

Trenduri actuale în abordarea PMTCT în România

**INFECȚIA HIV PEDIATRICĂ ȘI PREVENIREA
TRANSMITERII MATERNO-FETALE ÎN ROMÂNIA
DUPĂ 18 ANI DE SUPRAVEGHERE**

AUTORI:

**DR.MARIANA MĂRDĂRESCU, CONF.DR.MONICA LUMINOS,
DR.CRISTINA PETRE, DR.RUXANDRA DRĂGHICENOIU, DR.RODICA
UNGURIANU, DR.ANA MARIA TUDOR, DR.SORIN PETREA**

**TRANSMITEREA
MATERNO-FETALĂ A
INFECȚIEI HIV/SIDA**

**MANAGEMENTUL NOU-
NĂSCUTULUI DIN MAMĂ
SEROPOZITIVĂ HIV**

Material prelucrat din:

HIV/AIDS TREATMENT AND CARE
Clinical protocols for the WHO European Region
2006

GUIDELINES FOR THE USE OF ANTIRETROVIRAL AGENTS IN
PEDIATRIC HIV INFECTIONS
February 28, 2008

MANUALUL PENTRU ÎNGRIJIREA COPILULUI INFECTAT CU HIV
2004



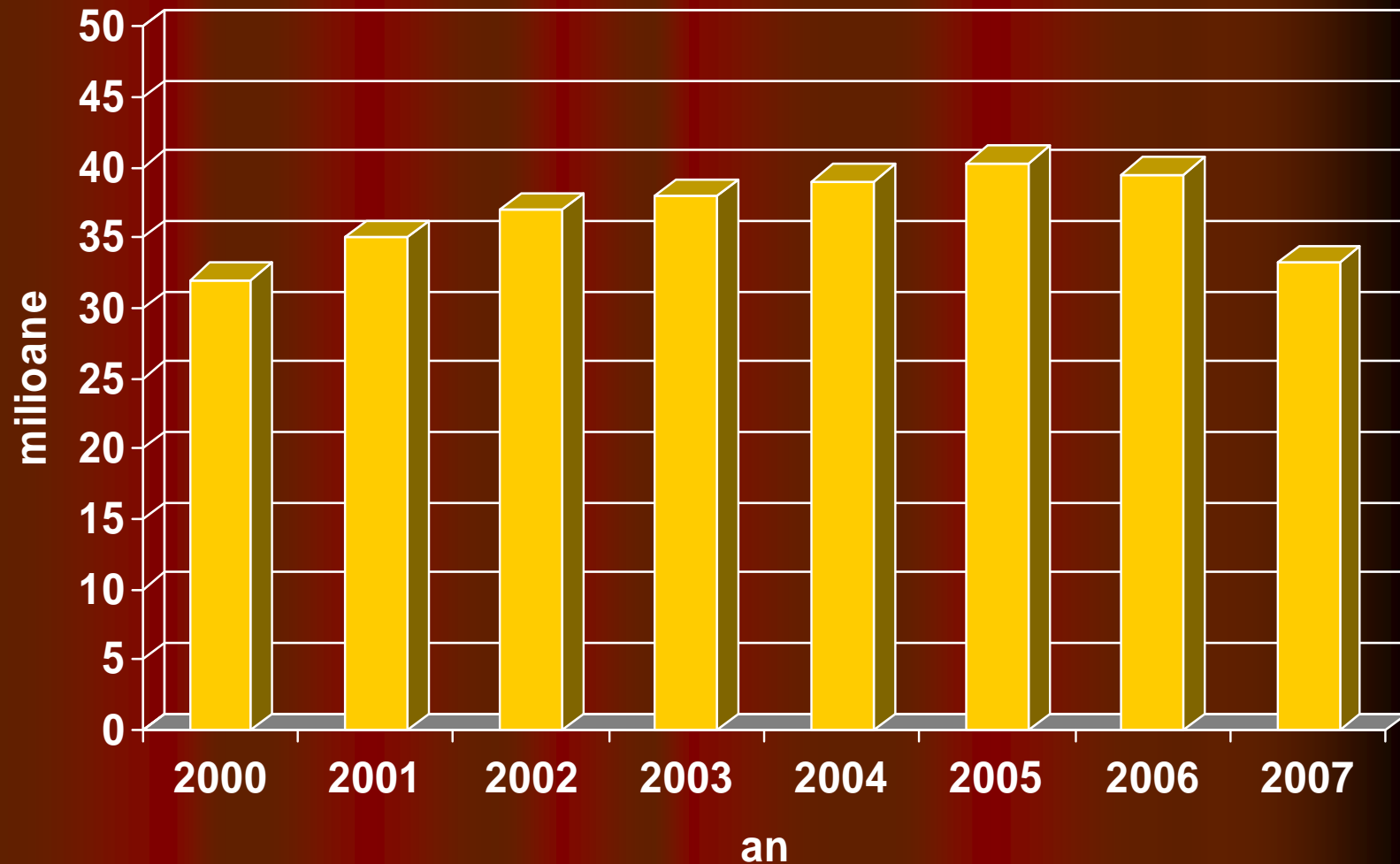
ESTIMĂRI PRIVIND
SITUAȚIA INFECȚIEI
HIV/SIDA ÎN LUME

Date generale HIV/SIDA în lume

Decembrie 2007

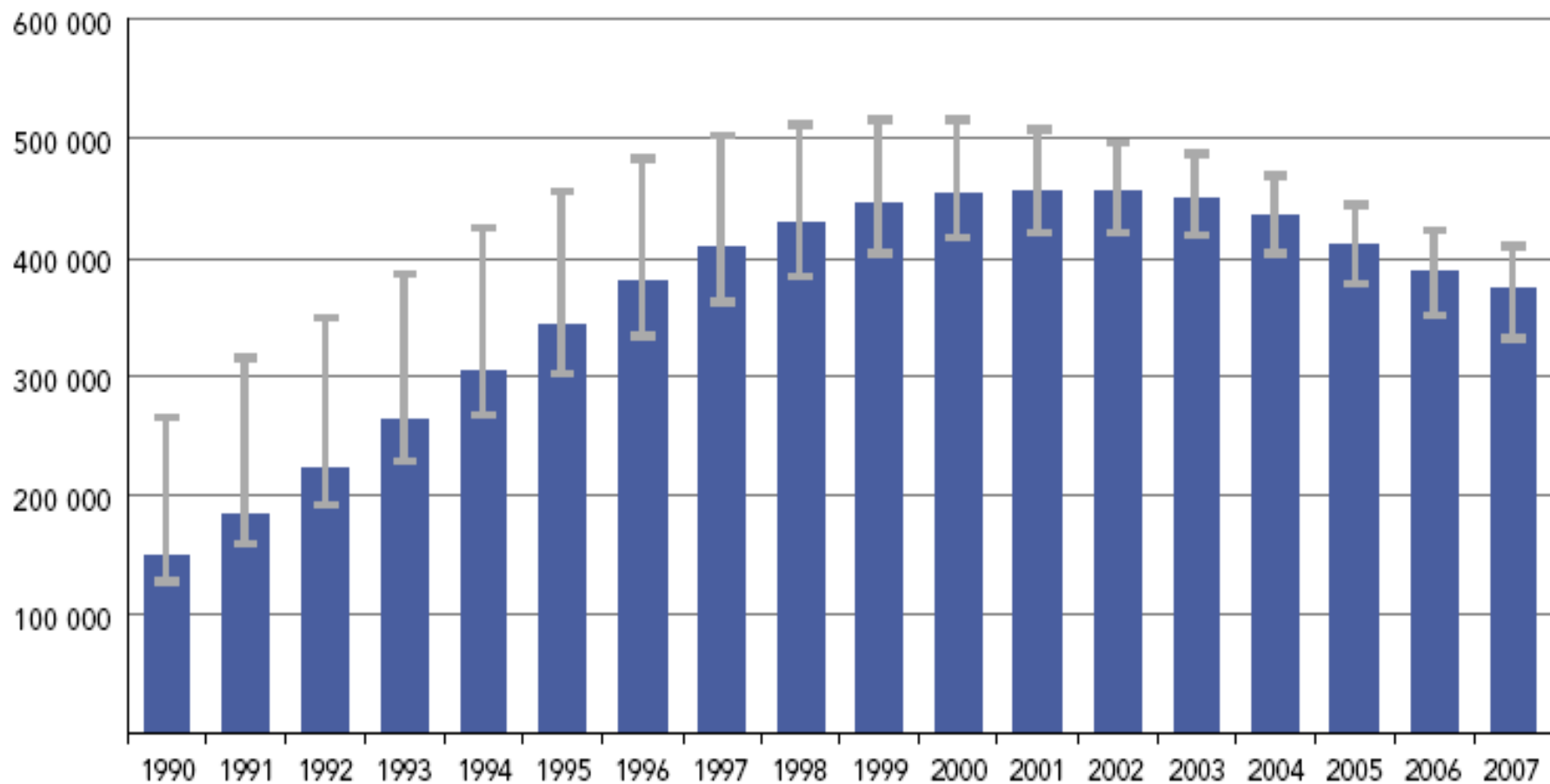
Număr persoane în viață cu HIV/SIDA	Total	33,2 milioane (30,6 – 36,1 milioane)
	Adulți	30,8 milioane (28,2 – 33,6 milioane)
	Femei	15,4 milioane (13,9 – 16,6 milioane)
	Copii < 15 ani	2,5 milioane (2,2 – 2,6 milioane)
Persoane infectate cu HIV în anul 2007	Total	2,5 milioane (1,8 – 4,1 milioane)
	Adulți	2,1 milioane (1,4 – 3,6 milioane)
	Copii < 15 ani	420 000 (350 000 – 540 000)
Decese datorate SIDA în 2007	Total	2,1 milioane (1,9 – 2,4 milioane)
	Adulți	1,7 milioane (1,6 – 2,1 milioane)
	Copii < 15 ani	330 000 (310 000 – 380 000)

Estimări privind numărul de persoane cu infecție HIV/SIDA aflate în viață, 2000-2007

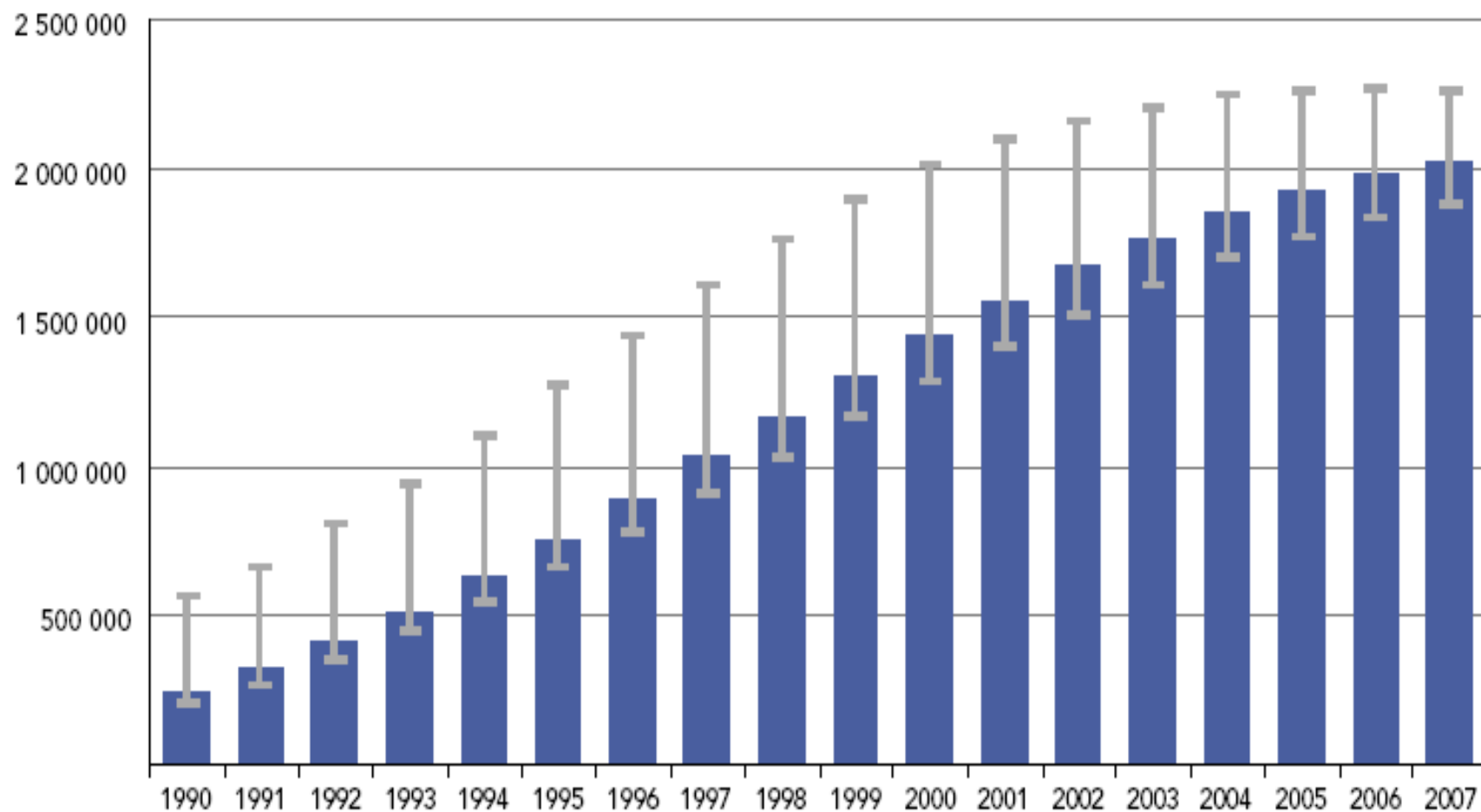


Sursa: AIDS epidemic update: December 2007

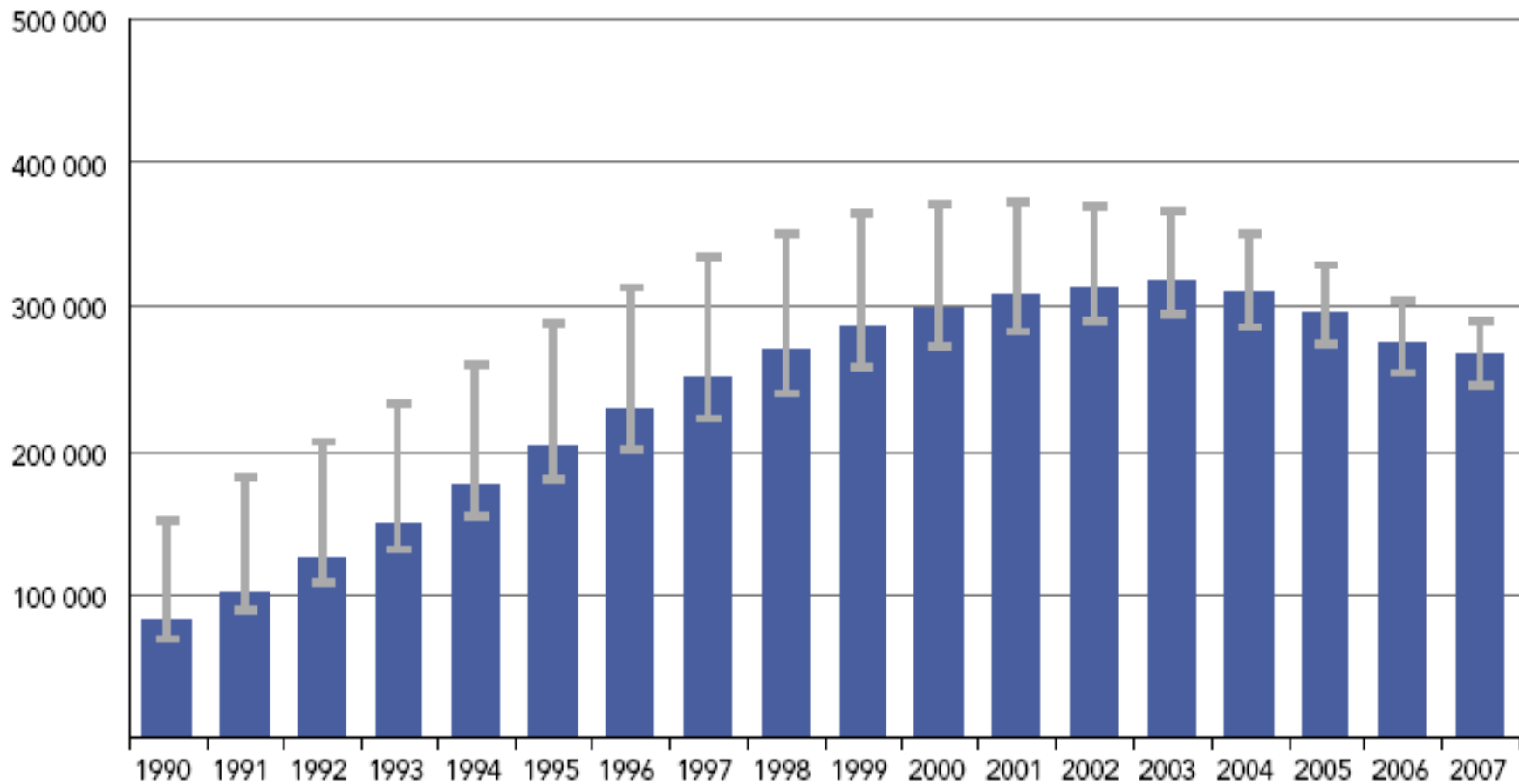
CAZURI NOI DE INFECȚIE HIV LA COPII, 1990-2007



COPII CU INFECȚIE HIV AFLAȚI ÎN VIAȚĂ, 1990-2007



DECESE LA COPII DATORITĂ SIDA, 1990-2007



Sursa: 2008 Report on the AIDS epidemic. Executive summary

Estimări globale HIV și SIDA la sfârșitul anului 2007



Copii (<15 ani)

- Copii cu HIV aflați în viață ----- 2.5 milioane [2,2 – 2,6 milioane]
- Copii nou infectați cu HIV în 2007 ----- 420 000 [350 000 – 540 000]
- Decese în 2007 datorate SIDA ----- 330 000 [310 000 – 380 000]

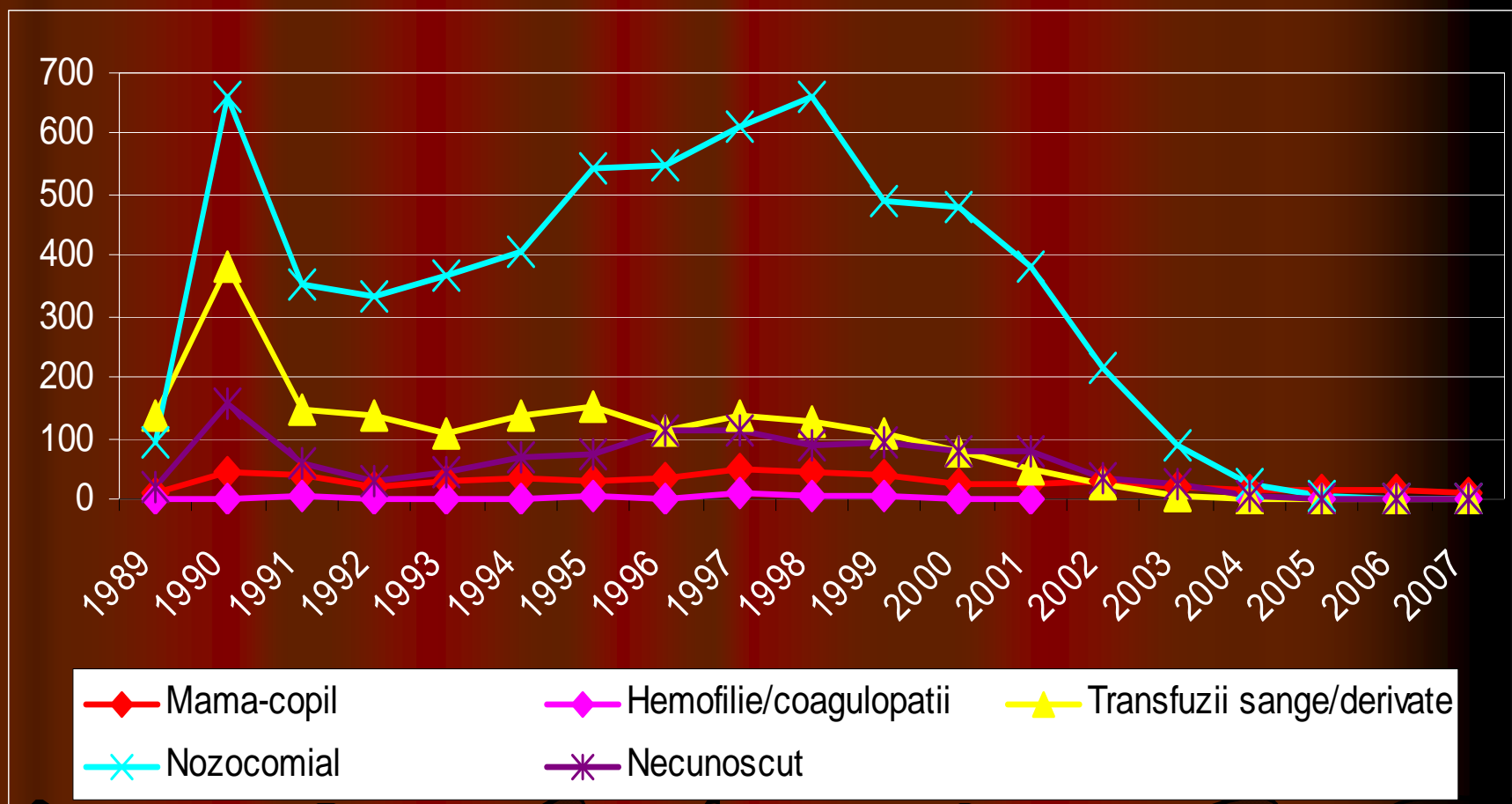
Numărul estimat de persoane care primesc și necesită terapie ARV, procentul de acoperire în țări membre OMS

Țări cu venituri scăzute și medii	Numărul estimat al persoanelor care au nevoie de TARV, 2007			Asigurarea cu terapie ARV - estimare Decembrie 2007			Numărul estimat al persoanelor care necesită TARV, 2007
	Estimat	Minim	Maxim	Estimat	Minim	Maxim	Reportat de țară
Armenia	660	<500	1 000	12%	8%	17%	860
Azerbaijan	580	<500	1 300	14%	6%	24%	
Belarus	4 300	3 000	6 200	20%	14%	29%	1 210
Georgia	<500	<200	<500	...			476
Ungaria	2 000	1 200	3 600	22%	13%	38%	
Kazakhstan	1 900	1 200	3 200	23%	14%	36%	1 078
Kyrgyzstan	610	<500	1 100	14%	8%	26%	345
Letonia	2 200	1 500	3 400	15%	9%	22%	
Lithuania	550	<500	1 200	18%	8%	31%	131
Polonia	9 300	5 500	17 000	36%	20%	62%	4 390
Republica Moldova	800	540	1 100	58%	43%	86%	856
Romania	8 900	5 400	10 000	73%	62%	>95%	6 418
Federația Rusă	190 000	120 000	300 000	16%	10%	25%	33 365
Serbia	3 700	2 100	7 700	17%	8%	30%	
Tajikistan	1 300	750	2 400	6%	4%	11%	79
Ukraina	91 000	69 000	120 000	8%	7%	11%	21 770
Uzbekistan	1 400	630	3 500	24%	9%	51%	

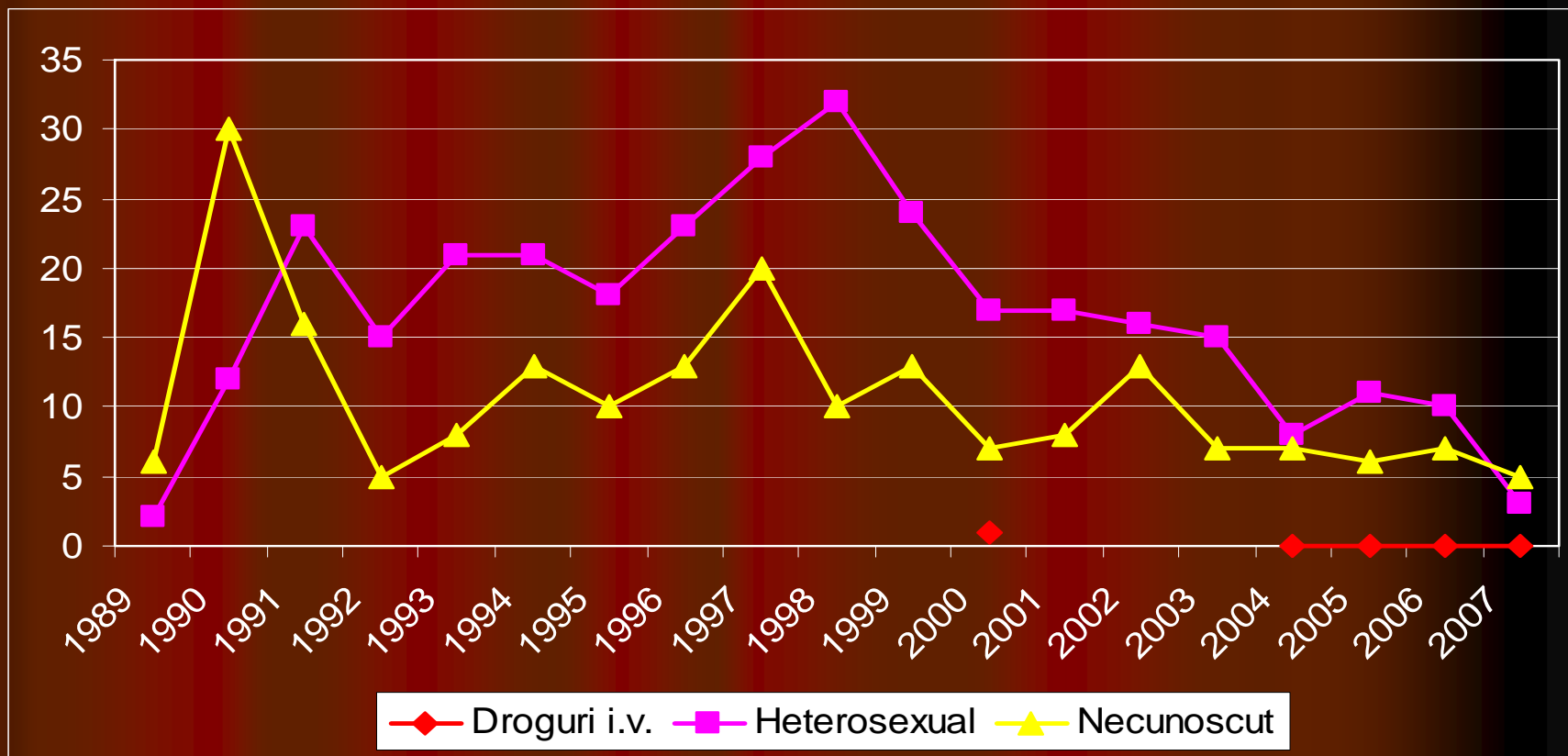


ROMÂNIA LA 31 DECEMBRIE 2007

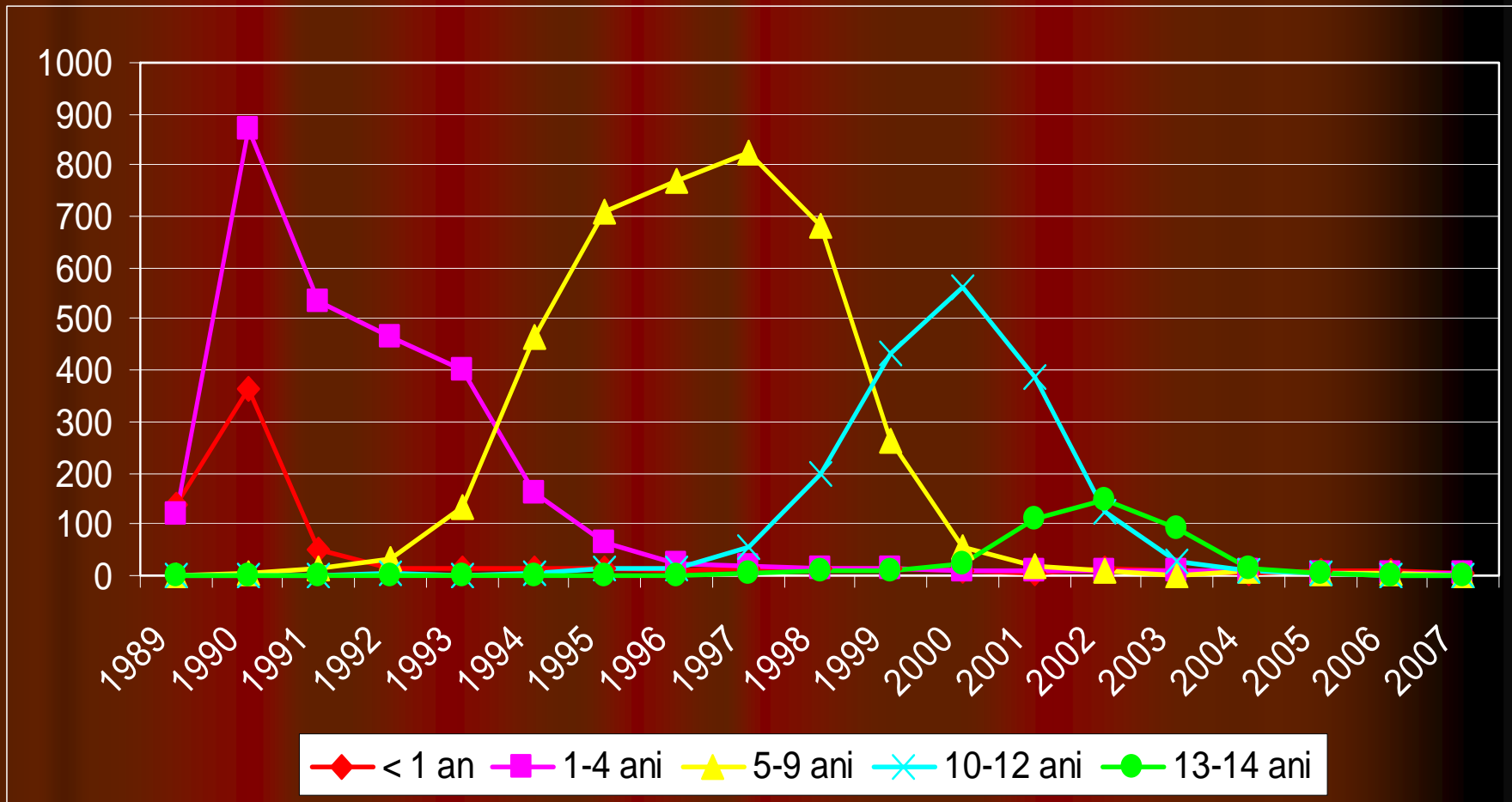
Calea probabilă de transmitere a infecției HIV/SIDA la copii (total cumulativ 1989-2007)



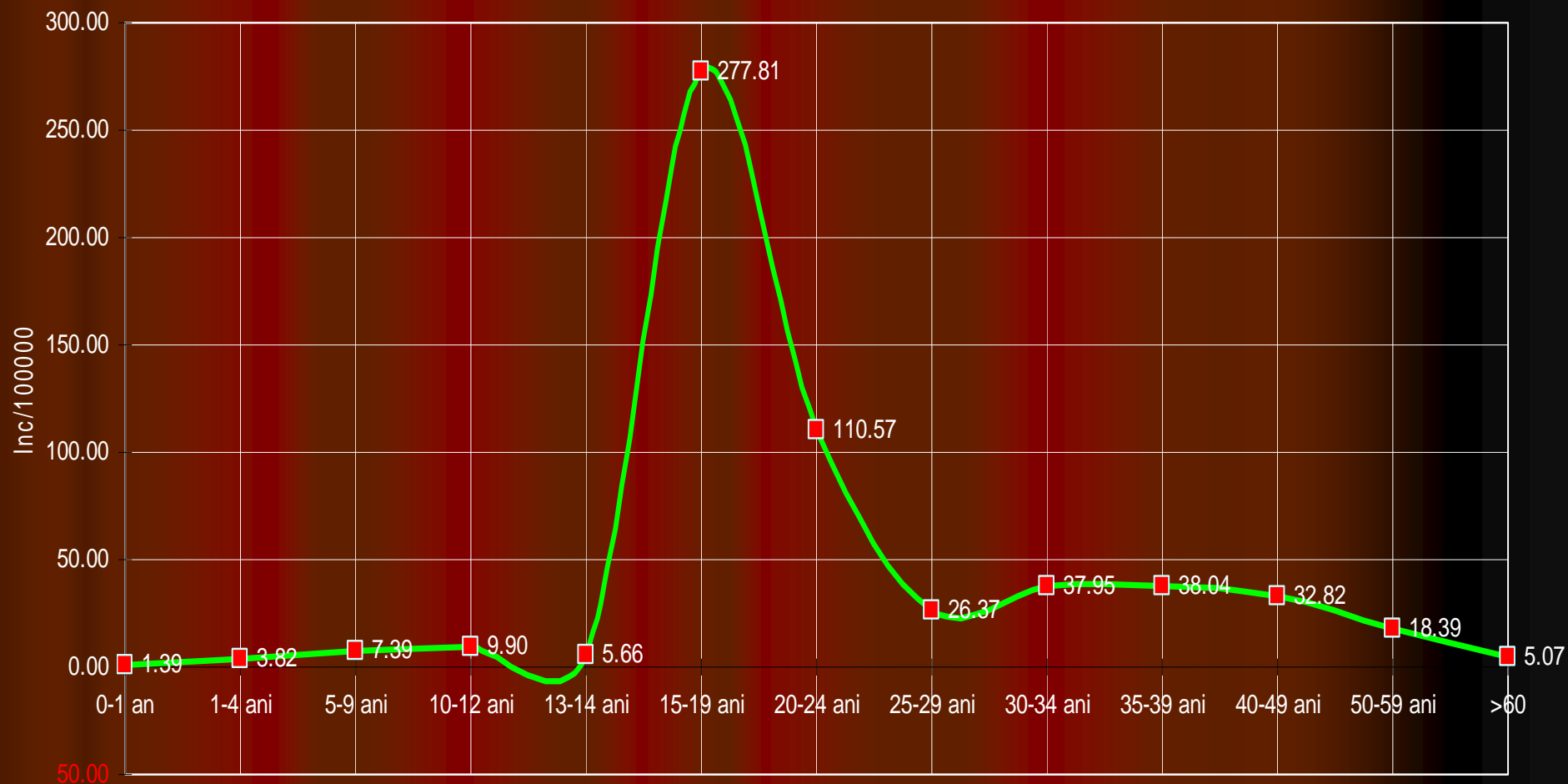
Factorii de risc ai mamei



Distribuția copiilor cu infecție HIV/SIDA pe grupe de vârstă (vârsta la data diagnosticului)



INCIDENȚA HIV/SIDA (CUMULATIV 1985-2008) PE GRUPE DE VÂRSTĂ DUPĂ VÂRSTA ACTUALĂ (LA 100 000 DE LOCUITORI) LA 30 IUNIE 2008



Sursa: Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea infecției HIV/SIDA în România – IBI “Prof.Dr.M.Balș”

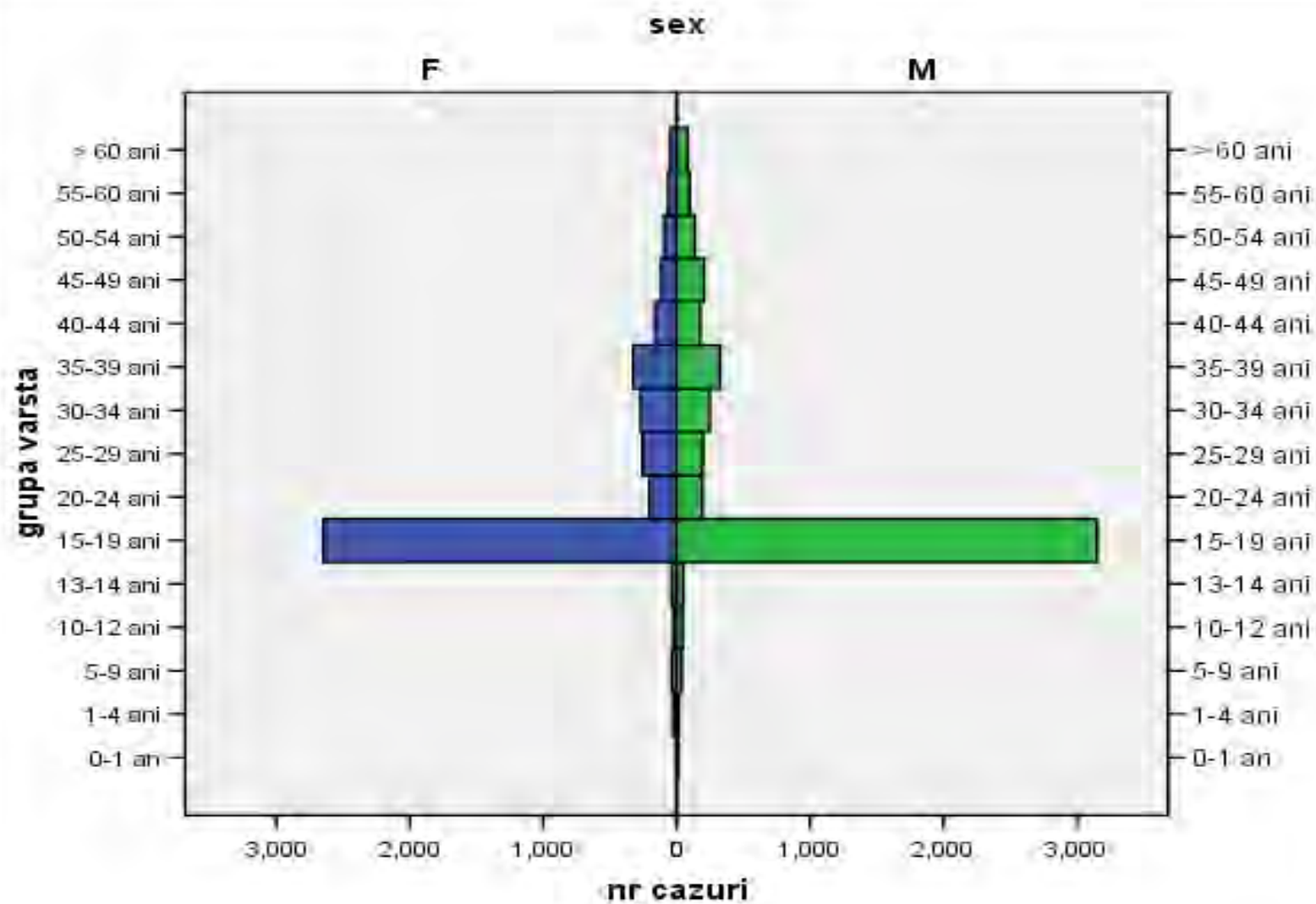
Numărul cazurilor de infecție HIV/SIDA depistate la copii și vârsta la data primei testări pozitive, între anii 1989 – 2007

Vârsta	Anul primei testări pozitive																		
	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07
0	160	612	90	30	24	19	17	10	12	16	16	9	7	12	10	6	9	11	4
1	107	803	189	62	46	10	7	3	6	5	4	1	2	2	5	4	3	0	0
2	17	301	259	149	38	7	7	4	3	5	1	1	4	1	2	3	2	2	0
3	0	40	143	251	135	22	14	2	3	1	0	3	1	3	2	1	1	2	0
4	0	8	25	112	235	140	40	17	6	2	8	1	1	0	2	0	2	1	3
5	0	5	9	23	123	308	152	37	14	5	7	3	1	1	0	2	0	1	0
6	0	1	0	7	25	154	366	200	42	12	2	1	3	1	1	0	1	1	0
7	0	0	1	3	4	32	173	315	196	43	13	1	1	1	0	1	0	1	0
8	1	0	1	1	5	8	38	149	316	189	27	9	4	0	0	2	0	0	0
9	0	1	1	0	1	3	15	34	154	248	143	25	5	4	2	1	4	1	1
10	2	0	1	2	0	1	7	9	30	99	209	135	32	9	1	0	0	0	0
11	1	0	1	1	0		5	3	13	20	79	212	130	13	5	0	0	0	1
12	0	1	0	0	1	3	3	6	8	3	27	83	154	92	16	8	5	0	0
13	0	1	2	1	2	2		4	3	3	9	21	80	132	80	9	3	0	0
14	0	0	2	0	1	2	5	5	4	1	6	12	16	72	119	55	12	5	1

Sursa: Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea infecției HIV/SIDA în România – IBI “Prof.Dr.M.Balș”

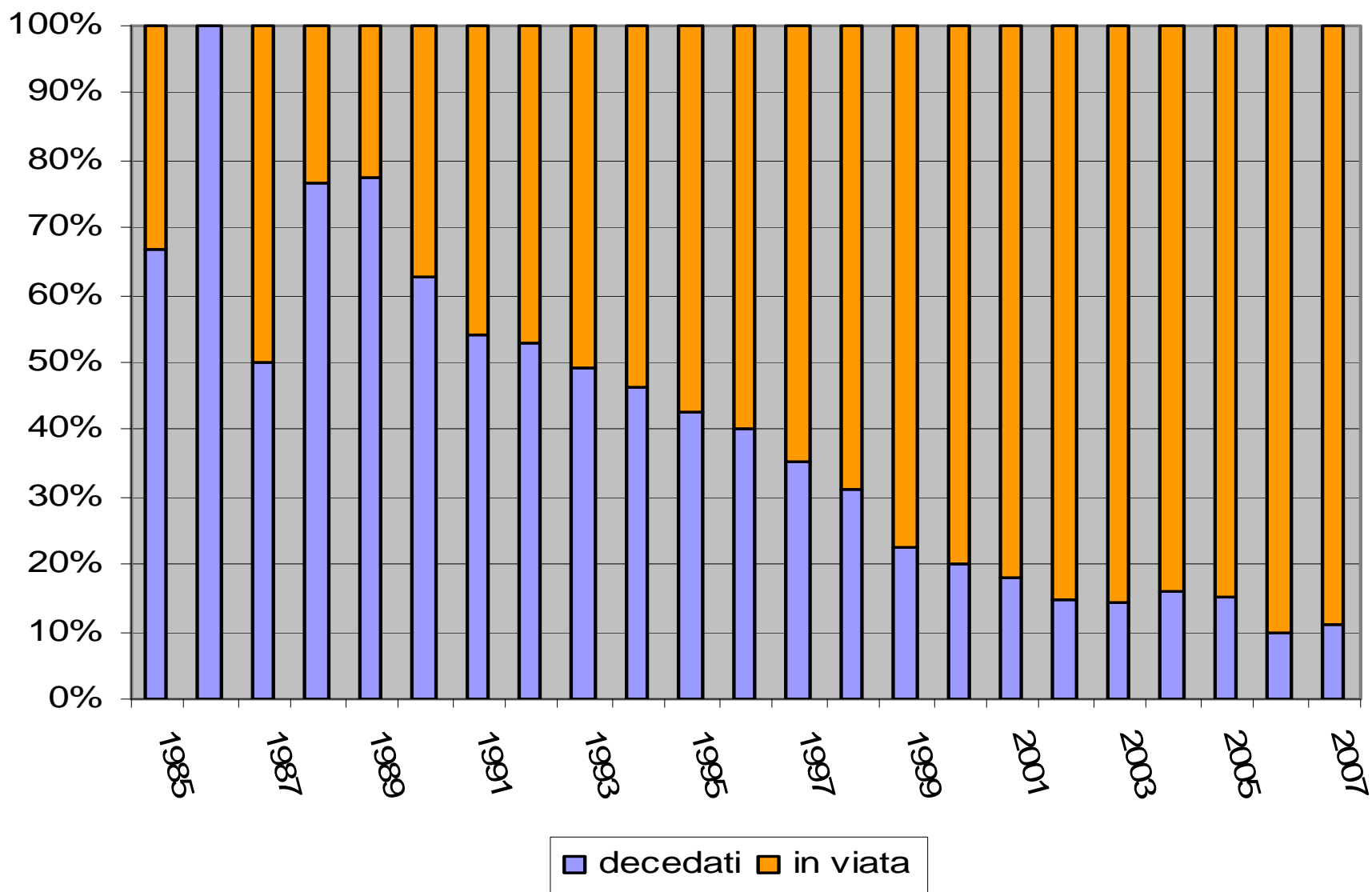


PIRAMIDA VÂRSTELOR DISTRIBUȚIA PACIENȚILOR CU INFECȚIE HIV/SIDA PE GRUPE DE VÂRSTĂ (DUPĂ VÂRSTA ACTUALĂ) ȘI SEX

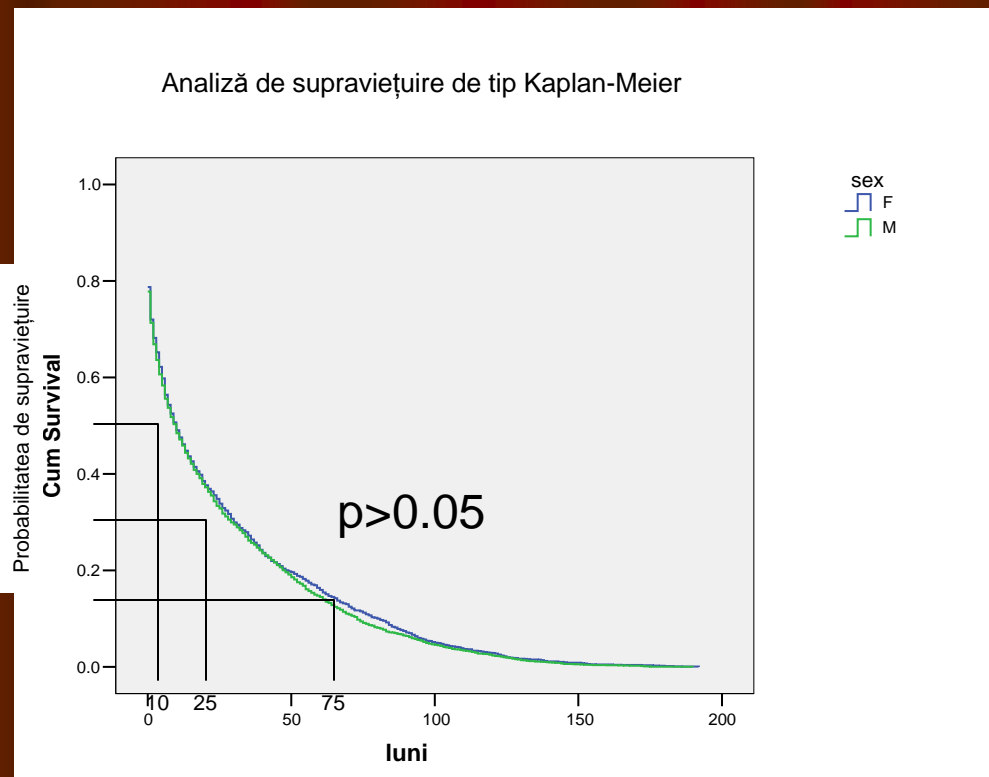


Sursa: Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea infecției HIV/SIDA în România – IBI “Prof.Dr.M.Balș”

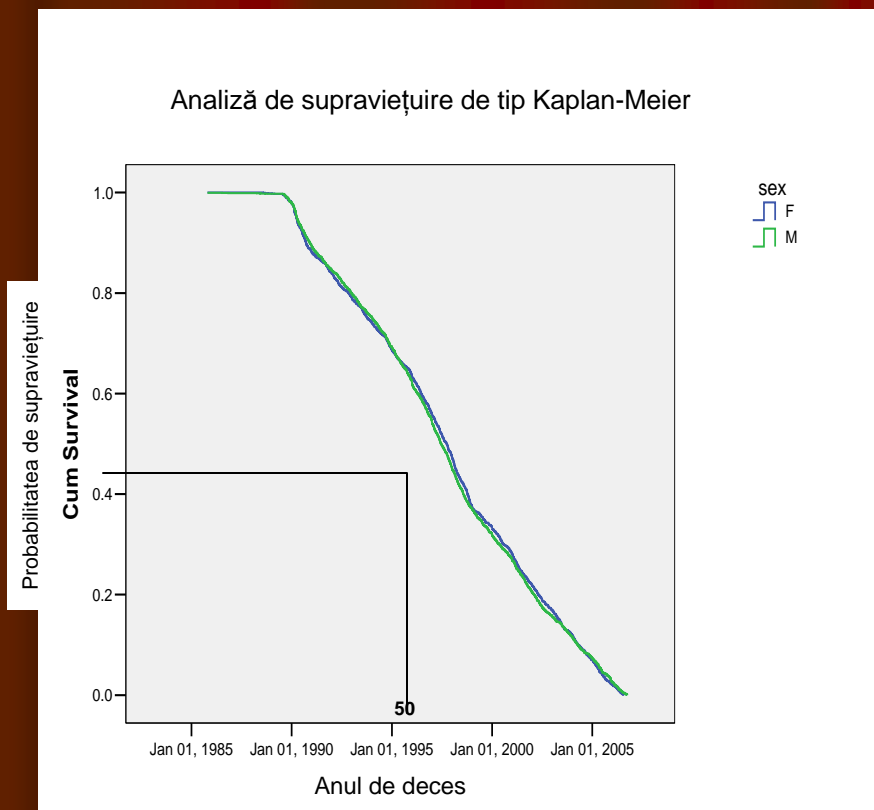
Statusul bolnavilor HIV/SIDA in functie de anul declararii (%)



Sursa: Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea infecției HIV/SIDA în România – IBI “Prof.Dr.M.Balș”



- 50% dintre decedați au avut o perioadă medie de supraviețuire de 10 luni,
- 10% dintre decedați au avut o perioadă medie de supraviețuire de 75 luni
- 25% au avut o perioadă medie de supraviețuire de 38 luni
- Limite: nu ia în calcul perioada fără tratament, schema ARV, durata tratamentului
- Durata medie de supraviețuire = 25.3 luni (C.I. 95% 24.3-26.2)
- Diferențe ne semnificative între sexe $p > 0.05$



- 50% au decedat înainte de 1997, (de introducerea triterapiei)

- OMS promovează o **strategie** cuprinzătoare de prevenție a infecției HIV la copii și sugari, printr-o abordare în patru mari direcții:
 - prevenția primară a infecției HIV—în general
 - prevenția sarcinilor nedorite în rândul femeilor infectate HIV
 - prevenția transmiterii infecției HIV de la mamă la făt
 - tratament, îngrijire și suport pentru mamele infectate HIV și familiile lor.

Obiectivele acestei strategii

- Eliminarea infecției HIV la copii până în 2010, prin reducerea ratei de infectare la sub 1/100.000 de nașteri și la sub 2% la copiii născuți din mame HIV pozitive și, de asemenea, reducerea proporției de copii infectați HIV cu 50%.
- Un număr tot mai mare de femei infectate HIV devin gravide iar copiii lor sunt expuși infecției atât "*in utero*" cât și în timpul nașterii și, ulterior, al alăptării.

- În absența oricărei intervenții, riscul transmiterii infecției HIV de la mamă la fătul său este de 15-30% pentru femeile ce nu alăptează; procentele cresc la 20-45% pentru copiii alimentați natural.
- Există o serie de mijloace practice de reducere a riscului de transmitere materno-fetală a infecției HIV.
- Intervențiile efective de reducere a acestui risc includ profilaxia ARV în timpul sarcinii, nașterii și primelor săptămâni de viață, intervenții obstetricale – cezariana programată, precum și evitarea alăptării, acolo unde este posibil.

- Studiile clinice au demonstrat eficiența profilaxiei ARV și a intervenției cezariene. AZT administrat devreme în sarcină, în timpul travaliului și postpartum la mamă și copil a redus transmiterea verticală de la 25,5% la 8,3% în populațiile ce nu alăptează.
- La perechile mamă-copil care au primit terapii combinate ce au inclus un IP, rata transmiterii a scăzut la 0,1-1,3%. Rolul protectiv al nașterii prin cezariană a fost și el demonstrat (intervenție efectuată la 38 de săptămâni de sarcină).

- În funcție de situațiile mai frecvent regăsite în practică s-au realizat mai multe **"scenarii"** posibile:
 - gravide care nu necesită terapie ARV în prezent pentru sănătatea proprie;
 - gravide care necesită sau ar putea necesita terapie ARV pentru sănătatea personală;
 - gravide care au început terapia ARV înaintea sarcinii și
 - gravide care nu se prezintă într-o instituție sanitară decât aproape de momentul nașterii.

**1. Gravide care nu necesită
încă terapie ARV pentru
sănătatea personală**

În funcție de valorile CD4 și ale V.L. se iau următoarele atitudini terapeutice:

- CD4 > 350/mm³ și V.L. ≤ 10.000 c/ml - pacienta AZT – naivă - copilul va primi:

- AZT sirop (4 mg/kgc) + 3TC (2 mg/kgc) BID x 7 zile + NVP o singură doză (2 mg/kgc) după naștere (când mama a primit NVP în cursul travaliului);
- AZT sirop (4 mg/kgc) p.o. BID x 7 zile, început în primele 8 ore de viață (când mama nu a primit NVP în cursul travaliului);
- profilaxia cu AZT se va continua 4 săptămâni la copil dacă mama a primit profilaxie mai puțin de 4 săptămâni; la prematuri doza de AZT este de 1,5 mg/kgc i.v. și 2 mg/kgc p.o.

- V.L. la mama nu este disponibilă sau are valori de > 10.000 c/ml, sau se cunoaste expunerea anterioară la AZT copilul va primi:

- AZT sirop (4 mg/kgc) p.o. BID x 7 zile sau 4 săptămâni – dacă mama a primit profilaxie mai puțin de 4 săptămâni în cursul sarcinii;
- terapia cu AZT se începe în primele 8 ore de viață.

**2. Gravide ce necesită
terapie ARV pentru
sănătatea proprie**

- CD4 < 200/mm³:

- copilul va primi AZT sirop (4 mg/kgc) p.o. BID 7 zile (4 săptămâni dacă mama a primit profilaxie mai puțin de 4 săptămâni în timpul sarcinii);

- terapia cu AZT se începe în primele 8 ore de viață.

- CD4 = 200-350/mm³:
- copilul va primi AZT sirop (4 mg/kgc) BID 7 zile, început în primele 8 ore de viață.

**3. Gravide HIV pozitive care
au început terapia ARV
înaintea sarcinii**

- copilul va primi AZT sirop (4 mg/kgc) BID 7 zile - se începe din primele 8 ore după naștere;
- la prematuri doza de AZT este de 1,5 mg/kgc p.o.

4. Gravide care se prezintă la naștere

- profilaxia cu AZT si 3TC va fi inițiată în primele 8-12 ore după naștere - dacă mama a primit AZT și 3TC în timpul travaliului și cât mai repede după naștere dacă mama nu a primit profilaxie în timpul travaliului:
 - AZT (4 mg/kgc) BID - 4 săptămâni +
 - 3TC (2 mg/kgc) BID - 4 săptămâni +
 - NVP – o singura doză 2 mg/kgc la 48-72 ore după naștere;

- când mama a primit NVP cu mai puțin de 2 ore înainte nașterii sau nu a primit deloc NVP copilul va primi o doză imediat după naștere și o a 2-a doză la vârsta de 72 ore.
- Chiar și cu o profilaxie ARV corectă peripartum copiii rămân cu un risc substanțial de a achiziționa infecția HIV în timpul alăptării (14%).

- OMS recomandă alimentația artificială în locul celei naturale atunci când aceasta este acceptabilă, fezabilă, sigură și poate fi susținută din punct de vedere material. În caz contrar, alimentația naturală este recomandată în cursul primelor luni de viață și trebuie întreruptă imediat ce poate fi înlocuită cu cea artificială.

Diagnosticul de infecție HIV la copiii expuși perinatal

- Se efectuează prin teste virusologice; serologia HIV nu poate fi utilizată ca test de diagnostic datorită prezenței anticorpilor materni.
- Infecția HIV poate fi diagnosticată definitiv prin utilizarea testelor virusologice la majoritatea copiilor alimentați artificial până la vârsta de 1 lună și, virtual, la toți copiii până la vârsta de 4 luni.
- Un test virusologic pozitiv indică infecția ca probabilă și necesită repetarea testului pe o nouă probă de sânge cât mai curând posibil.
- Folosirea tehnicilor de detecție ale Ag p24 nu se recomandă datorită sensibilității și specificității reduse din prima lună de viață, comparativ cu alte teste virusologice.

Testul DNA-PCR

- Este o metodă sensibilă pentru detectarea secvențelor virale HIV specifice în celulele mononucleare din sângele periferic.
- Sensibilitatea testului efectuat sub vârsta de 48 ore este sub 40% dar crește la 90% până în săptămâna 2-4 de viață.
- 38% din copiii infectați au teste pozitive până la vârsta de 48 de ore.
- Sensibilitatea testului crește progresiv în cursul celei de-a 2-a săptămâni.
- 93% din copiii infectați sunt pozitivi până la 14 zile de viață.
- La 28 de zile, testul DNA-PCR are o sensibilitate 96% și 99% specificitate.

Testul RNA-PCR

- detectează RNA viral extracelular în plasmă și este la fel de sensibil ca și testul DNA-PCR pentru diagnosticul infecției HIV la copiii expuși perinatal.
- sensibilitatea testului este de 25-40% în cursul primei săptămâni de viață, crescând la 90-100% până la 2-3 luni.
- ca și testul precedent și acesta trebuie repetat.
- unii clinicieni aleg utilizarea unui test RNA-PCR HIV pentru confirmarea infecției, atunci când au un test inițial DNA-PCR pozitiv.
- tehnicile RNA pot fi mai sensibile decât cele DNA pentru identificarea altor subtipuri HIV decât subtipul B.

Cultura virală

- are o sensibilitate similară cu a testelor DNA si RNA-PCR, fiind însă mult mai scumpă și oferind rezultate tardive (după 2-4 săptămâni).

- Testele DNA-PCR obișnuite sunt mai puțin sensibile în detecția altor subtipuri în afara subtipului B de virus HIV. Deoarece s-au notat și rezultate fals negative, se impune uneori prudență în interpretarea acestor teste
- Diagnosticul infecției HIV prin metode virusologice va fi efectuat la 14-21 zile de viață, la 1-2 luni și la 4-6 luni, conform celor mai recente ghiduri de management a infecției HIV la copii. Unii experți recomandă, totuși, testarea de la naștere, de vreme ce 30-40% din copiii infectați pot fi identificați până la această vârstă.

- Infecția HIV este diagnosticată prin 2 teste virusologice efectuate din 2 probe de sânge separate, indiferent de vârstă.
- Infecția HIV poate fi, prezumtiv, exclusă la copiii nealăptați cu 2 sau mai multe teste virusologice negative; cu 1 test la 14 zile și unul la 1 lună de viață; sau un test virusologic negativ la 2 luni sau un test serologic negativ la 6 luni .

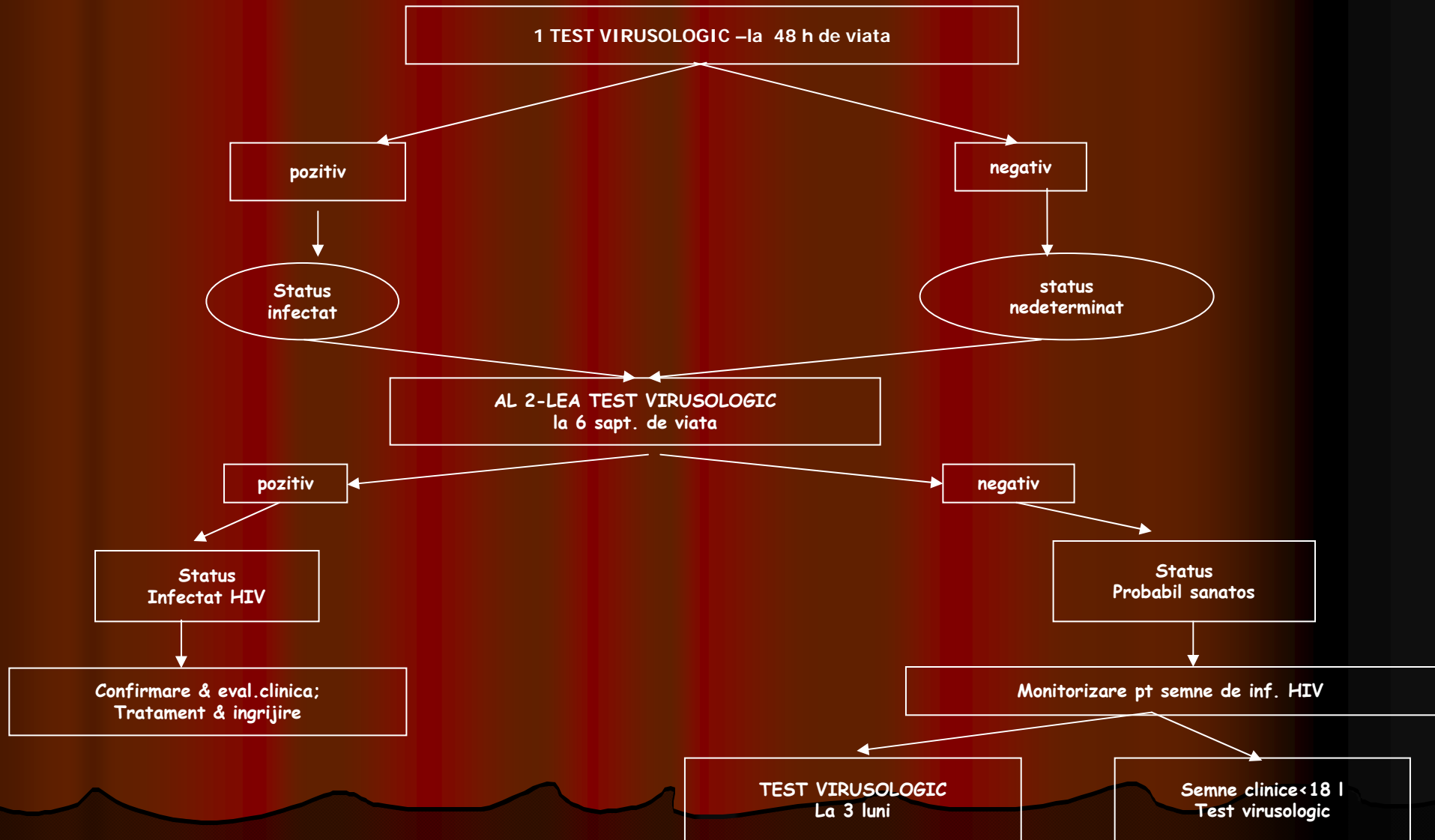
- Profilaxia PCP este recomandată pentru copiii cu infecție HIV nedeterminată începând de la 4-6 săptămâni de viață. Aceasta poate fi evitată dacă există 2 teste virusologice negative - la 2 săptămâni și la 1 lună de viață sau, dacă profilaxia a fost inițiată, poate fi oprită dacă un test virusologic este negativ la 2 luni de viață.

- La copiii alimentați artificial excluderea definitivă a infecției HIV se bazează pe cel puțin 2 teste virusologice, unul obținut la vârsta de 1 lună și altul la 4 luni sau 2 teste serologice din probe separate de sânge la 6 luni.
- Pentru excluderea prezumtivă sau definitivă a infecției HIV copilul nu trebuie să aibă alte teste de laborator (teste virusologice pozitive sau CD4 scăzut) sau elemente clinice de infecție HIV.
- Cei mai mulți experți confirmă absența infecției HIV la copiii cu teste virusologice negative prin serologie HIV la vârstă de 12-18 luni, pentru a documenta seroconversia.

- Copiii alăptați cu un test virusologic negativ vor fi monitorizați cel puțin 6 săptămâni după încetarea alăptării pentru a se confirma absența infecției.
- Profilaxia ARV a copilului nu afectează rezultatele testului DNA-PCR (HIV-DNA rămâne detectabil în mononuclearele din sângele periferic ale unui copil infectat). Sensibilitatea testului HIV-RNA poate fi afectată de profilaxia ARV. De aceea testul va fi repetat la cel puțin 2 săptămâni după ce terapia a fost completă).

- Copiii mamelor care primesc terapie ARV sau au niveluri scăzute/nedetectabile ale V.L și care nu sunt alăptați pot fi considerați cu risc scăzut de a fi infectați.
- Nu se cunoaște dacă terapia ARV maternă în timpul alăptării afectează detecția RNA la copil.
- Detecția DNA este neafectată de terapia ARV.

DIAGNOSTICUL VIRUSOLOGIC AL NOU-NĂSCUȚILOR ALIMENTAȚI ARTIFICIAL



În România

conform recomandărilor Comisiei de Lupta Anti-SIDA din "Manualul pentru îngrijirea copilului infectat HIV", se iau măsuri în funcție de situațiile particulare .

1. Gravidă depistată cu infecție HIV în timpul sarcinii, cu indicație de terapie ARV

- nou-născutul nu va fi alăptat la sân;
- se inițiază terapie ARV după primele 6 ore de viață cu AZT și 3TC;
- durata terapiei va fi de 6 săptămâni.

2. Gravidă depistată cu infecție HIV în timpul sarcinii fără indicație de terapie ARV

- nou-născutul nu va fi alăptat la sân;
- se inițiază terapie ARV în primele 6 ore de viață cu AZT și 3TC, timp de 6 săptămâni.

3. Gravidă aflată sub terapie ARV în momentul apariției sarcinii

- nou-născutul nu va fi alăptat la sân;
- se inițiază terapia ARV în primele 6 ore de viață cu AZT și 3TC și se continuă 6 săptămâni;
- dacă schema ARV a mamei a fost schimbată pentru eșec virusologic, nou-născutul va primi AZT, 3TC și NVP.
- dacă gravida se află sub tratament cu NVP, nou-născutul va primi prima doză de NVP la 48-72 de ore după naștere, apoi zilnic o doză de 2 mg/kgc timp de 7 zile urmată de o priză de 4 mg/kgc până la 6 săptămâni;
- dacă gravida a primit NVP târziu în timpul nașterii sau cu 1-2 ore înainte de naștere, nou-născutul va primi o doză de 2 mg/kgc imediat după naștere, doza următoare se va administra după 24-72 de ore.

4. Gravidă depistată cu infecție HIV în luna a VIII-a de sarcină

- nou-născutul nu va fi alăptat la sân;
- se inițiază terapie ARV după primele 6 ore de viață cu AZT, 3TC, NVP, nou-născutul fiind considerat la risc maxim de a fi infectat HIV.
- durata terapiei va fi 6 săptămâni.

5. Gravidă depistată tardiv cu infecție HIV care se prezintă în travaliu

- nou-născutul nu va fi alăptat;
- se inițiază terapie ARV după primele 6 ore de viață cu AZT, 3TC și NVP, nou-născutul fiind considerat la risc maxim de a fi infectat HIV;
- durata terapiei va fi de 6 săptămâni.

În țara noastră se recomandă efectuarea testelor RNA-HIV la copil:

- în primele 2 zile de viață;
- în ziua a 14-a, dacă prima testare a fost negativă;
- între luna 1 și a 2-a de viață;
- între luna a 3-a și a 6-a de viață.



Material prelucrat de:
COMPARTIMENTUL PENTRU MONITORIZAREA ȘI EVALUAREA
INFECȚIEI HIV/SIDA ÎN ROMÂNIA
INSTITUTUL NAȚIONAL DE BOLI INFECȚIOASE “PROF.DR.MATEI BALȘ”

- **Manager:** Prof.Dr. Adrian Streinu-Cercel
Șef Catedră Boli Infecțioase
UMF “Carol Davila
- **Coordonator:** Dr. Mariana Mărdărescu
- **Coordonator program Adulți:** Conf.Dr.Elisabeta Otilia Benea
- **Coordonator program Copii:** Dr.Sorin Petrea

Prelucrare date statistice:

- **Operatori PC:** As.med. Marieta Iancu
Daniela Vițelaru
Sanda Vintilă
- **Epidemiolog:** Dr. Ionel Iosif

în colaborare cu

CENTRUL ROMÂN HIV/SIDA