,⁵ P Schmid,⁶ E Bernasconi⁷ and M Battegay¹

- The median increase in CD4 cell count at 1, 2 and 5 years was generally higher in women during the whole study period, but it gradually improved over time in both sexes ($P < 0.001$).
- Women also were more likely to switch or stop treatment during the first year of cART, and stops were only partly driven by pregnancy.
- In multivariate analysis, after adjustment for sociodemographic factors, HIV-related factors, cART and calendar period, female gender was no longer associated with lower odds of virological suppression.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Impact of gender on response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients: a nationwide population-based cohort study

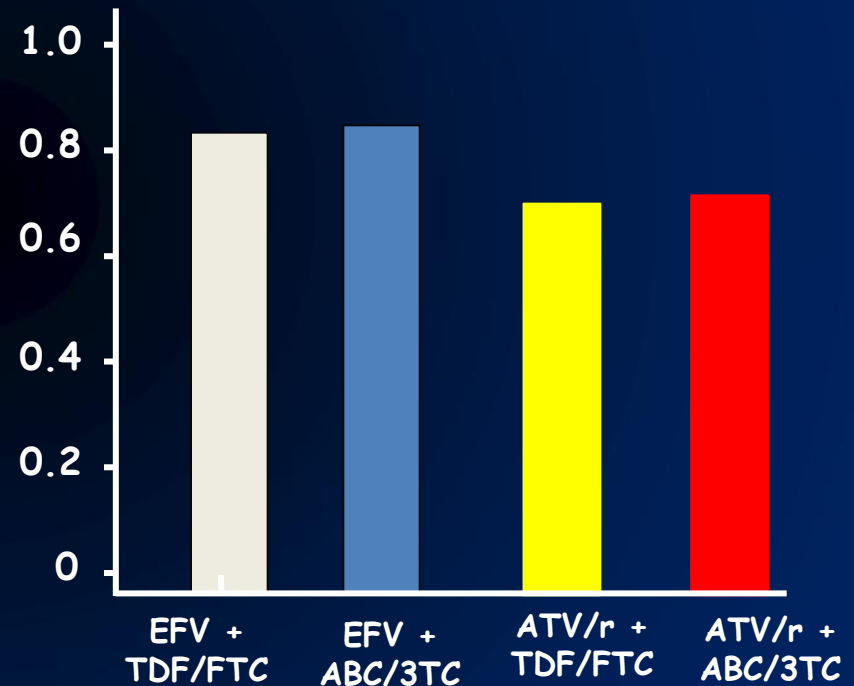
Kristina Thorsteinsson^{1*}, Steen Ladelund², Søren Jensen-Fangel³, Isik Somuncu Johansen⁴, Terese L Katzenstein⁵, Gitte Pedersen⁶, Merete Storgaard², Niels Obel⁵ and Anne-Mette Lebech¹

- In a setting with free access to healthcare and HAART, gender does neither affect time from eligibility to HAART, modification of therapy nor virological and immunological response to HAART.
- Differences observed between genders are mainly attributable to initiation of HAART in pregnant women.

ACTG 5202: Sex and Race Differences in Efficacy and Safety of Initial ART

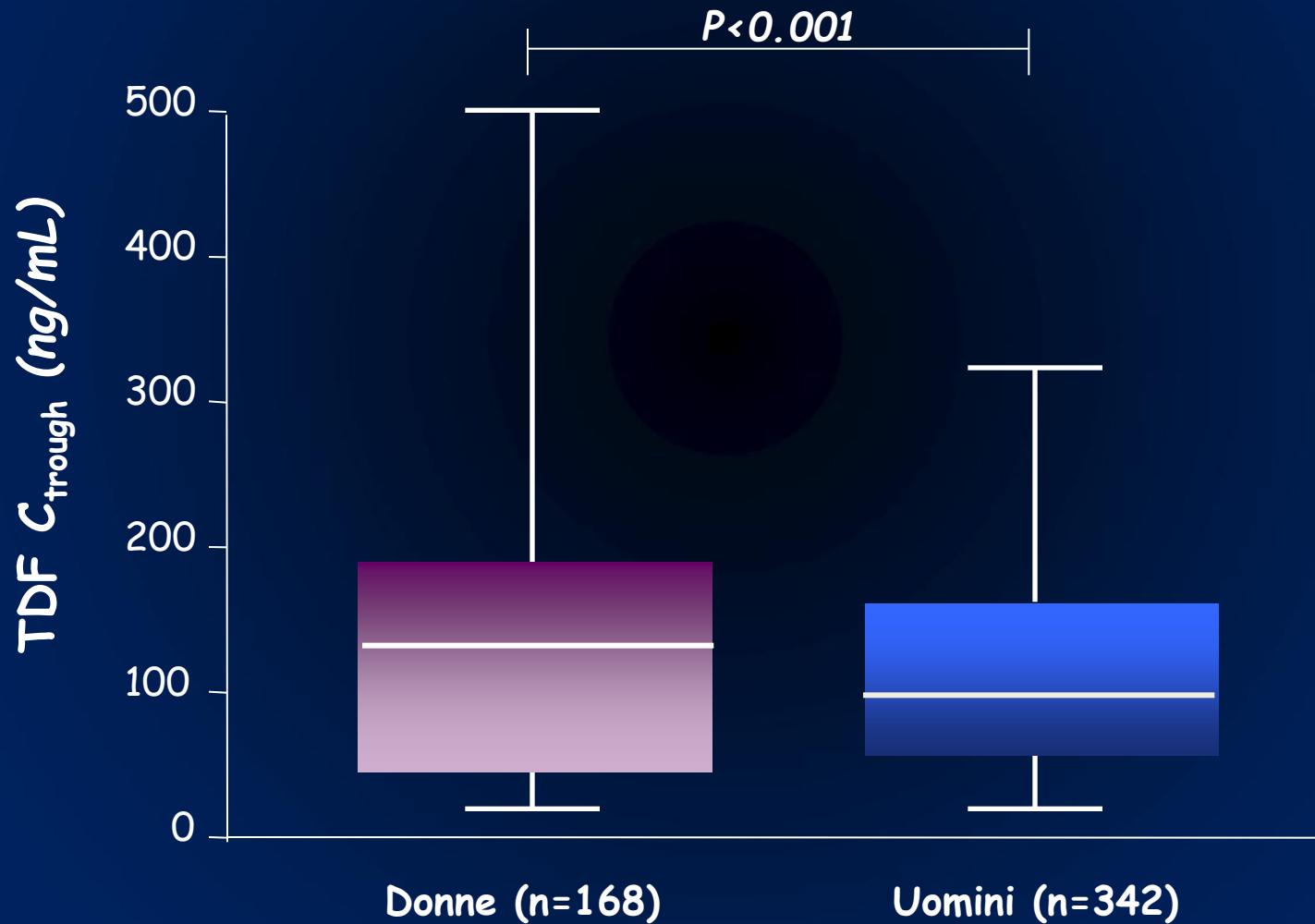
- Higher HR for VF with ATV/RTV vs EFV in females, regardless of NRTIs used
 - ABC/3TC arms: 2.90 (95% CI: 1.32-6.36; $P = .004$)
 - TDF/FTC arms: 2.20 (95% CI: 0.97-4.98; $P = .03$)
- No difference in baseline CD4+ count for females vs males

Wk 192 Probability of Remaining Free of Virologic Failure in Females



Tenofovir:

510 determinazioni di Tenofovir nel sangue
l'esperienza dell'Ospedale Sacco



Differenze di genere in medicina

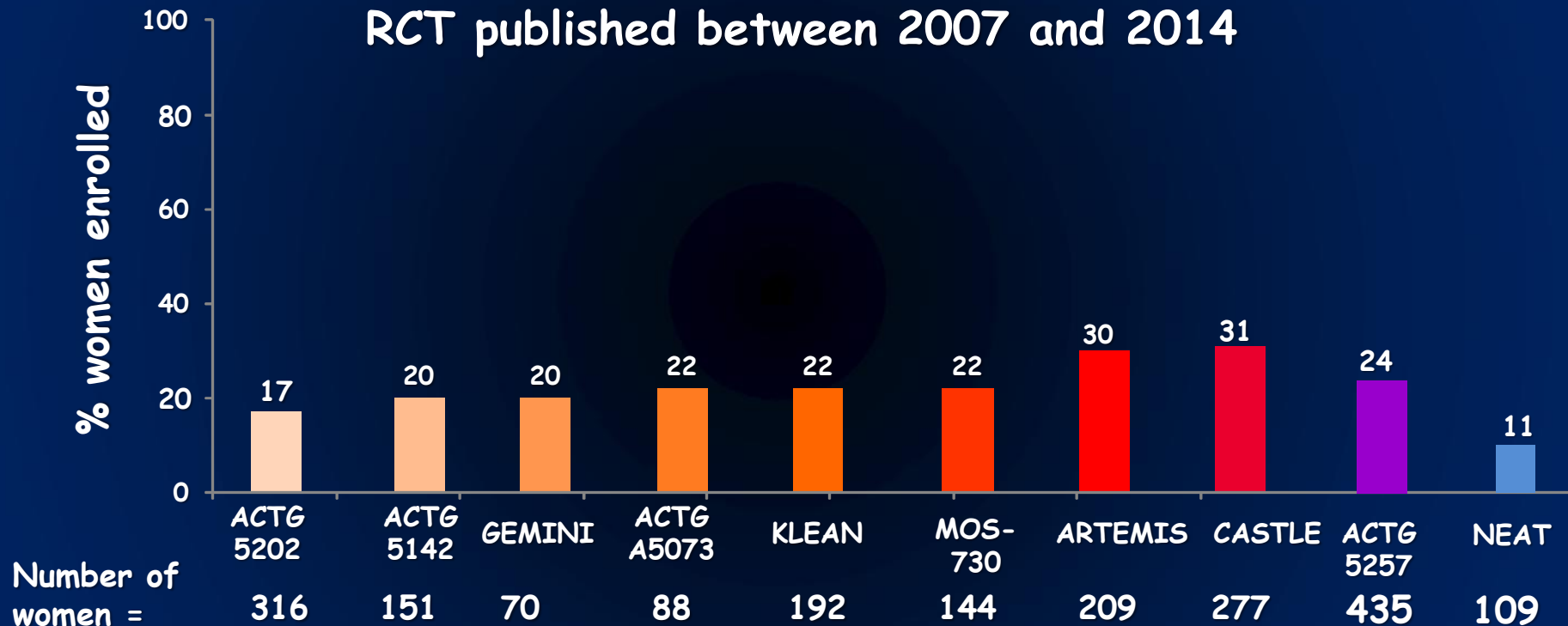
- Nonostante sia noto che variabili come peso e altezza, superficie corporea e volume di distribuzione di un farmaco possono essere sensibilmente inferiori nella donna, il termine di paragone utilizzato per lo più negli studi di posologia è l'individuo standard di 70 kg
- E' fuorviante pensare che la donna debba rappresentare (esattamente come avviene per i bambini) solo una specie di "uomo in miniatura"
- A parte le problematiche legate a gravidanza e allattamento, il genere maschile viene in genere eletto a rappresentare le caratteristiche di base della specie negli studi

Fewer Data on ART in Women and in Global Populations

- Historically, most ART trials conducted in high-income countries and in men
 - Most decision making for ART in women is extrapolated from these data
- Women constituted 19.2% of participants in systematic review of ART trials
 - Likely owing to entry criteria requiring birth control and precluding pregnancy and breast-feeding
 - Limited improvement in inclusion of women from 2001-2004 (18.2%) to 2008-2011 (21.6%)

Il nodo della sperimentazione

RCT published between 2007 and 2014



The Need for Studies of Women Living with HIV

- Most information on effectiveness and safety of HIV drugs is based on research done in men
- Studies need to be designed to answer questions for women:
 - Specific drug doses for women
 - Possible differences in lab tests (CD4 cells, viral load)
 - How infections and gynecological conditions affect women
 - What side effects are likely to affect women

La terapia antiretrovirale nella donna HIV positiva

AZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Non vi sono differenze significative con la popolazione maschile per quanto riguarda l'inizio della terapia antiretrovirale, la risposta virologica ed immunologica.	[AI]
Nelle donne naïve alla terapia antiretrovirale considerare la preferenza di regimi STR con il fine di garantire l'aderenza e la risposta virologica .	[AI]
Nella donna naïve alla terapia antiretrovirale, con desiderio di genitorialità utilizzare farmaci con minor rischio teratogeno (Classe B/C secondo FDA).	[AIII]
Tra gli inibitori dell'Integrasi, raltegravir è attualmente il farmaco raccomandato in gravidanza.	[AIII]
Nelle donne che progettano a breve termine una gravidanza non è raccomandato l'utilizzo di efavirenz per il rischio teratogeno del farmaco durante il primo trimestre di gravidanza.	[AIII]
Considerare di mantenere efavirenz nel regime antiretrovirale se la gravidanza viene identificata dopo l' 8° settimana di gestazione.	[BII]
Poiché l'aderenza alla cART può ridursi durante il periodo del post-partum, considerare la possibilità di sostituire il regime effettuato durante la gravidanza con un regime STR	[BII]
Anche se il loro utilizzo non è più raccomandato in 1° linea terapeutica, nella donna deve essere tenuto presente il rischio di epatotossicità da NVP e di acidosi lattica da AZT, d4t e DDI	[AIII]
Le donne in terapia antiretrovirale con farmaci che interagiscono con i contraccettivi orali e con gli impianti sottocutanei di levonorgestrel devono usare metodi contraccettivi supplementari per prevenire il concepimento.	[AIII]
Considerare di implementare i programmi di <i>mantenimento in cura</i> per favorire l'aderenza specialmente in donne giovani adulte (<24 anni).	[BIII]

Contraception and Pregnancy

DMPA and HIV transmission

- A 10-year prospective study involving more than 1500 sex workers in Mombasa, Kenya revealed that (depot medroxy-progesterone acetate) use was associated with **2-fold increased risk of acquiring HIV-1**¹
- Similar findings were reported in a study young women of four African countries, estimating that 6% of new HIV-1 cases were attributable to DMPA use².

¹Lavreys et al. *AIDS* 2004; 18: 695-97.

²Leclerc et al. *Contraception* 2008; 77: 371-76

Effect of hormonal contraceptive methods on HIV disease progression: a systematic review

Sharon J. Phillips^a, Kathryn M. Curtis^b and Chelsea B. Polis^c

- HIV-positive women can use hormonal contraceptive methods without concerns related to HIV-disease progression.
- Cohort studies consistently found no association between hormonal contraceptive use and HIV-disease progression compared with nonuse of hormonal contraceptives.
- Prevention of unintended pregnancy among women living with HIV remains a public health priority to safeguard women's and infants' health and to prevent vertical transmission of HIV.

AIDS 2013, 27:787–794

Keywords: contraception, disease progression, HIV, hormonal, women

Review

Safety of intrauterine devices among women with HIV: a systematic review[☆]

Naomi K. Tepper^{a,*}, Kathryn M. Curtis^a, Kavita Nanda^b, Denise J. Jamieson^a

^a*Division of Reproductive Health, US Centers for Disease Control and Prevention, 4770 Buford Hwy, MS F-74, Atlanta, GA 30341*

^b*FHI 360, Durham, NC*

Received 11 February 2016; revised 16 June 2016; accepted 17 June 2016

- Limited evidence of fair to poor quality found no differences in infectious complications when comparing IUD complication rates among women with varying levels of HIV disease severity.
- One study found that IUD use was not associated with HIV transmission, and studies generally found no differences in genital viral shedding or disease progression; however, there was little direct evidence to address potential differences related to HIV severity.

What ARVs Are Compatible With Contraception?

- Several PIs, EFV, and EVG/COBI-based regimens have drug interactions with combined oral contraceptives
 - Decrease or increase in blood levels of ethinyl estradiol, norethindrone, or norgestimate could potentially
 - Decrease contraceptive efficacy
 - Increase estrogen- or progestin-related adverse events (eg, thromboembolism)
- Women receiving ARVs with significant interactions with hormonal contraceptives should use an **additional or alternative contraceptive**, consider ARV switch

Drug Interactions Between Hormonal Contraceptives and ARVs

Hormonal Contraceptive	NRTI	PI				NNRTI				INSTI		
	Any*	ATV	LPV	DRV	RTV	EFV	NVP	ETR	RPV	DTG	RAL	EVG/c
Combined oral contraceptives												
Etonogestrel or levonorgestrel implant												
Transdermal ethinyl estradiol												
Norethisterone (norethindrone)												
DMPA injectable												

*Includes 3TC, ABC, ddI, d4T, FTC, TDF, ZDV.

 No clinically significant interaction or interaction unlikely

 Potential interaction that may require monitoring or regimen alteration

Systematic Review

Pregnancy and HIV disease progression: a systematic review and meta-analysis

Clara Calvert and Carine Ronsmans

- In the absence of ART, pregnancy is associated with small but appreciable increases in the risk of several negative HIV outcomes, but the evidence is too weak to draw firm conclusions.
- When ART is available, the effects of pregnancy on HIV disease progression are attenuated and there is little reason to discourage healthy HIV-infected women who desire to become pregnant from doing so.

APR cohort: key findings

- No increase in overall birth defect rate from July 2013 to January 2014
- 449 outcomes with birth defects from 15,779 live births with exposure at any time during pregnancy
- Comparable prevalence of defects with initial exposure during 1st vs 2nd/3rd trimester

Primary prospective analysis	January 2014, % (95% CI)
Outcomes	16,933
Prevalence of birth defects	
1 st trimester	2.8 (2.5–3.3)
2 nd /3 rd trimester	2.8 (2.5–3.2)
any trimester	2.8 (2.6–3.1)
1 st to 2 nd /3 rd trimester prevalence ratio	1.01 (0.84–1.21)

Antiretroviral Pregnancy Registry Interim report. June 2014 (1 Jan 1989–31 Jan 2014). Available from: http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. Accessed January 2015.

APR cohort: prevalence of birth defects by ARV drug

- Except for didanosine and nelfinavir,^a there were no increases of concern in risk with individual drugs
- For abacavir, atazanavir, darunavir, didanosine, efavirenz, indinavir and stavudine, sufficient first trimester exposures were monitored to detect at least a twofold increase in risk of overall birth defects
- No such increases have been detected to date

Regimen ^b	Defects/ live births	Prevalence, % (95% CI)
Abacavir	28/925	3.0 (2.0-4.4)
Atazanavir	20/922	2.2 (1.3-3.3)
Darunavir	6/258	2.3 (0.9-5.0)
Didanosine	20/418	4.8 (2.9-7.3)
Emtricitabine	35/1543	2.3 (1.6-3.1)
Efavirenz	18/797	2.3 (1.3-3.5)
Indinavir	7/289	2.4 (1.0-4.9)
Lamivudine	137/4418	3.1 (2.6-3.7)
Lopinavir	26/1174	2.2 (1.4-3.2)
Nelfinavir	47/1212	3.9 (2.9-5.1)
Nevirapine	31/1068	2.9 (2.0-4.1)
Ritonavir	53/2391	2.2 (1.7-2.9)
Stavudine	21/809	2.6 (1.6-4.0)
Tenofovir	47/2141	2.2 (1.6-2.9)
Zidovudine	129/4034	3.2 (2.7-3.8)

^aFor didanosine and nelfinavir, there is a modest but significant increase in overall defect rate vs MACDP.

^bDolutegravir, elvitegravir, raltegravir and rilpivirine: < 200 1st trimester exposed live births included in the registry to date

Italian perinatal cohort: prevalence of birth defects by ARV drug

Antiretroviral treatment	Exposed during first trimester				Odds ratio (95% CI) with reference to unexposed*	P
	Total n (%)	With birth defects				
		n	%	95% CI		
Any antiretroviral treatment	720 (56.2)	23	3.2	1.9–4.5	0.94 (0.51–1.75)	0.848
Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors	716 (55.9)	23	3.2	1.9–4.5	0.95 (0.51–1.76)	0.862
Lamivudine	544 (42.5)	21	3.9	2.2–5.5	1.14 (0.61–2.15)	0.674
Zidovudine	358 (27.9)	8	2.2	0.7–3.8	0.65 (0.28–1.51)	0.317
Tenofovir	173 (13.5)	5	2.9	0.4–5.4	0.85 (0.31–2.31)	0.748
Stavudine	139 (10.9)	7	5.0	1.4–8.7	1.51 (0.62–3.67)	0.360
Didanosine	98 (7.7)	1	1.0	0–3.0	0.29 (0.04–2.22)	0.236
Abacavir	88 (6.9)	3	3.4	0–7.2	1.01 (0.29–3.47)	0.991
Emtricitabine	87 (6.8)	2	2.3	0–5.4	0.67 (0.15–2.93)	0.596
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	273 (21.3)	11	4.0	1.7–6.4	1.20 (0.56–2.55)	0.641
Nevirapine	192 (15.0)	9	4.7	1.7–7.7	1.40 (0.62–3.16)	0.413
Efavirenz	80 (6.2)	2	2.5	0–5.9	0.73 (0.17–3.20)	0.678
Etravirine	1 (0.1)	0	0	–	–	–
Protease inhibitors	353 (27.6)	11	3.1	1.3–4.9	0.92 (0.43–1.95)	0.823
Ritonavir**	231 (18.0)	8	3.5	1.1–5.8	1.02 (0.44–2.37)	0.957
Lopinavir	140 (10.9)	6	4.3	0.9–7.6	1.28 (0.50–3.26)	0.609
Nelfinavir	89 (6.9)	3	3.4	0–7.1	0.99 (0.29–3.43)	0.994
Atazanavir	63 (4.9)	2	3.2	0–7.5	0.93 (0.21–4.11)	0.929
Saquinavir	22 (1.7)	0	0	–	–	–
Amprenavir	16 (1.2)	0	0	–	–	–
Indinavir	15 (1.2)	0	0	–	–	–
Darunavir	4 (0.3)	0	0	–	–	–
Tipranavir	1 (0.1)	0	0	–	–	–
Other	5 (0.4)	0	0	–	–	–
Enfuvirtide	2 (0.2)	0	0	–	–	–
Raltegravir	3 (0.2)	0	0	–	–	–

No associations were found between major birth defects and first-trimester exposure to any ARV treatment (OR 0.94, 95% CI 0.51–1.75), main drug classes (NRTI, OR 0.95, 95% CI 0.51–1.76; NNRTI, OR 1.20, 95% CI 0.56–2.55; PI, OR 0.92, 95% CI 0.43–1.95), and individual drugs

ART in gravidanza

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> Lo schema terapeutico consigliato include due inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (IP/r) o due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore dell'integrasi (INT). 	[AII]	[1-6]
<ul style="list-style-type: none"> Lo schema terapeutico alternativo include due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI). 	[AII]	[12,14-18]
<ul style="list-style-type: none"> NRTI raccomandati: tenofovir/emtricitabina (maggiore potenza, entrambi attivi su HBV); possibile considerare abacavir/lamivudina se HIV-RNA < 100.000 cp/mL e se HLA-B-57 01 assente. 	[BII]	
<ul style="list-style-type: none"> IP: utilizzare in associazione a booster farmacologico con ritonavir. Raccomandati atazanavir/r o darunavir/r. Per quest'ultimo solo in situazioni particolari considerare la somministrazione due volte al di 	[AII] [BII]	
<ul style="list-style-type: none"> IP alternativi: lopinavir/r 		
<ul style="list-style-type: none"> INI: raltegravir. In particolare va utilizzato laddove è richiesta rapida soppressione della carica virale o in caso di possibile intolleranza/tossicità a regimi comprendenti IP/r. 	[AII]	
<ul style="list-style-type: none"> INI alternativi: dolutegravir. 		
<ul style="list-style-type: none"> NNRTI: efavirenz: non iniziare nelle prime sei settimane di sviluppo embrionale. Nevirapina: non iniziare se T CD4+ > 250 cellule/μL o in caso di epatopatia preesistente (aumentato rischio di epatotossicità e rash grave). 	[BIII] [AII]	
<ul style="list-style-type: none"> NNRTI alternativi: rilpivirina. 	[BII]	

Nota: per alcuni farmaci di uso corrente o raccomandati nell'adulto le informazioni d'uso in gravidanza sono insufficienti per consigliarne l'uso come "terapia iniziale": etravirina, maraviroc, elvitegravir+cobicistat, IP/cobicistat, cobicistat, TAF.

Tabella 5b – Considerazioni sulla scelta di farmaci o regimi già in atto al riscontro di gravidanza.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<ul style="list-style-type: none"> Proseguire la terapia con efavirenz se presentazione dopo le prime sei settimane di sviluppo embrionale 	[AII]	[1-6, 17]
<ul style="list-style-type: none"> Intensificare in caso di duplice o monoterapia con IP; è raccomandato riportare a regimi con 3 farmaci 		
<ul style="list-style-type: none"> Considerare il proseguimento della terapia con etravirina, maraviroc, elvitegravir/cobicistat, IP/cobicistat, TAF (di cui a tutt'oggi disponibili dati insufficienti sull'uso in gravidanza) in caso di terapia efficace virologicamente già in atto con tali farmaci e di riscontro di gravidanza dopo la 12a settimana di gestazione. 	[AIII] [CIII]	[1-3]

WHO Recommendations: ART in Pregnant or Breastfeeding Women

Preferred Combination ¹		Alternative Combination ¹	
NNRTI	NRTIs	NNRTI	NRTIs
EFV	TDF + 3TC (or FTC)	EFV (or NVP)	AZT + 3TC
		NVP	TDF + 3TC (or FTC)

- DHHS: EFV can be used after first 8 wks of pregnancy²

¹WHO Guidelines. June 2016.

²DHHS Guidelines. July 2016.

Monitoraggio di HIV RNA in gravidanza

CONDIZIONE	MONITORAGGIO	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Se è già in terapia e con viremia < 50 copie/mL	<ul style="list-style-type: none"> Ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto. 	[AII]	[1-6] [7, 10]
Se è già in terapia con viremia > 50 copie/mL, o in cambio terapia	<ul style="list-style-type: none"> Mensilmente fino a viremia non rilevabile. Due-quattro settimane dopo il cambio. Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. A 34-36 settimane. 	[AII]	[1-6] [10]
Se con inizio della terapia in gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> Due-quattro settimane dopo l'inizio della terapia. Mensilmente fino a viremia < 50 copie/mL. Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto. 	[AII]	[1-6] [10]

Un'attenzione particolare va posta all'esecuzione di HIV RNA dalla 34-36 settimana di gravidanza fino al parto con la verifica dell'aderenza e di potenziali interazioni farmacologiche; considerare individualmente lo svolgimento di TDM e la possibilità di ottimizzazione o intensificazione del trattamento al fine di raggiungere la non rilevabilità [AII].

In caso di fallimento virologico il trattamento andrà modificato tempestivamente, utilizzando il test di resistenza come criterio guida, per garantire i più bassi livelli possibili di carica virale al momento del parto [AIII] (vedi di seguito).

Modalità del parto

GESTIONE INFETTIVOLOGICA E OSTETRICA	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Donne in terapia antiretrovirale: Modalità del parto: - Parto vaginale se HIV-RNA non rilevabile (<50 copie/ml) e cellule T CD4+ >200 cell/μL da almeno 4 settimane e se le condizioni ostetriche lo consentono. Evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale (posizionamento di elettrodo sulla testa fetale). Evitare l'episiotomia di routine e limitare l'utilizzo di ventosa ostetrica. Non controindicazione al parto vaginale in caso di coinfezione HIV/HCV. Aspetti terapeutici: - Per le donne già in trattamento antiretrovirale e con RNA stabilmente non rilevabile la aggiunta di zidovudina ev intrapartum al regime in corso non è raccomandata. - Se HIV-RNA rilevabile, raccomandata zidovudina in infusione ev proseguendo i restanti farmaci antepartum secondo gli orari previsti, compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto. L'aggiunta di nevirapina in singola dose al parto per potenziare un regime di combinazione non appare raccomandabile per assenza di significativo beneficio aggiuntivo in termini di trasmissione e potenziale selezione di ceppi resistenti nella madre	[AI] [AIII] [AIII] [AII] [AI] [BI]	[1-6] [7] [19]
Donne non in cART, con diagnosi di HIV al parto o con HIV-RNA > 50 copie/mL: Modalità del parto: - Taglio cesareo Aspetti terapeutici: - Donne con HIV già noto o appena identificato che si presentano in prossimità del parto ma non in travaglio: effettuare cART (selezionare per rapidità di abbattimento virale, potenza/barriera genetica ed utilizzare adeguate "residui terapeutici" a causa del profilo farmacocinetico delle molecole per regimi/farmaci a dimostrato rischio di resistenza), considerando uso di raltegravir. Taglio cesareo elettivo. Consulenza del neonatologo per definizione profilassi neonatale.	[AII] [AIII]	[1-6] [12,19-20]

Tabella 7- Rottura prematura membrane (PROM).

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
PROM ≥ 37set. - Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale > 50 copie/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente.	[AIII]	[1-7]
PROM 34-37 sett. - Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale >50 copie/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente.		[22]
PROM <34 sett. - Induzione della maturità polmonare tramite la somministrazione di steroidi; valutazione del timing del taglio cesareo.		
In caso di insorgenza di travaglio >34 - <37set. a membrane integre: - Valutazione multidisciplinare del timing e modalità del parto.		
NB: Consigliata profilassi antibiotica perioperatoria in caso di taglio cesareo, rottura prematura delle membrane e parto per via vaginale con episiotomia estesa o lacerazione vaginale.		

Vertical transmission of HIV when viral load is suppressed

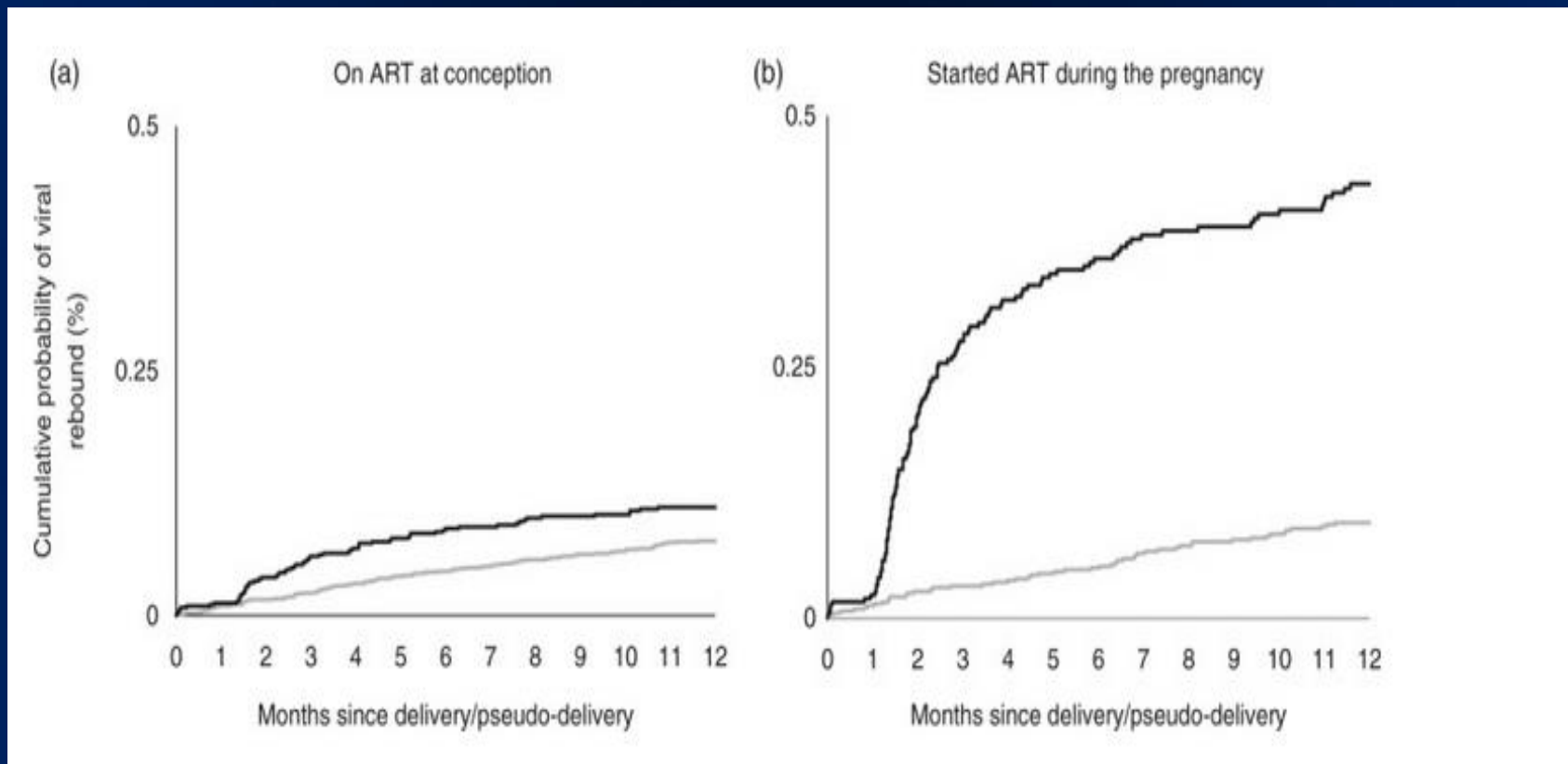
Study	Transmission rate by maternal VL	
	<50 copies/mL	≥50 copies/mL
UK/Ireland (n=11,515) ¹	0.09%	1.0%
France (n=5,271) ²	0.4%	Not reported

- Vertical transmission is possible, although extremely unlikely, when maternal viral load (VL) is <50 copies/mL

¹Townsend et al. *AIDS* 2014;

²Warszawski et al. *AIDS* 2008

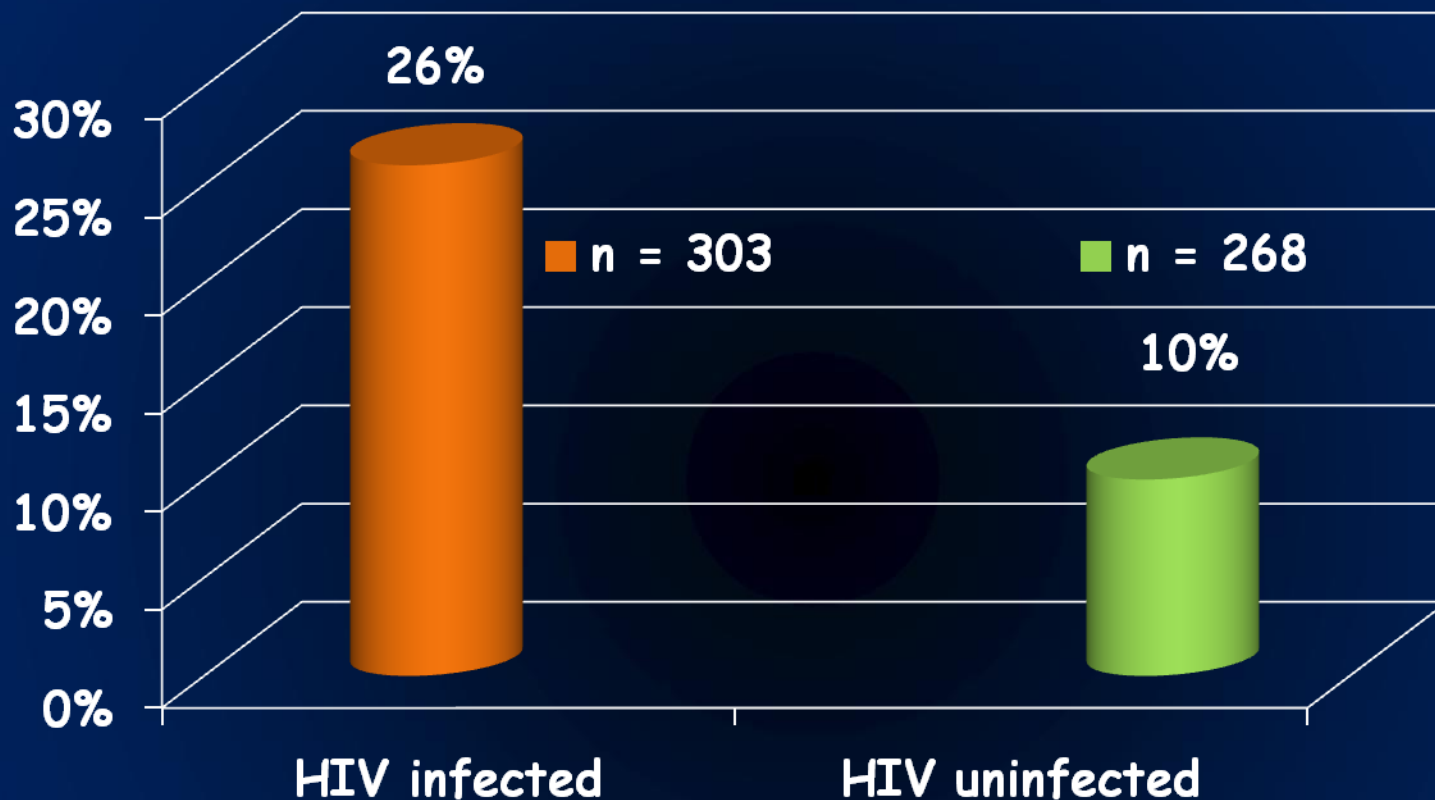
UK CHIC Study: the risk of viral rebound in the year after delivery in women remaining on ART



Postpartum women (black line) and controls (grey line)

Huntington S et al. AIDS 2015

Menopausa in età precoce (<40 aa)



Women living with HIV were 73% more likely to experience early onset of menopause, compared with HIV-uninfected women ($P=0.024$) (46 vs 47)

Menopausa e HIV

Attualmente non esistono studi prospettici che possano valutare il ruolo di HIV per se e/o HAART sulla menopausa

- l'età mediana di comparsa della menopausa nelle donne HIV+ è di 47 anni: probabile sottostima in quanto lo studio non coinvolge donne con età > di 50 anni
(Clark RA 2001)
- le donne in menopausa presentano un minimo decremento del numero di CD4+ rispetto alle donne in età fertile, ma questo non sembrerebbe essere associato alla menopausa (Van Benthm BH 2002)

HIV and depression

- Most common psychiatric disorder in HIV+ patients
- 2–3x more common than general population
- Potential consequences
 - ✓ Decreased adherence
 - ✓ Decreased quality of life
 - ✓ Increased likelihood of ART discontinuation
 - ✓ Substance abuse

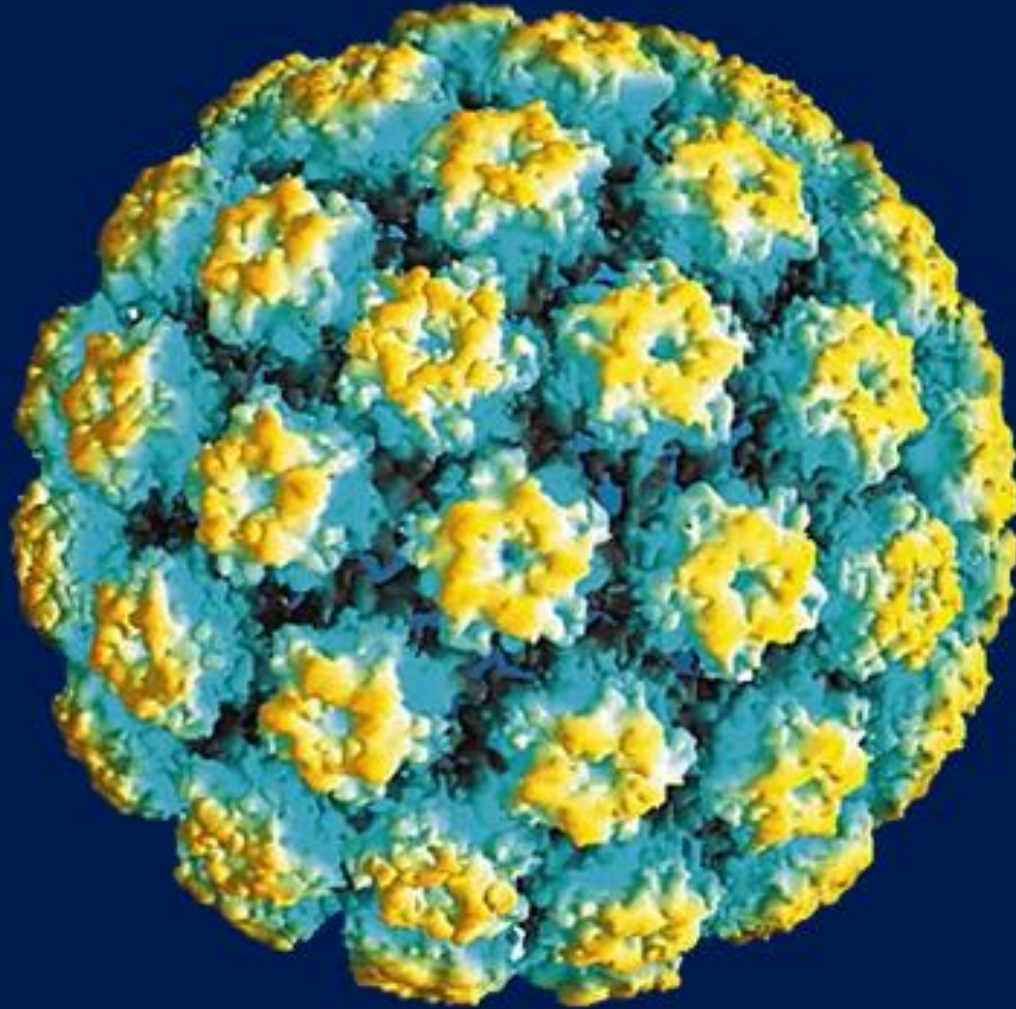
Depression and anxiety in women with HIV

- Depression and anxiety are common among women with HIV

Rates of depression in people living with HIV and AIDS are 5–10 times greater than the general population

Older people with HIV may have lower depressive symptoms and use of mental health services compared to younger people, possibly due to greater support

HIV & HPV in women



Fattori di rischio di infezione da HPV e di espressione di patologie HPV correlate

Infezione

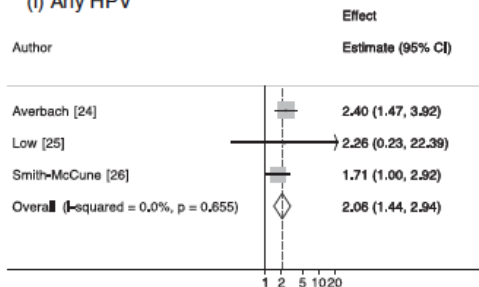
- Numero di partners sessuali
- Frequenza dei rapporti
- Numero dei partners sessuali del proprio partner
- Coinfezione con altre malattie sessualmente trasmesse
- Età al primo rapporto

Progressione

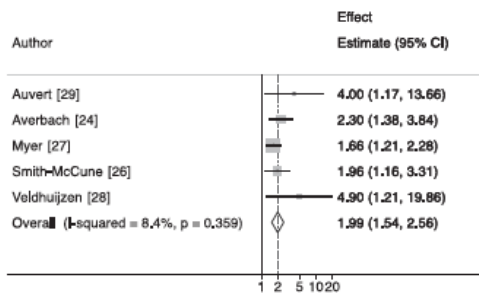
- Immunosoppressione (farmaci, chemioterapia ecc...)
- Infezione da HIV
- Fumo di sigaretta
- Fattori genetici predisponenti

Rischio di acquisizione di HIV in base allo stato di infezione da HPV

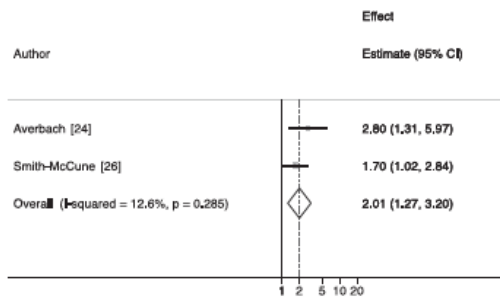
(i) Any HPV



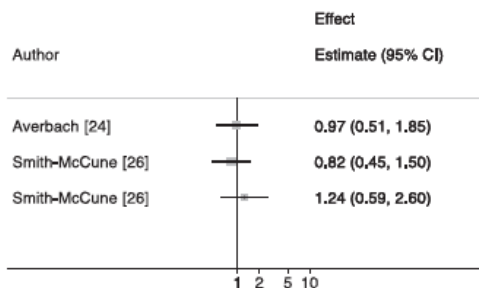
(ii) High-risk HPV



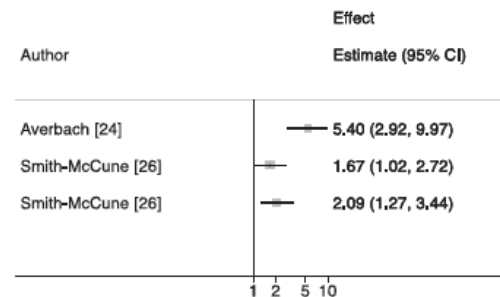
(iii) Low-risk HPV



(iv) Persistent HPV



(v) Nonpersistent HPV



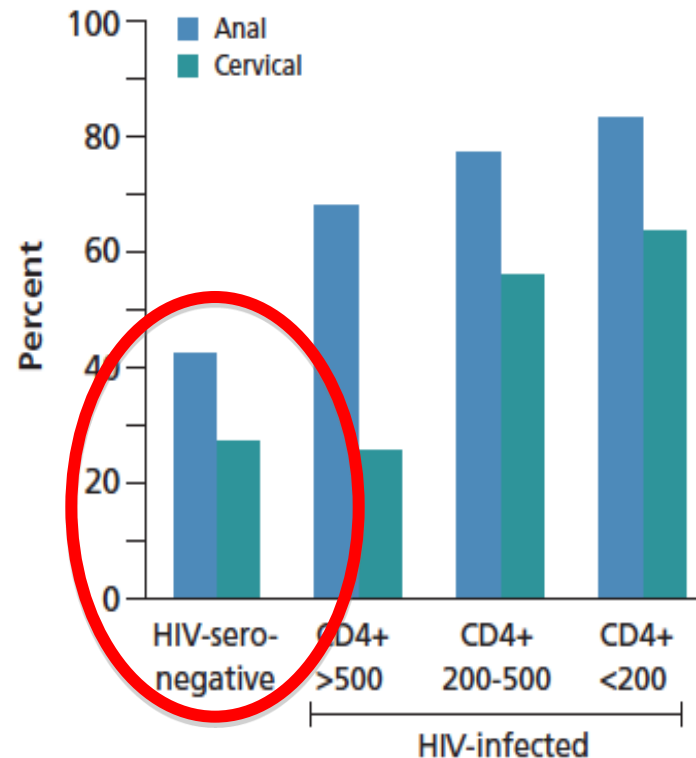
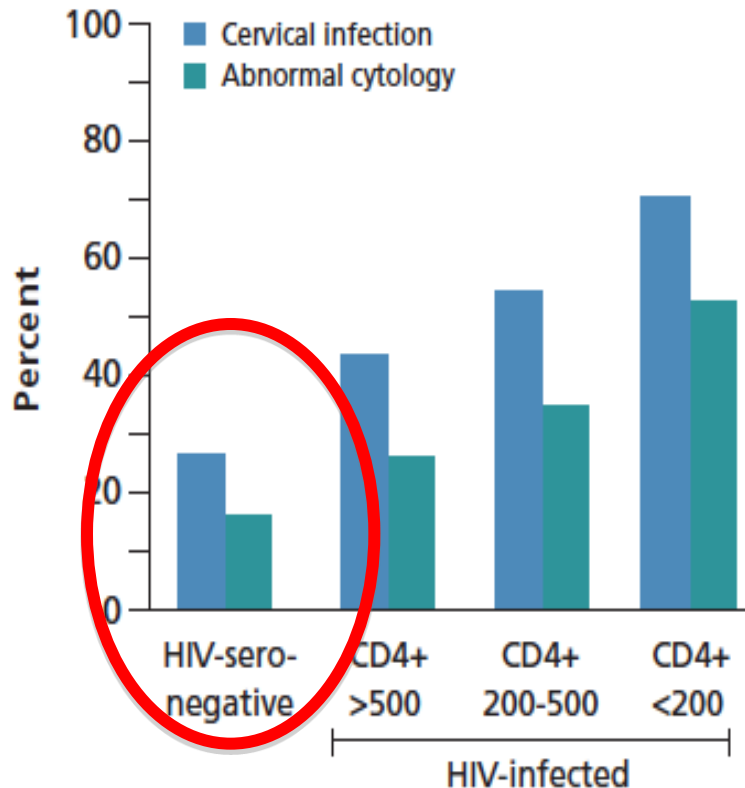
- Il rischio di acquisire HIV è 2 volte maggiore nelle donne con infezione da HPV
- Un effetto simile si osserva sia per i genotipi ad alto rischio, sia per quelli a basso rischio oncogeno.
- Due soli studi negli uomini, che mostrano un'associazione con un maggior rischio di acquisire HIV in entrambi i casi.

HPV & HIV

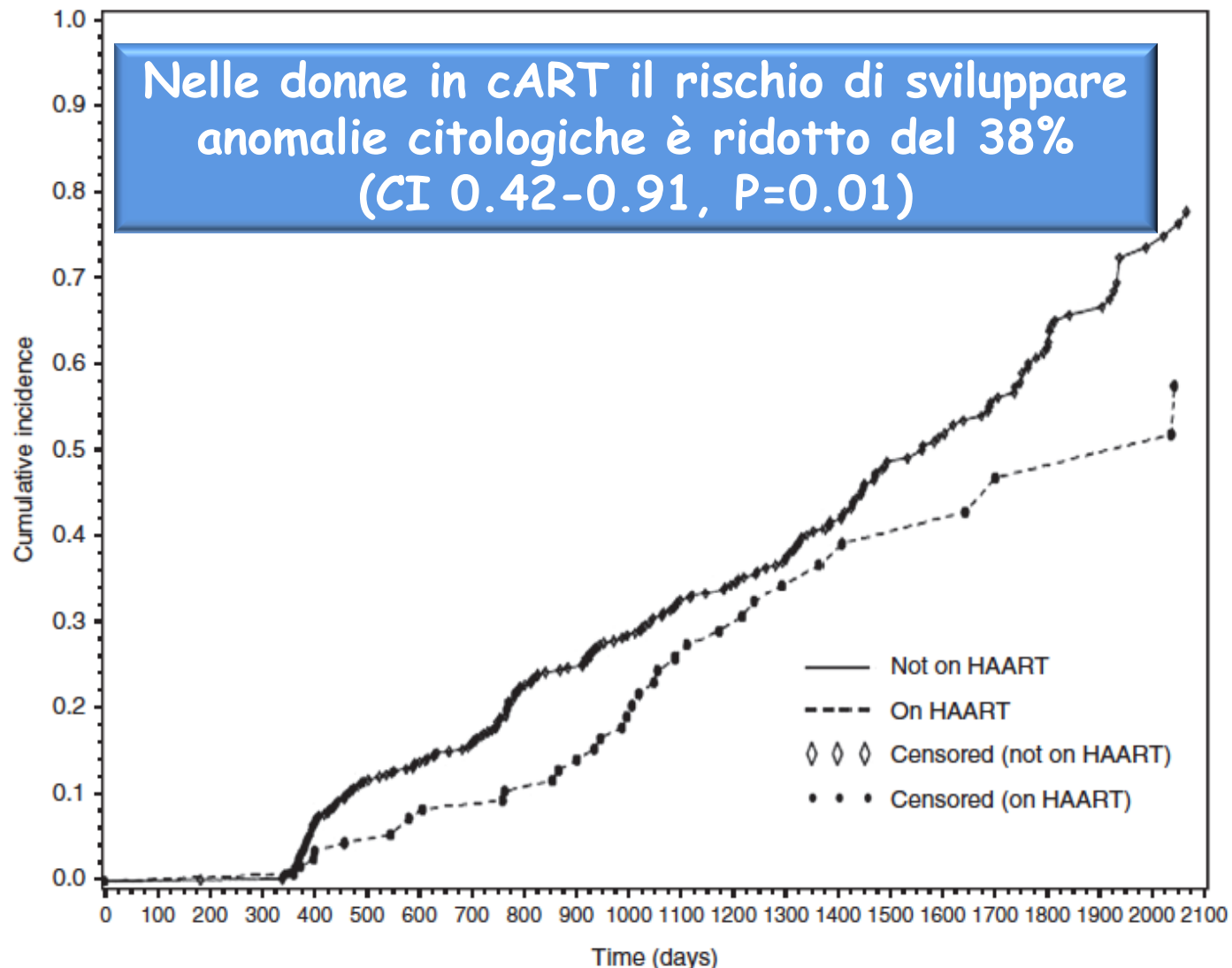
- In HIV positive women there is an increased prevalence of HPV infection and HPV-associated intra-epithelial neoplasia including cervical cancer, due to defective immune responses that cause lesions progression
- HIV positive women are more likely to have high-risk HPV (HR-HPV) than HIV-negative ones (HPV 16 followed by HPV 52-53-58 were the most common genotypes, multiple infections were common)
- Persistent HPV infection, a key feature of HR-HPV, seems to be the first step in the oncogenic process

*Garthey J, JAIDS 2014;
Carter JR, Aust NZ J Obstet Gynaecol 2011;
Heard I, BJOG 2013.*

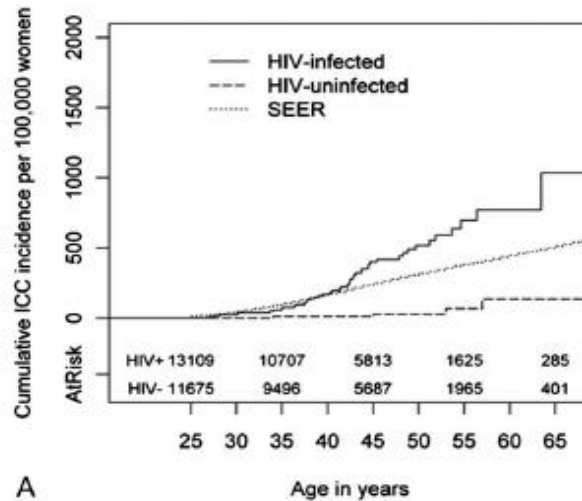
Prevalenza di infezione ano-genitale da HPV nella popolazione femminile con infezione da HIV e correlazione con alterazioni citologiche



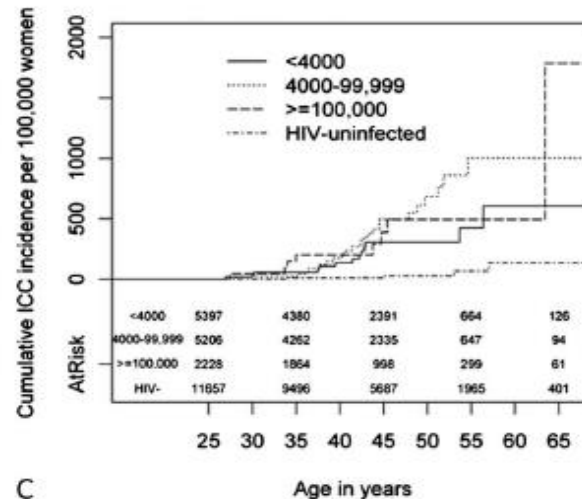
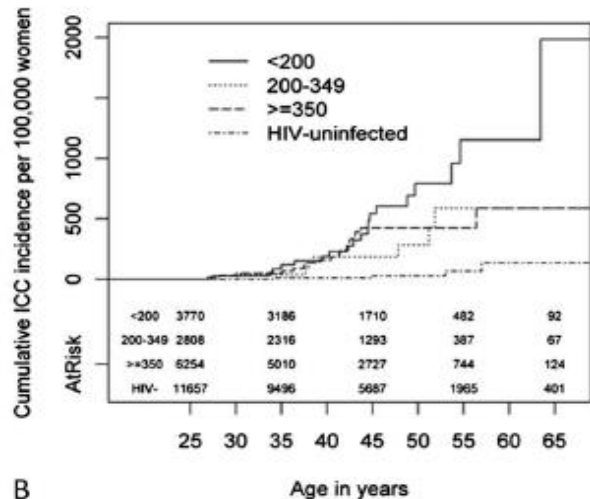
cART e lesioni cervicali HPV-relate



Aumentata incidenza di carcinoma della cervice uterina in HIV a bassi livelli di CD4



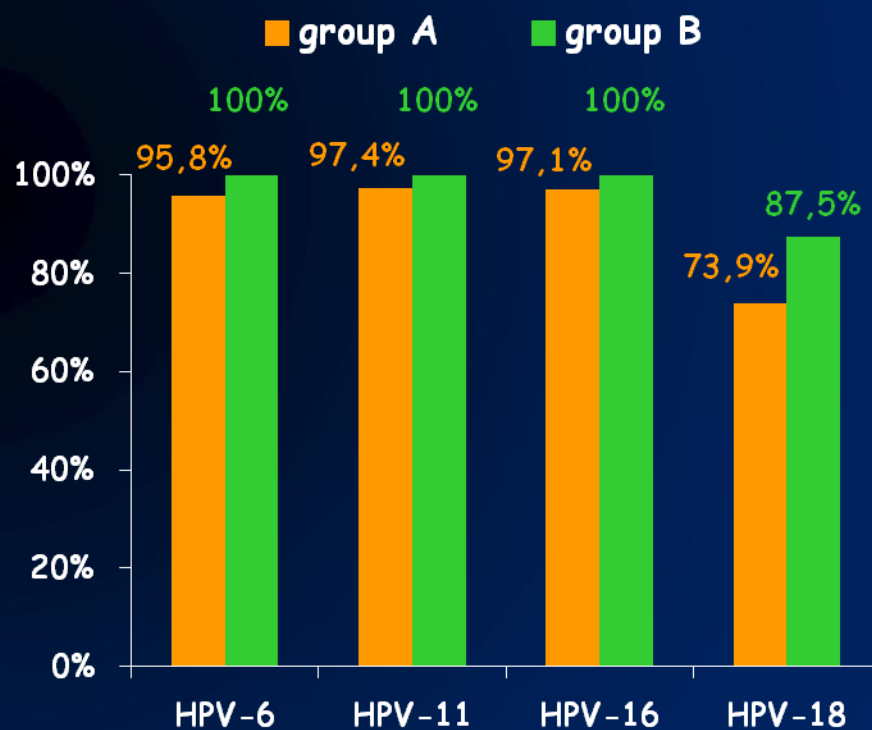
NA-ACCORD/IeDEA:
13.690 HIV +
12.021 HIV -
SEER



Immunogenicità del vaccino HPV nelle donne HIV+, 16-23 anni

- Open-label, 48-wk phase II trial in HIV+ women, age 16-23 yrs (n = 99)
 - Group A: ART naive or no ART for ≥ 6 mos
 - Group B: on ART for ≥ 6 mos, with 2 VL < 400 c/mL
 - Historical controls: HIV- women aged 16-23 yrs (n = 267)
- All pts received quadrivalent HPV vaccine at vaccine at Day 1, wk 8, and wk 24, then followed for 24 wks
- No AEs > grade 3 evaluated as related to vaccine

High levels of vaccine seroconversion in both groups at 48 wks



Vaccinazione anti-HPV nei pazienti HIV-positivi

- Eccellente profilo di sicurezza e induzione di un elevato tasso di sieroconversione verso gli antigeni virali contenuti nei vaccini, anche se, in particolare per HPV 18, con titoli anticorpali generalmente più bassi rispetto a quelli ottenuti nei pazienti HIV-negativi
- ART sembra incrementare la risposta immunitaria alla vaccinazione. Non sono ancora disponibili studi clinici sulla sua efficacia nel prevenire le neoplasie HPV associate in soggetti con HIV/AIDS
- La vaccinazione quadrivalente è raccomandata in base agli studi e per le implicazioni epidemiologiche AIII

HCV vertical transmission in HIV positive mothers

- The rate of HCV MTCT is increased when the mother is co-infected with HIV-1; in a recent metanalysis an adjusted odds ratio of vertical transmission of 2.56 (95%CI: 1.50-4.43) was found in HIV-positive mothers ¹
- The significant increase in HCV transmission disappeared in mothers receiving cART ².

¹Benova et al. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 765-73

²Mast et al *J Infect Dis* 2005; 192: 1880-89

Grazie per l'attenzione