

A chi è rivolto?

A persone con HIV, a medici, associazioni, operatori del settore e a chiunque sia interessato.

N°6

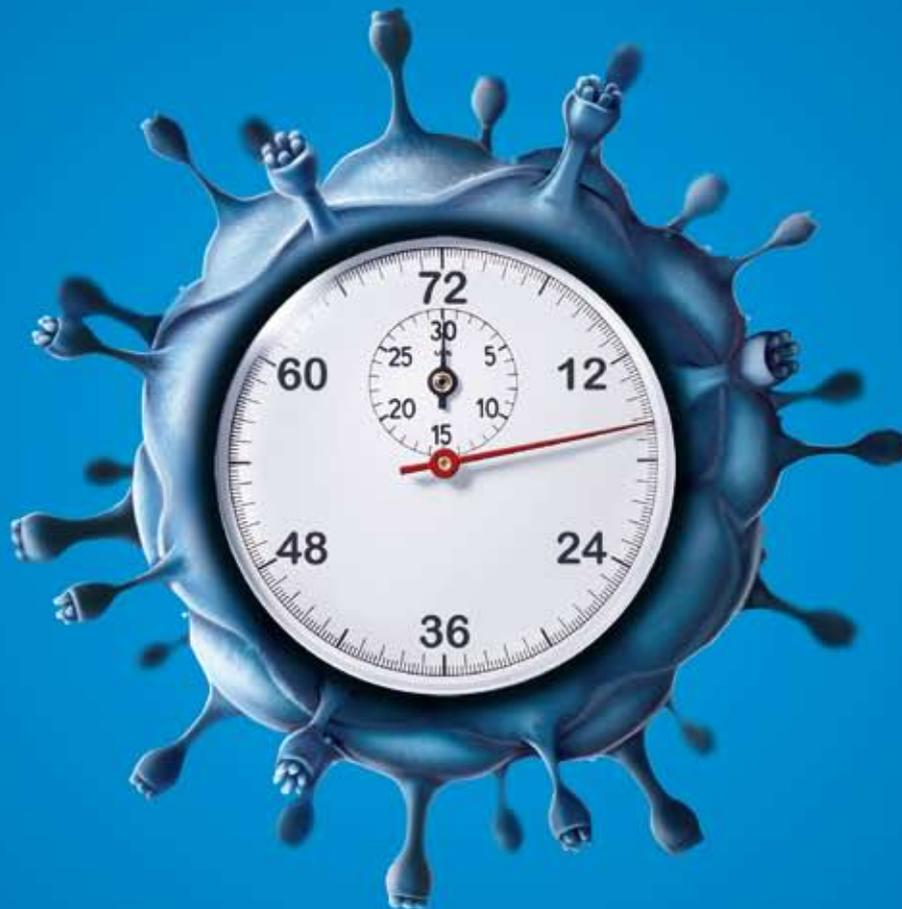
Chi sono gli ideatori?

La Fondazione Nadir Onlus e l'Associazione Nadir Onlus.

**NadirPonte**  
CONOSCERE  APPLICARE

E' uno strumento per trasmettere in modo semplice e comprensibile alcuni concetti scientifici un po' complessi. Intende stabilire un raccordo tra i risultati della ricerca e la loro applicabilità in campo diagnostico, terapeutico e/o farmacologico, quale chiave del successo clinico "a lungo termine".

## INFEZIONE DA HIV E PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE (PPE)



nadir 

Le evidenze scientifiche a supporto della possibile efficacia della profilassi post esposizione prevedono l'utilizzo di una terapia antiretrovirale (ARV) a scopo di profilassi per ridurre significativamente il rischio di acquisizione dell'HIV. La PPE, conosciuta anche come "PEP" dall'acronimo inglese, è una procedura:

- **Consolidata** in ambito *occupazionale*, ossia in ambiente sanitario o comunque lavorativo (incidenti sul lavoro).
- **Dibattuta**, anche se largamente diffusa, nel caso *non occupazionale*, ossia in tutte quelle situazioni accidentali e sporadiche in cui c'è un contatto con il sangue o altri liquidi biologici potenzialmente a rischio di trasmettere l'infezione da HIV (esposi-

zioni sessuali non protette, lo scambio di ago e/o siringa, ecc...).

*Sebbene la prevenzione primaria attraverso una riduzione dei comportamenti a rischio costituisca la prima linea di difesa contro l'infezione da HIV, la PPE è considerata un'importante opportunità quando gli sforzi preventivi hanno fallito o non sono attuabili, come, ad esempio, durante una violenza sessuale.*

Durante il *counselling* vanno sempre illustrati al paziente i rischi connessi alla specifica esposizione per valutare le differenti probabilità di infezione e favorire la decisione di accettare o rifiutare l'offerta della PPE.

## GESTIONE, RISCHIO DI INFEZIONE E RACCOMANDAZIONI

E' opportuno che le aziende sanitarie pubbliche o private:

- individuino al loro interno (o in altre strutture poste nelle immediate vicinanze e pertanto raggiungibili entro il tempo raccomandato per l'inizio della profilassi) la struttura ed il personale sanitario responsabile dell'avvio della PPE;
- stilino un protocollo di collaborazione e di consulenza con i reparti di malattie infettive che hanno i farmaci ARV al fine di assicurare l'eventuale somministrazione della prima dose di

PPE secondo quanto previsto dalle raccomandazioni.

*Nella impossibilità logistica di raggiungere un centro di riferimento nei tempi dovuti, è opportuno predisporre pacchetti con i farmaci necessari all'avvio della PPE ("start kit" per i primi 1-3 giorni) per garantire all'esposto il primo intervento. Successivamente, questi dovrà essere avviato al centro specializzato identificato per il counselling e la somministrazione successiva dei farmaci. Il rischio di trasmissione dell'in-*

fezione varia in rapporto alla specifica esposizione: valori di probabilità diversi sono infatti associati alle diverse modalità di trasmissione del virus (vedi Tabelle 1 e 2). La forte variabilità dipende dalla carica virale, dal liquido biologico coinvolto nell'esposizione (sangue o altri liquidi biologici) e da numerosi altri fattori, legati all'infettività della fonte e alla suscettibilità individuale, sia comuni a tutte le esposizioni a rischio che specifici di ciascuna. Nelle Tabelle 3 e 4 sono enunciate le raccomandazioni nazionali sulla materia.

**Tabella 1 - Rischio medio di sieroconversione (SC) per singola esposizione (esp) occupazionale**

TIPO DI ESPOSIZIONE (1)	SC/esp	Tasso %	I.C. 95%*
Percutanea (punture, tagli) *2 punture con ago cavo pieno di sangue, 1 taglio profondo con bisturi con contatto diretto della lesione con sangue	3*/2539	0.12	0.02-0.35
Contaminazione mucosa **congiuntiva, >5 ml sangue	2**/704	0.28	0.03-1.02
Contaminazione di cute lesa	0/675	0	0-0.55
Fattori che aumentano il rischio di SC (2)	Odds ratio	I.C. 95%	P**
Puntura profonda	15.34	6.01-41.05	< 0.001
Sangue visibile sul presidio	6.18	2.15-20.74	0.001
Ago usato in vena o arteria	4.33	1.17-11.89	0.003
Paziente fonte in fase terminale	5.60	1.99-16.06	0.001
Profilassi post-esposizione con AZT	0.19	0.06-0.52	0.003

**Tabella 2 - Rischio medio di sieroconversione per singola esposizione non occupazionale**

TIPO DI ESPOSIZIONE	RISCHIO STIMATO	Riferimento
<b>Scambio di siringa/ago con fonte infetta</b>	0.67% (1 su 150)	3
<b>Rapporto anale recettivo con fonte infetta</b>	Da 0.5% (1 su 200) a 3.0% (6 su 200)	4-5
<b>Rapporto vaginale recettivo con fonte infetta</b>	Da 0.1% (1 su 1000) a 0.2% (2 su 1000)	5-6
<b>Rapporto anale insertivo con fonte infetta</b>	0.065% (1 su 1500)	5-6
<b>Rapporto vaginale insertivo con fonte infetta</b>	0.05% (1 su 2000)	5-6
<b>Rapporto orale con eiaculazione con fonte infetta</b>	0-0.04% (1 su 2500)	7-9

**Tabella 3 - Raccomandazioni nazionali per la profilassi post-esposizione con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV**

PPE/ CARATTERISTICHE DELL'INCIDENTE	RACCOMANDATA	CONSIDERATA	SCONSIGLIATA
<b>Paziente fonte</b>	Paziente fonte con infezione da HIV accertata	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paziente fonte con stato sierologico per HIV non noto o che riferisce di essere sieronegativo</li> <li>Paziente fonte non identificabile o non disponibile</li> </ul>	Paziente fonte negativo (effettuare una valutazione epidemiologica, in base ai fattori di rischio, delle possibilità che sia in fase finestra)
<b>Modalità di esposizione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ferita o puntura con ago o altro tagliente</li> <li>Contaminazione congiuntivale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contaminazione di cute lesa o altre mucose</li> <li>Ferita da morso</li> </ul>	Contaminazione di cute integra
<b>Materiale biologico coinvolto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sangue</li> <li>Altro materiale biologico visibilmente contenente sangue</li> <li>Liquido cerebrospinale</li> <li>Materiale ad elevata concentrazione virale (p. es. colture, sospensioni concentrate di virus)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liquido amniotico</li> <li>Sinoviale</li> <li>Pleurico</li> <li>Pericardico</li> <li>Peritoneale</li> <li>Tessuti</li> <li>Materiale di laboratorio</li> <li>Sperma o secrezioni genitali femminili</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urine</li> <li>Vomito</li> <li>Saliva</li> <li>Feci</li> <li>Sudore</li> <li>Lacrime</li> </ul>

**Tabella 4 - Raccomandazioni nazionali per la profilassi post-esposizione con antiretrovirali dopo esposizione non occupazionale ad HIV**

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PPE RACCOMANDATA	PPE CONSIDERATA	PPE SCONSIGLIATA
<b>Esposizione sessuale</b> <i>Rapporto non protetto con paziente fonte con infezione da HIV accertata</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapporto vaginale o anale, recettivo o insertivo</li> <li>• Rapporto orogenitale recettivo con eiaculazione</li> </ul>	Rapporto orogenitale recettivo senza eiaculazione	Tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti
<b>Esposizione sessuale</b> <i>Rapporto non protetto con paziente fonte con stato sierologico per HIV non noto</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Violenza</li> </ul>	Rapporto vaginale o anale, recettivo o insertivo. Rapporto orogenitale recettivo con eiaculazione con persona proveniente da aree o gruppi di popolazione ad alta prevalenza di infezione	Tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti
<b>Esposizione parenterale</b>	Uso, per l'iniezione di droghe, di ago/siringa già utilizzato allo stesso fine da altra persona con infezione da HIV nota	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso di ago/siringa di persona con stato per HIV non noto. Ferita con ago durante tentativo di rapina</li> <li>• In caso di morso e/o contaminazione di cute lesa o di mucose con sangue di persona con infezione da HIV nota</li> </ul>	Puntura con ago abbandonato nell'ambiente e in tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti

## INIZIO E DURATA DEL TRATTAMENTO

**La PPE deve essere iniziata al più presto (preferibilmente entro 1-4 ore) e deve essere**

**proseguita per 28 giorni. In generale se ne sconsiglia il ricorso quando sono trascor-**

**se oltre 72 ore dall'esposizione** (eccetto per casi selezionati ad elevato rischio).

### Esami di base e passi successivi (follow-up)

Le persone che si sottopongono a PPE devono ricevere un counselling, una visita medica e il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV al tempo zero e successivamente a 6 settimane, 3 e 6 mesi dall'esposizione. Casi di sieroconversione ritardata sono

stati descritti, ma sono considerati eccezioni: il prolungamento routinario del follow up sierologico oltre i sei mesi non è pertanto raccomandato (sono state però osservate sieroconversioni per HIV tardive in soggetti che avevano acquisito un'infezione da

virus dell'epatite C (HCV) dopo esposizione a paziente fonte con coinfezione HIV-HCV). Sia per le esposizioni occupazionali che non, va valutata l'opportunità di suggerire una profilassi contro l'epatite B il prima possibile dopo un contatto a rischio.

## Trattamento

Un regime iniziale di PPE a tre farmaci (HAART) è oggi raccomandato nella maggior parte dei paesi europei, inclusa l'Italia, e in alcuni stati degli USA. Qualsiasi combinazione di farmaci ARV approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE inclusi nuovi farmaci che si rendano disponibili, con le stesse controindicazioni.

La nevirapina è al momento l'unico farmaco il cui utilizzo è sconsigliato, in presenza di alternative, essendone stata dimostrata l'associazione con alcuni casi gravi di tossicità. La

stavudina è più implicata con tossicità mitocondriale, lipoatrofia e ipertrigliceridemia rispetto ad altri NRTI e l'abacavir è stato associato a gravi reazioni da ipersensibilità in percentuali che arrivano fino all'8% dei pazienti con infezione da HIV: sebbene la tossicità di questi farmaci in soggetti non infetti non sia stata specificatamente valutata, si raccomanda di riserbarne l'uso solo ai casi in cui non siano disponibili alternative valide.

**In assenza di indicazioni su possibili resistenze nella fonte e di controindicazioni specifiche, il regime inizia-**

**le può essere costituito da zidovudina + lamivudina + lopinavir/ritonavir oppure tenofovir + emtricitabina + lopinavir/ritonavir (o saquinavir/ritonavir).**

In alternativa, si può usare un regime semplificato monoclasse quale zidovudina + lamivudina + tenofovir. Nel caso in cui l'esposto sia una donna, deve essere ricordata la possibile interazione degli ARV con i contraccettivi orali, inclusa la profilassi post-coitale, e devono essere sempre suggeriti metodi contraccettivi di barriera fino al termine del follow up.

## Aspetti critici

☞ **Tossicità farmacologica:** include principalmente sintomi gastrointestinali, malessere e astenia, e cefalea, usualmente ad esordio precoce (mediana: 3-4 giorni), ed è prontamente reversibile con la sospensione dei farmaci. Alcuni eventi avversi gravi, quali nefrolitiasi, eruzione cutanea o epatite tossica, sono stati rilevati in seguito

all'uso di regimi a tre farmaci comprendenti un inibitore delle proteasi (IP) o un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) ed hanno richiesto l'ospedalizzazione.

☞ **Lo sviluppo di resistenze:** non è stata finora dimostrata un'associazione statisticamente significativa con l'im-

piego degli ARV in profilassi.

☞ **L'accesso:** l'utilizzo della PPE non sembra aver incrementato i comportamenti a rischio, ma anzi essere spesso associato ad una diminuzione degli stessi, visti i contestuali interventi di counseling e del follow-up clinico e sierologico.

## CASI PARTICOLARI

### Violenza

Sebbene sia stato stimato che il rischio di contrarre l'HIV a seguito di un episodio di violenza sessuale sia molto più basso rispetto a quello di contrarre altre malattie sessualmente trasmesse, e pari mediamente

a 1/500 per singolo rapporto, non è possibile indicare le reali dimensioni del problema in quanto il numero di atti di violenza sessuale e la prevalenza dell'infezione da HIV negli stupratori sono dati sottostimati.

Riportati in letteratura, in questi casi, problemi legati alla aderenza al regime prescritto e al follow-up clinico, probabilmente dovuti alla non conoscenza dello stato sierologico dell'assalitore.

### Predisposizione di una "PPE d'anticipo"

Il timore di contrarre l'infezione da HIV da parte dello staff operatorio, ad esempio in pazienti HIV-positivi in attesa di trapianto, è un fattore cruciale.

Allo scopo, è stato sviluppato un protocollo pre-esposizione specifico per i centri che eseguono trapianti.

Esso prevede, al momento

dell'ingresso del paziente nella lista trapianti, la valutazione da parte di specialisti della sua situazione clinica, viro-immunologica e terapeutica per quanto riguarda l'HIV (comprese resistenze genotipiche), virus dell'epatite B/delta e C.

Questa valutazione viene riportata su una specifica scheda per

calibrare l'indicazione dei farmaci ARV da utilizzare in caso di infortunio. La scheda viene posta nella cartella operatoria del paziente per essere prontamente disponibile.

Un protocollo simile è stato proposto ed adottato anche in casi di interventi chirurgici di elezione.

### Gravidanza

Allo stato attuale delle conoscenze appare certo che la gravidanza in sé non rappresenta un criterio assoluto di esclusione dalla PPE e che quanto noto circa la potenziale tossicità dei farmaci ARV sul feto o sul neonato deve essere discusso con la donna esposta. Nel caso di progettazione di una gravidanza, le donne esposte devono essere invitate a procrastinarla ad almeno un mese dopo la

sospensione della PPE. In generale, diversi studi sui neonati non infetti di donne che hanno assunto farmaci ARV nel corso della gravidanza permettono di concludere che la PPE è presumibilmente sicura quando assunta in gravidanza, anche quando vengono utilizzati inibitori della proteasi (10). L'effetto teratogeno evidenziato in primati per l'efavirenz ne sconsiglia comunque l'uso in

gravidanza. La segnalazione di gravi casi di acidosi lattica associati all'utilizzo di una combinazione di stavudina e didanosina fanno ritenere che tali farmaci dovrebbero essere utilizzati in gravidanza solo in mancanza di alternative. Infine indinavir, per la possibilità di iperbilirubinemia da esso indotta, non dovrebbe essere utilizzato in una donna giunta in prossimità del parto.

## Profilassi Pre-Esposizione (PrEP)

Negli ultimi anni il dibattito scientifico si è sviluppato sulla opportunità di considerare la profilassi pre-esposizione (PrEP) una misura di prevenzione efficace nel ridurre la diffusione dell'infezione da HIV almeno in alcuni gruppi di popolazione

maggiormente esposti. Una forma di PrEP in uso è quella di fornire i farmaci ai soggetti con possibili comportamenti a rischio dopo averli ben informati sulle adeguate misure di prevenzione da adottare e sulla possibilità di utiliz-

zare i farmaci come *extrema ratio* solo in caso di effettiva necessità, in teoria rappresentata essenzialmente dalla rottura del profilattico. Nel nostro paese non è attualmente prevista tale possibilità.

## Coppie sierodiscordanti e soggetti ad alto rischio

E' doveroso intraprendere un *counselling* specifico su PEP e PrEP alle coppie sierodiscordanti e/o ai soggetti ad alto rischio

ribadendo che queste procedure non vanno considerate come misure di prevenzione e non sono infallibili. La sicurez-

za si ha mantenendo adeguati comportamenti sessuali "sicuri" ed in particolare utilizzando il profilattico.

## ASPETTI REGOLATORI

I centri clinici autorizzati alla dispensazione di farmaci ARV devono segnalare tutti i casi di PPE al Registro Italiano delle Profilassi Post Esposizione ad HIV

con Antiretrovirali, con centro di coordinamento presso il Dipartimento di Epidemiologia e Ricerca Preclinica dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive

"Lazzaro Spallanzani" di Roma  
(Tel 06-551704930-902-903,  
Fax 06-5582825  
e-mail: irapep@inmi.it).

### Fonte e cenni bibliografici

Laddove non diversamente indicato, "Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV, Documento Complementare su Specifiche Materie" - Febbraio 2008.  
[http://www.ministerosalute.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_800\\_allegato.pdf](http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_800_allegato.pdf)

1. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G. Surveillance of occupational exposure to bloodborne pathogens in health care workers: the Italian national programme. *Euro Surveill* 1999;4:33-6. (updated).
2. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *NEJM* 1997;337:1485-90.
3. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1116-8.
4. DeGruttola V, Seage GR III, Mayer KH, et al. Infectiousness of HIV between male homosexual partners. *J Clinical Epidemiol* 1989;42:849-56.
5. Varghese B, Maher JE, Peterman TA, et al. Reducing the risk of sexual HIV

- transmission: Quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act and condom use. *Sex Transm Dis* 2002;29:38-43.
6. European Study Group. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ* 1992;304:809-13.
7. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, et al. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999;150:306-11.
8. Dillon B, Hecht FM, Swanson M, et al. Primary HIV infections associated with oral transmission. In: Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, California. January 30-February 2, 2000.
9. Page-Shafer K, Shiboski CH, Dennis H, et al. Risk of HIV infection attributable to oral sex among men who have sex with men and in the population of men who have sex with men. *AIDS* 2002;16:2350-2.
10. Morris AB, Dobles AR, Cu-uvín S, et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:30-3.



# nadir

<http://www.nadironlus.org>

Questa pubblicazione è stata curata da:

**Associazione Nadir Onlus**

Via Panama n. 88 - 00198 Roma  
C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002  
[redazione@nadironlus.org](mailto:redazione@nadironlus.org)

**Fondazione Nadir Onlus**

Via Panama n. 88 - 00198 Roma  
C.F. e P.IVA: 08338241006  
[fondazione@nadironlus.org](mailto:fondazione@nadironlus.org)

entrambe non lucrative di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive.

Per contribuire al sostentamento dell'Associazione Nadir Onlus, puoi effettuare un bonifico a:

FinecoBank S.p.A  
Agenzia: Unica - P.zza Durante,11 - 20131 Milano  
C/C Intestato a: NADIR ONLUS  
IBAN: IT 48 I 03015 03200 000004114722  
Causale: pro-sostegno attività dell'associazione.

Progetto grafico e illustrazioni: Simona Reniè - [www.esseregrafica.it](http://www.esseregrafica.it)  
Supervisione: David Osorio

Stampa: Tipografia Messere Giordana - Via Enrico Bondi, 154/a - Roma, [info@messere.com](mailto:info@messere.com)

