

GESTIONE DELLA PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE AD HIV

L'impiego di una terapia antiretrovirale di combinazione (cART) post-esposizione per ridurre il rischio di infezione da HIV (profilassi post-esposizione, PPE) è parte integrante della gestione delle esposizioni occupazionali a rischio di infezione da patogeni trasmessi con il sangue e delle esposizioni a rischio di malattie a trasmissione sessuale. Pur non essendo stato possibile verificare una efficacia *"evidence based"* (mancano per problemi di eticità studi randomizzati caso controllo) tale impiego è basato sulla plausibilità biologica nonché sulla evidenza sperimentale su animali di laboratorio (e indirettamente sugli studi di prevenzione della trasmissione materno-fetale). Dopo l'esposizione iniziale, il virus si replica nelle cellule dendritiche della cute e della mucosa, che a loro volta, migrando ai linfonodi attraverso i vasi linfatici durante le prime 48 ore, svilupperanno un'infezione sistemica. Questo periodo di latenza nella diffusione sistemica lascia una "finestra di opportunità" per la PPE, utilizzando una cART che blocchi la replicazione dell'inoculo iniziale di virusⁱ.

Si vuole in questa sede sottolineare che la prevenzione farmacologica della infezione da HIV è una componente della prevenzione dell'infezione da HIV assieme alla prevenzione primaria, cioè alla messa in atto di misure che riducano la probabilità di contatto/esposizione con il virus HIV, il che, tradotto nella pratica, significa il continuo rafforzamento delle precauzioni "standard" per evitare esposizioni a materiali biologici nelle pratiche assistenziale, e la promozione di pratiche sessuali con metodi barriera che minimizzino l'esposizione per via sessuale

Si configurano quindi due situazioni distinte in cui potrà essere presa in considerazione la profilassi post esposizione per HIV:

- 1) l'esposizione occupazionale (verificatasi nel corso delle pratiche di assistenza) differenziando il percorso per i dipendenti della azienda ULSS 8 che vengono totalmente presi in carico fin dalla notifica dell'incidente come da protocollo aziendale, rispetto a dipendenti da altre ULSS (che in genere arrivano dopo aver già iniziato un percorso, e a volte anche la profilassi presso la propria azienda) e i dipendenti del settore privato,
- 2) l'esposizione sessuale (rivolta al pubblico che si presenti tramite pronto soccorso riportando una pratica sessuale potenzialmente a rischio di trasmissione).

CONSIDERAZIONI GENERALI:

Al fine della corretta decisione si deve considerare che:

- Il rischio di infezione dopo un'esposizione "a rischio" è generalmente basso (tabella 1) ma comunque presente per cui la valutazione va condotta dallo specialista infettivologo cercando di valutare la reale probabilità che l'evento trasmissione avvenga
- La profilassi farmacologica anche se migliorata dal punto di vista della tossicità per l'individuo esposto, non è comunque scevra di rischi di effetti indesiderati, oltreché essere relativamente onerosa dal punto di vista economico. Per questi motivi la sua prescrizione deve sottendere un reale rischio di trasmissione
- La profilassi farmacologica non sempre è efficace ma riduce sostanzialmente il rischio (calcolata riduzione circa il 90%)ⁱⁱ
- Per essere efficace la profilassi va iniziata quanto prima dall'esposizione: la migliore probabilità di successo si ha quando la profilassi viene iniziata entro le 4 ore dall'esposizione, le linee guida esistenti "acconsentono" l'inizio della PPE entro le 72 ore dall'esposizione, mentre può essere dannosa se proposta dopo tale lasso di tempo
- le più recenti linee guidaⁱⁱⁱ, incluse quelle italiane^{iv}, non differenziano la PPE sulla base del rischio di trasmissione: anche se il numero di farmaci necessari per una adeguata protezione non è noto, in tutti i casi in cui la PPE è raccomandata dovranno essere proposti 3 farmaci, tra cui 2 inibitori nucleosidici (o nucleotidici) della trascrittasi inversa, associati ad un inibitori della Integrase o della proteasi. La durata del trattamento è stabilita nelle 4 settimane

- Lo specialista infettivologo dovrà comunque valutare anche le caratteristiche del paziente fonte sulla base della sua terapia antivirale (se presente) della carica virale HIV e sulla presenza di possibili mutazioni virali conferenti resistenza ai farmaci. In particolari occasioni la PPE potrà quindi essere “personalizzata” sulla base della situazione del paziente fonte. Da notare che secondo le correnti informazioni disponibili se la fonte è in terapia antivirale efficace con completo controllo virologico il rischio di trasmissione è considerato pressoché assente tanto da rendere inutile la profilassi post esposizione eccetto che nel caso di rapporto anale ricettivo
- La gravidanza o lo stato di allattamento della persona esposta non deve essere un motivo per la mancata PPE
- La decisione sull’inizio della profilassi post esposizione quando il soggetto fonte non è testato, soprattutto nel caso esposizioni sessuali, deve basarsi sulla entità dell’esposizione (procedura a reale rischio di trasmissione quale rapporto sessuale ricettivo non protetto con eiaculazione) e sulla probabilità che la fonte sia infetta (appartenente a categorie ad alto rischio quali “commercial sex workers”, rapporti omosessuali occasionali ecc).
- Il soggetto fonte che si rifiuta di eseguire il test sierologico, va considerato come sieropositivo nella decisione di intraprendere una profilassi.
- Situazioni in cui la PPE non appare appropriata:
 - Segnalazione di esposizione superiore alle 72 ore
 - Imbrattamento di materiale potenzialmente infetto su cute integra
 - Rapporto sessuale protetto
 - Puntura da ago abbandonato di origine ignota anche se rinvenuto in setting frequentato da soggetti ad alto rischio (luoghi di aggregazione di tossicodipendenti)
 - Rifiuto da parte dell’esposto di eseguire test HIV di base
- Situazioni in cui la profilassi post esposizione può non essere necessaria (Previa discussione e accordo con il soggetto esposto)
 - Esposizione parenterale e sessuale in cui il/la paziente fonte sia in trattamento antivirale stabile con viremia per HIV non rilevabile (vedi tabella allegata)
- Regimi farmacologici proposti:
 - TENOFOVIR + EMTRICITABINA (**DESCOVY 25 MG**) 1 CP DIE + RALTEGRAVIR (**ISENTRESS**) 1CP X2 DIE
 - TENOFOVIR+ EMTRICITABINA + RILPIVIRINA (**EVIPLERA – ODEFSEY**) 1 CP DIE
 - RITONAVIR /DARUNAVIR (**REZOLSTA**) 1 CP DIE + TENOFOVIR /EMTRICITABINA (**DESCOVY 10 MG**) 1 CP DIE
- Farmaci non raccomandati:
 - NNRT: Nevirapina (rischio di reazioni ipersensibilità o epatite); Efavirenz (per rischio ipersensibilità e sintomi SNC)
 - NRT: Abacavir (necessità di attendere HLA B5702)

TABELLA 1. Rischio di trasmissione (nel caso di paziente fonte con infezione da HIV)

Tipologia	PRATICA	RISCHIO DI TRASMISSIONE
Esposizione Occupazionale	Puntura da ago cavo utilizzato per prelievo endovenoso* Lesione profonda da tagliente contaminato	0.25% (IC 95% 0.12-0.47)
	Puntura da ago da sutura*	Inferiore a 0,1%
	Imbrattamento mucose con sangue o liquido biologico# infetto*	0.09% (IC 95% 0.006-0.50)

*il rischio dipende dall'entità (volume) d'inoculo (diametro dell'ago) e dalla carica virale del soggetto fonte (minore se la fonte è in trattamento con viremia soppressa)

liquidi biologici potenzialmente infettanti: sangue, liquido cerebrospinale, ascitico, pleurico, amniotico, pericardico, sinoviale, sperma, secreti vaginali, latte materno, qualsiasi tessuto. NON infettanti sono urine, feci lacrime, sudore, saliva, escreato a meno che non siano visibilmente contaminati di sangue.

TABELLA 2

L'offerta della PPE **non è raccomandata** in caso di:

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PAZIENTE FONTE
Rapporto vaginale, orale (fare una fellatio), con o senza eiaculazione interna. Rapporto insertivo anale o vaginale	HIV+ con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi.
Rapporto orale vaginale (cunnilingus) sia fatto che ricevuto Altre modalità di esposizione sessuale quali i rapporti non penetrativi (p.s. petting).	Indipendentemente dallo stato sierologico della fonte.
Puntura con ago abbandonato/da strada	

INCIDENTE PROFESSIONALE: PERCORSO

(DIPENDENTI ULSS 8 DISTRETTO EST OSPEDALE SAN BORTOLO)

- Il soggetto esposto si presenta in PS, segnalando l'incidente. Al triage senza attesa viene aperta la richiesta di visita infettivologica, viene programmata l'invio in laboratorio di prelievi di sangue del soggetto esposto e del soggetto fonte.
- Il soggetto esposto si reca in Malattie Infettive per valutazione del rischio. Se disponibile il medico infettivologo controlla la situazione virologica del paziente fonte (ultima viremia, terapia in corso, eventuali resistenze acquisite nel corso di terapie precedenti)
- Nel caso il test HIV rilevasse la infezione del paziente fonte (prima diagnosi o infezione non ancora nota) è cura dell'infettivologo richiamare il soggetto esposto per i provvedimenti del caso
- Il medico infettivologo se ravvisa la necessità di PPE, dopo ottenimento del consenso informato, fornisce la prima dose di farmaci previsti, fissa l'appuntamento in Day Service (DSA) per il prosieguo terapia e follow-up. Per tale scopo presso la UO di Malattie Infettive sarà disponibile una confezione di antivirali dedicata allo start-up della profilassi post esposizione
- Il tempo intercorso tra incidente e prima dose di farmaci antivirali somministrati come PPE deve essere il minore possibile, idealmente entro le 2 ore, ma in ogni caso non > 72 ore. Tutta la procedura a carattere di urgenza.
- La presa in carico da parte del DSA comporta la apertura di cartella clinica

Percorso (Dipendenti altre AULSS 8 Distretto Ovest e Noventa)

PREMESSA: La procedura è condizionata dalla possibilità di eseguire il test HIV in tempi rapidi (entro le 2 ore dall'incidente). Se ciò non fosse possibile, nel caso lo status sierologico del paziente fonte fosse non nota, si dovrà ricorrere ad una attenta valutazione del rischio a riguardo HIV.

Abitudini da valutare nel soggetto fonte in quanto comportano un rischio di infezioni da HIV:

- Soggetti con attività sessuale di tipo omosessuali con partners sconosciuti
- Soggetti con attività sessuale eterosessuali con prostitute o con soggetti tossicodipendenti
- Soggetti tossicodipendenti
- Soggetti originari di aree geografiche ad alta incidenza (Africa subsahariana)

PROCEDURA

- Il soggetto fonte ed esposto si reca nel Pronto Soccorso della struttura Ospedaliera di appartenenza
- Al triage senza attesa viene programmata l'invio in laboratorio di prelievi di sangue del soggetto esposto e del soggetto fonte.
- Il medico di Pronto Soccorso, raccoglie le informazioni per valutare l'entità di rischio di trasmissione (vedi scheda allegata).

- Il medico di PS telefona all'infettivologo, comunicando i dati sull'entità del rischio. Viene concordata telefonicamente la opportunità dell'inizio della PPE.
- Se la decisione fosse a favore dell'inizio della PPE, viene chiesto all'esposto di firmare il consenso informato e vengono fornite le prime dosi di farmaci sufficienti a coprire il fabbisogno fino alla presa in carico presso il Day Service di Malattie Infettive di Vicenza. Per tale scopo nei PS di Arzignano e Valdagno sarà disponibile una confezione di antivirali per l'inizio della profilassi antivirale
- In caso di inizio della PPE Nel primo giorno utile l'operatore dovrà rivolgersi al DSA di malattie infettive per la presa in carico

Percorso Dipendenti altre strutture sanitarie private

- Il soggetto si presenta al PS della struttura di competenza e viene avviato il protocollo previsto per gli Operatori Sanitari dipendenti della struttura

Competenza infettivologica

- Valutazione del rischio
- Informazione dell'esposto su rischi/benefici della PPE
- Ottenimento del consenso informato
- Fornitura prime dosi PPE
- Programmazione accesso in DSA

Terapie proposte

- In genere basate sulla storia del paziente fonte, in particolare su possibile ceppo mutato con resistenze a farmaci antivirali. In generale i regimi più frequentemente consigliati sono:
 - TENOFOVIR + EMTRICITABINA (**DESCOVY 25 MG**) 1 CP DIE + RALTEGRAVIR (**ISENTRESS**) 1CP X2 DIE
 - TENOFOVIR+ EMTRICITABINA + RILPIVIRINA (**EVIPLERA – ODEFSEY**) 1 CP DIE
 - RITONAVIR /DARUNAVIR (**REZOLSTA**) 1 CP DIE + TENOFOVIR /EMTRICITABINA (**DESCOVY 10 MG**) 1 CP DIE

Consenso informato

- Scritto (vedi modulo allegato)

Follow-up

- Presa in carico in DSA in caso di conferma della PPE
- esami di tossicità a 2 settimane e alla conclusione della PPE (emocromo, funzionalità renale ed epatica)
- In DSA: test sierologico HIV a 1, 3, 6 mesi dall'incidente Il soggetto fonte ed esposto sono già stati screenati dal PS di appartenenza.
- Eventuale visita infettivologica come da protocollo della ULSS
- Relazione finale al sesto mese

15 Febbraio 2023

Il Direttore della UO di Malattie Infettive e Tropicali
Dr. Vinicio Manfrin

-
- ⁱ Haase AT. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. Nature 2010; 464:217-23.
- ⁱⁱ CARDO D, CULVER D, CIESIELSKI C et al. A CASE–CONTROL STUDY OF HIV SEROCONVERSION IN HEALTH CARE WORKERS AFTER PERCUTANEOUS EXPOSURE. N Engl J Med 1997;337:1485-90.
- ⁱⁱⁱ Kuhar DT; Henderson DK; Kimberly A. et al. Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to Human Immunodeficiency Virus and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34(9):875-892
- ^{iv} Centro nazionale AIDS, Commissione Nazionale per la lotta contro l’AIDS, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Linee guida italiane sull’utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico clinica delle persone con infezione da HIV – 1. 17/12/2015



MODULO CONSENSO INFORMATO PROFILASSI POST ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE

U.O.MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI

U.O PRONTO SOCCORSO DI _____

Lei ha segnalato un incidente avvenuto durante la sua attività lavorativa che comporta un potenziale rischio di infezione da HIV. Per tale motivo le è stata offerta la possibilità di assumere dei farmaci come mezzi di prevenzione della trasmissione delle infezioni (profilassi).

Alla luce delle attuali conoscenze lei è stato informato :

- 1) Circa l'entità del rischio di infezione da HIV, in generale e riferito al suo caso specifico;
- 2) Che alcuni studi hanno evidenziato la potenziale efficacia dell'assunzione dei farmaci diretti contro l'HIV nel ridurre tale rischio;
- 3) Che i risultati di tali studi non possono comunque essere definitivi e che, sulla base delle attuali conoscenze, l'efficacia di tali farmaci nel prevenire l'infezione non può considerarsi assoluta;
- 4) Che esistono pochi dati sulla tossicità di tali farmaci in soggetti senza infezione da HIV, soprattutto per quanto riguarda gli effetti a lungo termine ritenuti peraltro improbabili;
- 5) Delle possibili controindicazioni di tali farmaci tra le quali la gravidanza;
- 6) Delle modalità di assunzione di tali farmaci e dei controlli previsti;
- 7) Delle possibili interazioni di tali farmaci con altre sostanze chimiche, farmacologiche e non.

I suoi diritti medico-legali non sono in alcun modo messi in discussione qualsiasi sia la sua decisione. In tutti i casi le visite, le consulenze e i controlli necessari Le sono assicurati senza alcuna spesa. Il medico che la segue ha l'obbligo di mantenere la più stretta confidenzialità sul suo caso. Lei può accettare tutti o solo alcuni dei farmaci che le sono proposti e interrompere in qualsiasi momento la profilassi, anche se è consigliato discuterne col medico specialista che la segue. I farmaci le saranno consegnati senza alcuna spesa per lei.

La possibile efficacia della profilassi dipende in parte anche da un tempestivo inizio. Per tale motivo le viene richiesto di sottoscrivere ora il presente modulo sia in caso decida di assumere i farmaci che di non farlo.

Il sottoscritto (nome e cognome) _____ sulla base di quanto

discusso con il Dr. _____ in servizio presso U.O. _____

esprime il consenso rifiuto alla offerta di una profilassi dell'infezione da HIV.

Data _____

Firma dell'Operatore _____ Firma del Medico _____