



*Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
Lazzaro Spallanzani
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
Via Portuense, 292 - 00149 ROMA*

Dipartimento di Epidemiologia

☎ 06 55170 928 fax 06 5582825 e-mail irapep@inmi.it

Proposta di raccomandazioni per la chemioprolifassi con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV, ed indicazioni di utilizzo nei casi di esposizione non occupazionale

Roma 19 marzo 2002

**Documento predisposto nell'ambito delle attività del Registro Italiano delle profilassi post-esposizione ad HIV
Ministero della Sanità: Progetto AIDS – ISS**

INTRODUZIONE	3	INDICAZIONI PER LA PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE AD HIV	20
A. RAZIONALE		DEFINIZIONE E DI ESPOSIZIONE	20
RISCHIO DI TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE DA HIV PER SINGOLA ESPOSIZIONE.	4	PRINCIPI GENERALI	20
A.1 RISCHIO OCCUPAZIONALE IN OPERATORI SANITARI	4	CLASSIFICAZIONE DELLE INDICAZIONI	21
A.2 RISCHIO OCCUPAZIONALE IN NON OPERATORI SANITARI	5	PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE IN OPERATORI SANITARI	21
A.3 RISCHIO NON OCCUPAZIONALE	5	ESPOSIZIONE A RISCHIO	22
A.3.1.A SESSUALE	5	MODALITÀ	22
A.3.1.B VIOLENZA SESSUALE	7	MATERIALE BIOLOGICO	22
A.3.2 SCAMBIO DI AGO/SIRINGHE PER USO DI DROGHE PER VIA VENOSA	7	PAZIENTE FONTE	22
A.3.3 PUNTURA CON AGO ABBANDONATO NELL'AMBIENTE	8	PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE IN NON OPERATORI SANITARI	23
A.3.4 ALTRE MODALITÀ DI TRASMISSIONE	9	PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE NON OCCUPAZIONALE AD HIV	23
B. DATI DI EFFICACIA	9	ESPOSIZIONE PER VIA SESSUALE ..	23
B.1 STUDI IN VITRO	9	ESPOSIZIONE PARENTERALE	24
B.2 ESPERIMENTI SU ANIMALI	10	SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI	
B.3 TRASMISSIONE VERTICALE	11	ANTIRETROVIRALI	24
B.4 STUDIO CASO-CONTROLLO	13	INIZIO DELLA PROFILASSI	24
B.5 STUDI SULLA RISPOSTA IMMUNE POST ESPOSIZIONE AD HIV	13	REGIMI DI PROFILASSI	24
B.6 CASI DI FALLIMENTO DELLA PPE	14	RACCOMANDAZIONI PER LA SCELTA DEI FARMACI	25
C. TOSSICITÀ	15	DURATA DELLA PROFILASSI	25
D. ANALISI COSTO BENEFICIO	16	FOLLOW UP	25
E. PROBLEMI PARTICOLARI LEGATI ALLA GESTIONE DELLA PPE	17	GESTIONE DEI CASI DI SOSPETTO O ACCERTATO FALLIMENTO DELLA PPE.	26
E.1 PPE IN GRAVIDANZA	17	FLUSSI INFORMATIVI	27
E.2 PPE PEDIATRICA	18	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	27
E.3 TEST RAPIDI PER L'ACCERTAMENTO SIEROLOGICO DELL'INFEZIONE DA HIV NELLA FONTE.	18		
E.4 RESISTENZA FARMACOLOGIA NEL PAZIENTE FONTE.	19		

Introduzione

La prevenzione delle esposizioni, occupazionali e non, rappresenta la principale misura per evitare l'infezione da HIV. Ciononostante, una appropriata gestione delle esposizioni a rischio biologico, comprese le misure di profilassi post-esposizione (PPE), costituisce un elemento di buona pratica clinica.

Il maggiore potenziale beneficio della PPE sarebbe quello di impedire, o almeno di ridurre, il rischio di trasmissione di HIV dopo l'esposizione. Un secondo beneficio ipotizzato sarebbe quello di limitare i danni di una avvenuta infezione (trattamento molto precoce). La PPE dopo esposizione occupazionale negli operatori sanitari è ormai una consolidata misura di prevenzione. Le precedenti linee guida italiane facevano preciso riferimento ai casi di esposizione professionale in ambiente sanitario, compresa l'assistenza domiciliare, o ai casi equivalenti ma sempre occupazionali, come ad esempio forze dell'ordine, agenti di custodia, vigili del fuoco, ecc.

Un vivace dibattito si è però sviluppato in merito alla possibilità e opportunità di utilizzare la PPE anche in caso di altre esposizioni a rischio non occupazionali: rapporti sessuali, scambio di ago e/o siringa per l'iniezione di droghe, puntura con aghi abbandonati, morsi o contaminazione ematica a seguito di colluttazioni, soccorso a persone coinvolte in incidenti stradali, nella pratica sportiva, nelle scuole, esposizioni in operatori del volontariato o in familiari di pazienti, o qualsiasi altra circostanza di esposizione a rischio di trasmissione dell'hiv.

Mentre alcune Agenzie di sanità pubblica hanno codificato in lineeguida le indicazioni per la PPE in queste situazioni, l'incertezza relativa a questa tematica appare evidente dal documento pubblicato nel 1998 dai Centers for Disease Control and Prevention per la gestione di questi casi che contiene alcune "considerazioni" sulla PPE.

Il presente documento include pertanto sezioni specifiche per le diverse modalità di

esposizione a rischio e deve essere utilizzato adattandolo alle esigenze locali.

Le raccomandazioni e le indicazioni che seguono sono da considerarsi provvisorie in quanto basate su dati limitati riguardanti l'efficacia e la tossicità della PPE e il rischio di infezione da HIV conseguente a tipi diversi di esposizione. Tali raccomandazioni potranno essere pertanto modificate qualora si rendessero disponibili ulteriori possibilità di profilassi farmacologica o immunologica, attiva o passiva, o di mezzi diagnostici e nuove conoscenze.

Le presenti raccomandazioni rappresentano lo sviluppo delle "Linee-guida per la profilassi post-esposizione (PPE) ad HIV con zidovudina" (Commissione Nazionale per la lotta contro l'aids - Ministero della Sanità 13/3/1990), e del successivo "Aggiornamento delle linee-guida per la chemiopprofilassi con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV negli operatori sanitari", (Commissione Nazionale per la lotta contro l'aids - Ministero della Sanità 19/11/1996), ai quali si rimanda.

Il presente documento è stato sviluppato tenendo conto delle indicazioni emerse dalla discussione con i referenti

dei centri clinici che partecipano al Registro Italiano della Profilassi Post-esposizione ad HIV (Ministero della Sanità: Progetto AIDS – ISS);

dei paesi partecipanti al progetto "Standardization of management of occupational exposure to HIV/bloodborne infections and evaluation of post-exposure prophylaxis in Europe" (approvato dalla Commissione Europea e coordinato dall'inmi "L. Spallanzani" di Roma);

dei paesi partecipanti al progetto "European project on Non-Occupational Post-Exposure Prophylaxis" (approvato dalla Commissione Europea e coordinato dal CEESCAT di Barcellona).

Inoltre, il presente documento si integra, per quanto non espressamente affrontato, con quanto previsto dai documenti "Aggiornamento

sulla terapia antiretrovirale dell'infezione da HIV-2001" e "Effetti indesiderati ed interazioni farmacologiche del trattamento antivirale" (consultabili a: <http://www.sanita.it>), in particolare per quanto riguarda le dosi, modalità di somministrazione, associazioni, controindicazioni, ed interazioni dei farmaci antiretrovirali.

Infine, i dati sui farmaci antiretrovirali e le raccomandazioni sul loro utilizzo sono continuamente aggiornati e disponibili presso il sito <http://www.hivatis.org>.

Le fonti bibliografiche utilizzate sono volutamente indicate in coda a ciascun paragrafo per facilitare l'approfondimento di temi specifici.

A. Razionale

Rischio di trasmissione dell'infezione da HIV per singola esposizione.

E' necessaria un'adeguata conoscenza dei rischi connessi alle diverse modalità di trasmissione, in quanto essi dovrebbero essere considerati e discussi in occasione della specifica esposizione con l'esposto, al fine di facilitare una corretta percezione del rischio e favorire la decisione di accettare o rifiutare l'offerta della PPE.

Valori di probabilità diversi sono associati alle diverse modalità di trasmissione del virus. La forte variabilità osservata 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. Alla luce delle attuali conoscenze derivanti dagli studi sulla trasmissione sessuale e materno fetale, è accertato che il rischio risulta tanto più elevato quanto maggiore è la viremia plasmatica della fonte, anche se non è stato individuato un limite certo al di sotto del quale la trasmissione non risulta più possibile. Né è del tutto chiarito quanto il trattamento altamente efficace (highly active antiretroviral

therapy, HAART) dei pazienti con infezione da HIV, raggiungendo livelli di virus non misurabili con le tecniche a disposizione o comunque riducendo la carica virale del soggetto infetto, modifichi la trasmissibilità del virus.

L'aderenza alle misure di prevenzione raccomandate rappresenta, pertanto, una soluzione ancora irrinunciabile per contrastare la diffusione del virus.

A.1 Rischio occupazionale in operatori sanitari

Numerosi studi hanno permesso di quantificare il rischio di infezione occupazionale negli operatori sanitari a seguito di diverse modalità di esposizione. Il rischio medio di infezione da HIV e' dello 0.3% (intervalli di confidenza [IC] 95% = 0.2-0.5) in seguito a esposizione a sangue infetto per via percutanea e dello 0,09% (IC 95% 0.006-0.5) per esposizione mucocutanea.

L'analisi dei casi descritti in letteratura e uno studio caso-controllo internazionale disegnato al fine di identificare i determinanti della trasmissione dell'infezione da HIV a seguito di una esposizione professionale negli operatori sanitari, hanno evidenziato alcuni fattori la cui presenza può comportare un aumento del rischio fino al 5%:

- 1) lesione profonda all'operatore sanitario (odds ratio (OR) 15.34)
- 2) sangue visibile sul presidio causa della lesione; (OR 6.18)
- 3) paziente-fonte che sia deceduto per AIDS entro 60 giorni dall'esposizione (OR 5.60)
- 4) presidio precedentemente utilizzato in vena o in arteria del paziente-fonte (ad es: un ago usato per prelievo) (OR 4.33).

I dati della letteratura e in particolare lo Studio Italiano sul Rischio Occupazionale di infezione da HIV (SIROH) suggeriscono che la contaminazione ematica della congiuntiva, l'esposizione ad HIV concentrato (per es. In un laboratorio di ricerca o di produzione del virus) e la coinfezione con il virus dell'epatite C possono essere associati ad un maggior

rischio di trasmissione e rappresentano ulteriori parametri di gravità dell'esposizione. Il rischio connesso alla contaminazione cutanea, sia di cute lesa che di cute integra, è meno definito, e al di là della plausibilità biologica e della descrizione di casi aneddotici, gli studi di incidenza non hanno evidenziato casi di sieroconversione per HIV legati a questa modalità di esposizione.

Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med* 1997; 102 (5B): 9-15.

Ippolito G, Puro V, De Carli G, and the Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection. The risk of occupational HIV infection in health care workers: Italian Multicenter Study. *Arch Intern Med* 1993;153:1451-8.

Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.

Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, Pugliese G, Wispelwey B, Tereskerz PM, Bentley M, Jagger J. Prevention, management and chemoprophylaxis of occupational exposure to HIV. *International Health Care Worker Safety Center Editor, Charlottesville, Virginia-USA, 1997*

Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, Pugliese G, Wispelwey B, Tereskerz PM, Bentley M, Jagger J. Esposizioni professionali ad HIV nelle strutture sanitarie. Prevenzione, gestione e chemioprolassi. *Il Pensiero Scientifico Editore, 1998*

Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G, Micheloni G, Magliano E. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure. *JAMA* 1998; 280:28

Ippolito G, Puro V, Heptonstall J, Jagger J, De Carli G, and Petrosillo N. Occupational Human Immunodeficiency Virus Infection in Health Care Workers: Worldwide Cases Through September 1997. *Clin Infect Dis* 1999;28:365-83.

A.2 Rischio occupazionale in non operatori sanitari

La ben nota possibilità di esposizione occupazionale ad HIV al di fuori dell'ambiente sanitario, come ad esempio per le forze dell'ordine, le agenti di custodia, i vigili del fuoco, ecc, comporta la necessità di

considerare l'offerta della profilassi nell'ambito delle misure di tutela dei lavoratori previste dalle leggi vigenti. Non esistono stime specifiche per le esposizioni occupazionali che avvengono al di fuori dell'ambiente sanitario. La valutazione del rischio in questo caso è quella propria della modalità con cui avviene l'esposizione, sia essa la puntura o ferita con ago o altro tagliente sia essa la contaminazione mucocutanea.

A.3 Rischio non occupazionale

A.3.1.a Sessuale

L'estensione dell'offerta della PPE ai casi di esposizione ad HIV per via sessuale tiene conto del fatto che il tasso di trasmissione dell'infezione da HIV per singolo rapporto sessuale con una persona infetta è praticamente sovrapponibile, o di poco maggiore, a quello di una esposizione occupazionale.

I diversi studi effettuati riportano valori oscillanti tra 0.03% e 0.15% per la probabilità di trasmissione per singolo atto sessuale da maschio a femmina e tra 0.02% e 0.09% per l'analoga probabilità da femmina a maschio [stime % medie (range): 2 (0,8-3) rapporto anale recettivo; 0,10 (0,05-0,15) vaginale recettivo; 0,06 (0,03-0,09) anale o vaginale insertivo].

Il rischio di trasmissione per singolo rapporto orogenitale non è invece stato mai quantificato con precisione, anche se negli ultimi anni è stato osservato che il 6-8% dei soggetti omosessuali di sesso maschile con recente infezione da HIV riferisce di avere acquisito l'infezione attraverso un rapporto orogenitale recettivo con eiaculazione. Diversamente, un recente studio condotto negli USA non ha evidenziato alcun rischio legato ai rapporti orogenitali.

Anche in caso di trasmissione per via sessuale esistono fattori, oltre alla viremia della fonte, associati ad un maggior rischio; tra i principali, la presenza concomitante di altre infezioni, di ulcere genitali, di sanguinamento o mestruazioni.

In uno studio condotto in Uganda su coppie discordanti la probabilità per singolo atto sessuale per via vaginale è stata stimata pari allo 0,1%, risultando dello 0,01% in caso di fonte con viremia plasmatica \leq 1700 copie/ml (RT-PCR) e dello 0,23% in caso di fonte con viremia plasmatica $>$ 38.500 cp/ml. Il rischio era 0,41% in presenza di ulcere genitali e 0,11% in assenza di ulcere genitali.

Il rischio di infezione da HIV attraverso la via sessuale dipende dalla probabilità che la fonte sia una persona infetta: praticamente dalla prevalenza di infezione tra la popolazione generale o nel gruppo di popolazione a cui essa appartiene.

Una preoccupazione da non sottovalutare è rappresentata dalla possibilità che la PPE venga considerata come un mezzo di prevenzione, tipo la “pillola del giorno dopo”, e possa indurre alcune persone a non rispettare le misure di prevenzione consigliate, aumentando la frequenza di comportamenti a rischio. In realtà, i dati finora disponibili non sembrano configurare un tale scenario di utilizzo della PPE da parte della popolazione a rischio.

Tuttavia, l'esperienza francese ha evidenziato il rischio che, “pubblicizzando” l'offerta della PPE dopo esposizione sessuale e “allargando” i criteri di valutazione dell'esposizione, si verifichi un ricorso spesso incongruo al trattamento, con il risultato di un eccessivo riscontro di effetti collaterali anche importanti.

Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1 discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357:1149-53.

Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 342: 921-9.

Royce RA, Seña A, Cates W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *New Eng J Med* 1997; 336:1072-8.

Vernazza PL, Eron JJ, Fiscus SA, Cohen MS. Sexual transmission of HIV: infectiousness and prevention. *AIDS* 1999; 13; 155-6.

Spadea T, Puro V. La probabilità di trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana. *Epidemiologia e Prevenzione* 1999; 23: 77-83.

Dillon B, Hecht FM, Swanson M, et al. Primary HIV infections associated with oral transmission. 7th Conference on retroviruses and opportunistic infections. San Francisco, 2000 (abstract 473)

Khan WA, Richardson C, Mandalia S, Barton SE. Safer sex in HIV infected patients in London: practices and risks. *Sex Transm Infect* 2001; 77: 394.

Shafer KP. Probability of HIV infection through unprotected receptive oral sex with a man estimated zero. 2nd National Prevention Conference, Atlanta 2001 (abstract 975)

Stephenson J. HIV risk from oral sex higher than many realize. *JAMA* 2000; 283:1279.

Department of Health. Review of the evidence on risk of HIV transmission associated with oral sex. Report of a working group of the UK Chief Medical Officers' expert advisory group on AIDS. London 12 June 2000 (consultabile su <http://www.doh.gov.uk/eaga/hivoralsex.pdf> e su <http://www.doh.gov.uk/eaga>)

Van der Straten A, Gomez CA, Saul J, Quan J, Padian N. Sexual risk behaviors among heterosexual HIV serodiscordant couples in the era of post-exposure prevention and viral suppressive therapy. *AIDS* 2000;14:F47-54.

Waldo CR, Stall RD, Coates TJ. Is offering post-exposure prevention for sexual exposures to HIV related to sexual risk behavior in gay men? *AIDS* 2000;14(8):1035-9.

Kalichman SC. Post-exposure prophylaxis for HIV infection in gay and bisexual men. Implications for the future of HIV prevention. *Am J Prev Med* 1998;15:120-7.

Kahn JO, Martin JN, Roland ME, et al. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. *J Infect Dis* 2001; 183:707-14.

Roland ME, Martin JN, Grant RM, et al. Postexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: identification and characterization of the source of exposure. *J Infect Dis* 2001; 184:1608-12.

Laporte A, Jourdan N, Bouvet E, Lamontagne F, Pillonel J, Desenclos JC. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of

recommendations on physicians' experiences and attitudes. AIDS 2002;16:397-405.

A.3.1.b Violenza sessuale

La possibilità di acquisire una malattia a trasmissione sessuale in caso di violenza dipende da diversi fattori quali il tipo di rapporto sessuale, lo stadio clinico dell'infezione nell'aggressore, la presenza di altre malattie a trasmissione sessuale, in particolare quelle ulcerative nell'aggressore o nella vittima, la presenza di lesioni traumatiche con conseguente esposizione delle mucose al sangue.

Alcuni di tali fattori favorevoli alla trasmissione sessuale dell'hiv, sono peculiari degli atti di violenza sessuale, in particolare il mancato utilizzo del condom, la possibilità che in occasione dell'aggressione sia le vittime che gli aggressori riportino lesioni traumatiche genitali ed extragenitali che possono favorire la trasmissione del virus, l'alta frequenza di rapporti anali. Inoltre, è stato riportato che più del 25% delle vittime di violenza sessuale riferisce di essere stata aggredita da più persone; in questi casi, tutti i fattori sopra riportati vengono ad essere amplificati.

Sebbene sia stato stimato che il rischio di contrarre l'hiv a seguito di un episodio di violenza sessuale è 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 è sottostimato sia il numero di atti di violenza sessuale, sia la prevalenza dell'infezione da HIV negli stupratori. Casi di infezione da HIV sono stati comunque descritti in letteratura sia in adulti che in minori che avevano subito violenza sessuale. In altri studi, invece, l'acquisizione dell'infezione da HIV in persone che avevano subito violenza sessuale non è stata evidenziata.

La possibilità che l'infezione da HIV venga trasmessa in occasione di uno stupro, impone di considerare l'opportunità di inserire il counseling ed il test anti-HIV nell'ambito della delicata gestione clinica e psicologica delle vittime di violenza sessuale.

L'esecuzione del test anti-HIV deve comunque essere volontaria e confidenziale ed essere preceduta dal consenso informato della vittima.

Murphy S, Kitchen V, Harris JRW, Forster SM. Rape and subsequent seroconversion to HIV. Br Med J 1989; 299:718.

Murphy S, Munday PE, Jeffries DJ. Anti-HIV substances for rape victims (letter). JAMA 1989; 262:2090-1.

Baker TC, Brickman E, Davis RC et al. Rape victims' concerns about possible exposure to HIV infection. Journal of Interpersonal Violence 1990; 5:49-60.

Lopez-Varela M, Garcia-Rodriguez J, Martinez-Rapico R. Low risk of HIV transmission in rape victims. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:622.

Gostin LO, Lazzarini Z, Alexander D, Brandt AM, Mayer KH, Silverman DC. HIV testing, counseling, and prophylaxis after sexual assault. JAMA 1994; 271:1436-44.

Irwin KL, Edlin BR, Wong L, et al. Urban rape survivors: characteristics and prevalence of human immunodeficiency virus and other sexually transmitted infections. Obstet Gynecol 1995; 85:330-6.

Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998; 47 (No. RR-1).

Fong C. Post-exposure prophylaxis for HIV infection after sexual assault: when is it indicated. Emerg Med J 2001; 18: 242-5.

Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). National guideline for the management of adult victims of sexual assault. Sex Transm Inf 1999;75(Suppl 1):S82-4.

A.3.2 Scambio di ago/siringhe per uso di droghe per via venosa

La stima dell'efficacia di trasmissione attraverso lo scambio di siringa tra tossicodipendenti è resa difficile dalla contemporanea presenza di altri fattori di rischio difficilmente scindibili e quantificabili, quali lo scambio di altri oggetti legati all'assunzione di droghe e la frequenza di rapporti sessuali a rischio. Nella maggior parte dei modelli tale probabilità viene stimata sulla base del rischio di infezione per

puntura con ago in operatori sanitari. In considerazione della diversa quantità di sangue trasferibile, fino a 100 volte superiore in una siringa rispetto ad un ago, è tuttavia plausibile che la probabilità di infezione per singola iniezione con una siringa contaminata sia maggiore di quella per singola puntura con ago.

Un modello che stima tale probabilità come funzione della prevalenza dell'infezione tra i tossicodipendenti, della frequenza di scambio e del tempo medio di incubazione dell'aids, produce una stima dello 0.67% in caso di uso per iniezione endovenosa di ago e siringa utilizzati da una persona infetta, circa il doppio di quella per puntura con ago in operatori sanitari.

Hoffman PN, Larkin DP, Samuel D. Needlestick and needleshare - The difference. *J Infect Dis* 1989; 160:545.

Kaplan EK, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:1116-18.

A.3.3 Puntura con ago abbandonato nell'ambiente

La puntura o ferita con aghi abbandonati nell'ambiente (strada, spiaggia, giardini), è causa tutt'altro che rara di accesso alle strutture sanitarie, specie di pronto soccorso. Essa può avvenire sia in ambito occupazionale, per esempio negli operatori ecologici, che, in ambito non occupazionale, ed è solitamente associata ad inquietudine e preoccupazione nell'esposto o, in caso di bambini, nei genitori.

Nonostante la plausibilità biologica e la possibilità sperimentale di isolare virus dal sangue contenuto nei sistemi ago-siringa (anche dopo un periodo di alcuni giorni e a diverse temperature o gradi di umidità), non è mai stato documentato alcun caso di infezione da HIV, ed in realtà neanche da HBV o HCV, in seguito ad esposizione con aghi abbandonati nell'ambiente.

Dal punto di vista teorico il rischio di infezione attraverso questa modalità dipende dalla probabilità che l'ago in questione sia stato utilizzato da una persona infetta

(praticamente dalla prevalenza di infezione tra i tossicodipendenti) e dalla carica virale in grado di trasmettere l'infezione che residua nel tempo nel sangue contenuto nell'ago. Per esempio, considerando il rischio di infezione occupazionale da HIV per puntura con ago pari allo 0.3% e assumendo che la prevalenza tra i tossicodipendenti sia del 30%, il rischio di infezione da HIV per puntura con un ago abbandonato di recente da un tossicodipendente risulta essere 0.09%. Inoltre, tenendo conto che nell'ambiente il numero di particelle virali si riduce in 24 ore tra 22 per 100 e 22 per 10.000, tale tasso si riduce ulteriormente e significativamente.

La bassa probabilità che il sangue coagulato eventualmente contenuto nell'ago contenga particelle virali ancora infettanti è la principale spiegazione della mancanza di casi documentati attraverso questa modalità di trasmissione. Nella valutazione epidemiologica, va inoltre considerato l'effetto "meccanico" di rimozione del materiale contaminato che l'ago spesso subisce nell'attraversare indumenti prima di penetrare la cute.

Per tali motivi la PPE dopo questo tipo di esposizione non è generalmente presa in considerazione e il counseling degli esposti attraverso questa modalità deve pertanto tendere essenzialmente a rassicurare.

La ricerca dell'hiv e il test anticorpale sul materiale residuo nella siringa non sono raccomandati.

Fanno eccezione le raccomandazioni del Gruppo pediatrico SIDA e della Sottocommissione clinica della Commissione federale per i problemi inerenti l'aids della Federazione Svizzera, Cantone Italiano, nelle quali si suggerisce il ricorso alla PPE quando la siringa contenga "sangue fresco visibile e la ferita sia profonda o l'utilizzatore sia noto come soggetto con infezione da HIV".

Rutala WA, Mayhall GC. Medical waste. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1992; 13:38-48.

Heimer R, Abdala N. Survival of HIV in syringes stored at room temperature. *The AIDS Reader* 2000; 10; 410-7

Gruppo pediatrico svizzero SIDA, Sottocommissione clinica della Commissione federale per i problemi inerenti l'aids. Presa a carico in caso di ferita accidentale provocata da un ago di siringa abbandonato in luogo pubblico. Bollettino Ufficio Federale di sanità pubblica; 2001, n. 17, 23 aprile 2001.

A.3.4 Altre modalità di trasmissione

I rari casi aneddotici di infezione da HIV attraverso modalità inusuali riportati in letteratura (ferite da morso e/o contaminazioni a seguito di colluttazione) comportano la necessità di una valutazione caso per caso dell'incidente a rischio e della opportunità di offerta della PPE, sulla base della plausibilità biologica e della dimostrata possibilità di trasmissione in caso di fonte con infezione da HIV. In letteratura sono infatti stati descritti 4 casi di sieroconversione per HIV conseguenti a morso; 4 casi in seguito a colluttazione, ed uno durante un incontro di calcio, nei quali si era verificato contatto diretto di lesioni aperte del viso profusamente sanguinanti; un caso in seguito ad uso in comune di uno stesso rasoio fra due fratelli ed uno probabilmente conseguente a contaminazione della cute lesa delle mani durante la rimozione, senza guanti, dei cadaveri di due suicidi dalle rotaie. Sono stati inoltre riportati casi particolari che coinvolgevano aghi: 2 casi di auto-inoculazione di sangue infetto a scopo suicida, 2 conseguenti ad aggressione nella quale era stata usata una siringa come "stiletto", 3 casi iatrogeni di accidentale inoculazione di sangue infetto per scambio di siringhe durante procedure di medicina nucleare. Fra i casi iatrogeni rientra anche la possibilità per il paziente di essere esposto al sangue di un operatore infetto durante procedure invasive; peraltro ad oggi è noto un solo caso di trasmissione dell'infezione da HIV da un chirurgo ortopedico ad uno dei propri pazienti.

Ippolito G, Del Poggio P, Arici C et al. Transmission of zidovudine-resistant HIV urino a bloody fight. JAMA 1994; 272:433-4.

Abel S, Césaire R, Cales-Quist D, et al. Occupational Transmission of Human Immunodeficiency Virus and

Hepatitis C Virus after a punch. Clin Infect Dis 2000 ;31 :1494-5.

Bloch M, Carr A, Vasak E, et al. The use of human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis after successful artificial insemination. Am J Obstet Gynecol 1999;181:760-1.

Katzenstein TL, Dickmeiss E, Aladdin H, et al. Failure to develop HIV infection after receipt of HIV-contaminated blood and postexposure prophylaxis. Ann Intern Med 2000;133:31-4.

Gilbart VL, Raeside F, Evans BG et al. Unusual HIV transmission through blood contact: analysis of cases reported in the United Kingdom to December 1997. Commun Dis Public Health 1998;1:108-13.

Anonymous. Special screening offered for HIV surgeon's patient. Br Med J 1995;311:1184.

Public Health Laboratory Service (PHLS, UK) AIDS & STD Centre at the Communicable Disease Surveillance Center. Occupational transmission of HIV: summary of published reports. December 1999. Internal PHLS report. (consultabile su: <http://www.phls.co.uk>).

B. Dati di efficacia

Nei pazienti con infezione da HIV, il trattamento di combinazione con farmaci antiretrovirali ha dimostrato che è possibile determinare sia nell'infezione acuta o recente sia nelle diverse fasi della malattia cronica una potente riduzione della carica virale e della diffusione del virus nel circolo, così come nelle strutture linfonodali e nei restanti "santuari virali", quali il SNC, i testicoli, alcuni organi epiteliali, ecc., anche se non è possibile raggiungere l'eradicazione dell'infezione.

Per quanto riguarda l'efficacia degli antiretrovirali nella prevenzione della trasmissione dell'hiv a seguito di una esposizione occasionale, non esistono studi mirati che la dimostrino. Tuttavia numerose e diverse evidenze concorrono nel suggerire che la somministrazione di farmaci antiretrovirali come PPE possa essere di beneficio dopo esposizione a materiale biologico infetto.

B.1 Studi in vitro

Negli ultimi anni numerose evidenze hanno dimostrato l'importanza delle cellule

macrofagiche/dendritiche nelle fasi iniziali dell'infezione da HIV, e da altri retrovirus animali quali il SIV, suggerendo che tali cellule rappresentino un primo bersaglio dell'hiv inoculato e svolgano un ruolo determinante nella diffusione di questo alle cellule T suscettibili. Studi *in vitro* hanno dimostrato che le cellule dendritiche della cute e delle mucose non possono essere infettate dal virus inoculato in presenza della zidovudina (AZT).

Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine: an antiretroviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 7096-100

Blauvelt A, Maryland B. The role of skin dendritic cells in the initiation of human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1997; 102 (5B): 16-20.

B.2 Esperimenti su animali

Numerosi esperimenti sono stato condotti su diversi modelli animali al fine di dimostrare una possibile efficacia degli antiretrovirali nel prevenire l'infezione da retrovirus. In generale, tali studi hanno dimostrato che la PPE è in grado di prevenire l'infezione o almeno di ridurre le conseguenze. In alcuni studi l'efficacia della profilassi è risultata inversamente correlata alla quantità dell'inoculo virale, suggerendo che l'effetto dei farmaci può essere vanificato in presenza di una quantità elevata di virus. In altri studi il tempo trascorso tra l'inoculo e l'inizio del trattamento, e la durata di quest'ultimo, si sono dimostrati cruciali per prevenire l'infezione.

Gli esperimenti su animali hanno fornito importanti informazioni sull'efficacia della PPE che tuttora sono alla base di alcune delle raccomandazioni per la gestione, soprattutto per quanto riguarda inizio e durata del trattamento.

E' stato ad esempio dimostrato tramite questi studi che SIV inoculato per via vaginale è evidenziabile già dopo 2 giorni nei linfonodi, 3 giorni nelle cellule T e 5 giorni nel sangue.

In due diversi esperimenti con macachi inoculati per via venosa o mucosa (vaginale e rettale), il trattamento con l'analogo nucleotidico tenofovir (*VIREAD*), iniziato a 4 e 24 ore dall'inoculo e protratto per 28 giorni, o con l'analogo nucleosidico 2,3'-dideoossi-3'-idrossimetil citidina (BEA-005) entro 8 ore e protratto per 3 giorni, ha impedito l'infezione in tutti gli animali inoculati.

Nello studio con il tenofovir, solo la metà degli animali risultava non infetta se il trattamento era iniziato 48 ore dopo l'inoculo e solo un quarto dopo 72 ore. Ancora, nessun animale risultava infetto se la PPE era protratta per 4 settimane, mentre il 50% si infettava se il trattamento era di 10 giorni e il 100% se di 3 giorni.

In un altro esperimento, al fine di verificare la possibilità di prevenzione della trasmissione materno fetale di SIV in macachi neonati, la somministrazione di una dose di tenofovir 4 ore prima (mimando la somministrazione prepartum alla madre) e 24 ore dopo l'inoculo del virus, si è dimostrata efficace nel prevenire l'infezione.

E' importante però ricordare che in alcuni esperimenti la PPE ha fallito nella prevenzione dell'infezione. Ad esempio, in uno studio su macachi inoculati per via venosa con SIV/HIV (chimera SIV esprimente l'envelope dell' HIV), un trattamento con AZT-lamivudina (3TC)-indinavir (IDV) iniziato dopo 4 e 72 ore e protratto per 28 giorni non ha prevenuto l'infezione; tutti gli animali trattati comunque presentavano una migliore evoluzione virologica e immunologica. E' importante notare che la dose di virus inoculata in questo esperimento corrisponde a quella potenzialmente derivante da una puntura con ago cavo utilizzato per prelievo di sangue da paziente con elevata carica virale.

Niu MT, Stein DS, Schnittmann SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. J Infect Dis 1993; 168:1490-501.

Black RJ. Animal studies of prophylaxis. Am J Med 1997; 102 (5B): 39-44.

Le Grand R, Vaslin B, Larghero J, et al. Post-exposure prophylaxis with highly active antiretroviral therapy could not protect macaques from infection with SIV/HIV chimera. *AIDS* 2000; 14: 1864-5.

Bottiger D, Johansson N-G, Samuelsson B, et al. Prevention of simian immunodeficiency virus (SIV) or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005. *AIDS* 1997;11:157-62.

Grob PM, Cao Y, Muchmore E, et al. Prophylaxis against HIV-1 infection in chimpanzees by nevirapine, a nonnucleoside inhibitor of reverse transcriptase. *Nat Med* 1997;3:665-70.

Mori K, Yasutomi Y, Sawada S, et al. Suppression of acute viremia by short-term postexposure prophylaxis of Simian/Human Immunodeficiency Virus SHIV-RT-infected monkeys with a novel reverse transcriptase inhibitor (GW420867) allows for development of potent antiviral immune responses resulting in efficient containment of infection. *J Virol* 2000;74:5747-53.

Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of post exposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (Human Immunodeficiency Virus Type 2). *J Virol* 2000;74:9771-5.

Tsai C-C, Emau P, Follis KE et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl) Adenine treatment for prevention of persistent Simian Immunodeficiency Virus simvne infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998;72:4265-73.

Tsai C-C, Follis KE, Sabo A, et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine. *Science* 1995;270:1197-99.

Van Rompay KKA, Berardi CJ, Aguirre NL, et al. Two doses of PMPA protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1998;12:F79-F83.

Van Rompay KK, Mcchesney MB, Aguirre NL, Schmidt KA, Bischofberger N, Marthas ML Two low doses of Tenofovir protect newborn macaques against oral SIV infection *J Infect Dis* 2001; 184:429-38

Tsai CC, Emau P, Sun JC, et al. Post-exposure chemoprophylaxis against SIV infection of macaques as a model for protection from HIV infection. *J Med Primatol* 2000;29:248-58.

B.3 Trasmissione verticale

A partire dal 1996, quando sono stati pubblicati i risultati finali dello studio ACTG 076 (somministrazione orale dell'azt dalla 14^o settimana di gestazione e per tutta la durata della gravidanza, somministrazione per via endovenosa alla gestante durante il travaglio e somministrazione orale del farmaco al neonato per sei settimane), numerosi studi clinici randomizzati e controllati, studi osservazionali e chiare evidenze epidemiologiche hanno dimostrato che i farmaci antiretrovirali, somministrati con schedule diversificate, sono in grado di ridurre la trasmissione verticale dell'hiv da madre infetta al neonato.

Lo studio ACTG 076 ha evidenziato una riduzione del rischio di trasmissione verticale dell'hiv di circa il 66% nel gruppo di donne trattate con AZT rispetto a quelle trattate con placebo (dal 22,6% al 7,6%).

Nel gruppo trattato l'efficacia del trattamento non dipende del tutto dal livello dei linfociti CD4 nè da quello della carica virale presenti prima del trattamento. La riduzione del tasso di trasmissione non è risultata significativamente associata ad una diminuzione dei livelli plasmatici materni di HIV-RNA. Questo ultimo dato, evidenziato anche in un altro studio, suggerisce che il meccanismo d'azione della AZT è solo in parte spiegabile con una riduzione della viremia materna ma che potrebbe in gran parte dipendere da un'azione di inibizione della trascrittasi inversa virale nel feto/neonato (effetto di profilassi).

E' importante notare che casi di trasmissione dell'hiv sono stati osservati a tutti i livelli di viremia plasmatica materna al parto o in prossimità del parto: su un totale di 1202 casi identificati in cui la viremia plasmatica materna era inferiore alle 1.000 copie/ml, la trasmissione è avvenuta nell'1% (8/834) dei casi in cui era stato utilizzato un trattamento di profilassi e nel 9,8% di quelli in cui non era stato utilizzato.

Successivamente all'actg 076, l'efficacia della profilassi con AZT nella trasmissione verticale dell'hiv è stata confermata anche

utilizzando schemi terapeutici "semplificati" e/o piu' brevi.

In particolare, in uno studio condotto nello stato di New York, USA, è stato osservato che la sola somministrazione post-partum di AZT al neonato, per sei settimane, era associata ad una significativa riduzione del rischio di trasmissione verticale se il trattamento era iniziato entro le 24 ore dalla nascita, ma era molto meno efficace se iniziata al 3° giorno di vita (rispettivamente 9.3% e 18.4%, in confronto con il 26.6% del gruppo senza trattamento).

I dati disponibili sulla applicazione di regimi terapeutici che prevedono la somministrazione di altri farmaci antivirali in combinazione o al posto della AZT sono ancora scarsi.

L'associazione di AZT con 3TC nello studio clinico PETRA (randomizzato, a doppio cieco e con placebo), in gestanti che allattavano il neonato, ha mostrato una efficacia pari al 50% se la profilassi è iniziata dalla 36° settimana di gravidanza, eseguita durante il parto e per la prima settimana di vita del neonato, e del 37% se iniziata solo durante il travaglio e continuata nel neonato rispetto a quanto ottenuto con il placebo. In un altro studio il tasso di trasmissione nel gruppo trattato con la associazione AZT-3TC è stato pari al 2,6% rispetto al 6,5% nel gruppo di controllo trattato solo con AZT.

Recentemente lo studio francese ANRS 075, aperto e non randomizzato, ha evidenziato che la combinazione AZT secondo lo schema classico ACTG 076 più 3TC dalla 32^a settimana, al parto e al neonato, è associata ad un ridotto tasso di trasmissione (1,6%) rispetto a quanto osservato in una coorte storica nella quale era stato utilizzata la sola AZT secondo lo schema ACTG 076 (6,8%).

In uno studio condotto in Svizzera, 37 gestanti con infezione da HIV hanno ricevuto due analoghi nucleosidici e 16 anche un inibitore della proteasi. Per quanto riguarda l'efficacia della terapia, in 18 delle 30 pazienti in cui la carica virale al momento del parto era inferiore alle 400 copie/ml, la trasmissione verticale è stata documentata in un solo neonato dei 15 per i quali è stato possibile

eseguire l'accertamento diagnostico al momento dell'analisi.

In uno studio retrospettivo relativo all'utilizzo di inibitori delle proteasi (IP) in 89 gravidanze, al momento dell'analisi solo 65 neonati avevano compiuto i due mesi di età e nessuno è risultato portatore dell'infezione da HIV.

In un altro studio con il ritonavir somministrato secondo uno schema "breve" (quattro settimane dalla 36° settimana) a 86 gestanti, il tasso di trasmissione è stato del 9,4% quindi simile a quello ottenuto con lo schema "breve" con AZT.

Per quanto riguarda gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), notevole risonanza ha avuto lo studio clinico HIVNET 012 condotto in Uganda, nel quale la somministrazione di una sola dose di nevirapina (NVP) alla madre al momento del parto e al neonato entro i 3 giorni di vita, ha ridotto del 44% il rischio di trasmissione verticale rispetto al placebo, nonostante le madri abbiano allattato i figli.

In un esperimento condotto per verificare la possibilità di prevenzione della trasmissione materno fetale di SIV in macachi neonati, la somministrazione di tenofovir con uno schema simile all'hivnet 012, cioè una dose 4 ore prima e una seconda 24 ore dopo l'inoculo del virus per via orale, si è dimostrata efficace nel prevenire l'infezione in tutti i quattro animali inoculati.

Infine, nello studio PACTG 316 l'aggiunta della NVP come da hivnet 012 o di placebo ad un regime di combinazione non ha dimostrato nessun vantaggio in termini di riduzione del rischio che risultava pari all'1,5% in entrambi i gruppi. Il 50% delle gestanti aveva meno di 400 copie di HIV-RNA al parto.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173- 80.

Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Maternal viral load, zidovudine

treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996; 335:1621-9.

Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183:539-45.

Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-Zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001 285:2083-93.

Wade NA, Birkhead GS, Warren BL. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339:1409-14.

Fiscus SA, Shoenbach VJ, Wilfert C et al. Short courses of zidovudine and perinatal transmission of HIV. *N Engl J Med* 1999; 340:1040-3.

De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child transmission in resource poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; 283:1175-82.

Musoke P, Guay LA, Bagenda D, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999; 13:479-86.

Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV -1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. February 4, 2002 (consultabile su <http://www.hivatis.org>).

Stringer JSA, Rouse DJ, Vermund SH, et al. Cost-effective use of Nevirapine to prevent vertical HIV transmission in Sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:369-77.

Van Rompay KKA, Berardi CJ, Aguirre NL, et al. Two doses of PMPA protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1998;12:F79-F83.

Dorenbaum A. Reports of results of PACTG 316: an international phase III trial of standard antiretroviral (ARV) prophylaxis plus nevirapine (NVP) for prevention of perinatal HIV transmission. Presented at 8th Conference Retrovirus Opportunistic Infection, Chicago, 2001 (abstract LB7).

B.4 Studio caso-controllo

Nel giugno del 1994 i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) degli Stati

Uniti hanno pubblicato sul loro bollettino prima, e sul *New England Journal of Medicine* poi, i risultati di uno studio caso-controllo internazionale disegnato al fine di evidenziare i fattori in causa nella trasmissione dell'infezione da HIV a seguito di una esposizione percutanea negli operatori sanitari. Lo studio ha confrontato le caratteristiche di 33 casi di infezione occupazionale verificatisi a seguito di esposizione percutanea in USA, Francia, Inghilterra e Italia con quelle di 679 controlli esposti con la stessa modalità ma non contagiatisi.

I rischi relativi per le variabili risultate significative all'analisi di regressione logistica sono riassunti nel paragrafo sul rischio di infezione occupazionale.

Lo studio ha evidenziato che la PPE con la sola AZT è in grado di ridurre di circa l'80% il rischio di infezione a seguito di una ferita con ago o altro tagliente contaminato.

Nonostante i ben noti limiti degli studi caso-controllo suggeriscano cautela nell'interpretazione dei risultati, principalmente per la natura retrospettiva dei dati utilizzati, questo studio ha rappresentato la prima quantificazione disponibile del rischio di infezione occupazionale legato a specifiche caratteristiche di incidente.

Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.

B.5 Studi sulla risposta immune post esposizione ad HIV

Se il rischio di infezione da HIV a seguito di una singola esposizione è misurabile e mediamente inferiore allo 0,5%, è stato anche dimostrato che una percentuale ben più elevata, tra il 35% e il 75%, di soggetti esposti ma non infetti (esposizione occupazionali in operatori sanitari, esposizioni per via sessuale in coppie discordanti, prostitute o omosessuali di sesso maschile con esposizioni multiple, neonati da madre infetta), presentano una risposta immunitaria da parte dei linfociti T citotossici

(misurata con l'aumentata produzione di interleuchina 2 in presenza di *env* dell'hiv da parte delle cellule), quale memoria dell'avvenuto incontro con il virus e della sua replicazione.

Tale risposta appare più debole in quegli operatori esposti trattati con la PPE, come se a seguito della ridotta replicazione del virus indotta dal farmaco una minore quantità di virus fosse presentata alle cellule T. Ciò lascia supporre che la PPE con AZT ostacoli le fasi iniziali di replicazione del virus.

A riguardo, nell'ambito del Registro Italiano della PPE occupazionale, è stato osservato un caso di transitoria viremia (20.000 e 1.800 cp/ml, NASBA, rispettivamente dopo 15 e 20 giorni dall'esposizione) in corso di PPE di combinazione in un operatore sanitario che ad un anno dall'incidente risultava negativo alla ricerca degli anticorpi anti-HIV e a quella dell'hiv-RNA ma che presentava una risposta immunitaria specifica per HIV, suggerendo una infezione abortiva nell'ambito della quale la PPE potrebbe aver svolto un ruolo di contenimento della replicazione virale.

Clerici M, Levin JM, Kessler HA et al. HIV-specific T-helper activity in seronegative health care workers exposed to contaminated blood. *JAMA* 1994; 271: 42-6.

Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA, Kessler HA, Shearer GM. Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in health care workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood. *Am J Med* 1997; 102 (5B): 21-4.

D'Amico R, Pinto LA, Meyer P, et al. Effect of zidovudine postexposure prophylaxis on the development of HIV-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in HIV-exposed healthcare workers *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:428-30.

Puro V, Calcagno G, Anselmo M, et al. Transient detection of plasma HIV-1 RNA copies during post-exposure prophylaxis. Implications for health care workers' exposure management. *Infection Control Hospital Epidemiology* 2000; 21: 529-31.

B.6 Casi di fallimento della PPE

Casi di fallimento della PPE sono stati segnalati in letteratura, sia per infezioni occupazionali o iatrogene sia per esposizioni

per via sessuale, soprattutto per trattamenti con la sola AZT, ma anche per trattamenti di combinazione con due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) o con due NRTI e un IP. E' stato anche segnalato un caso di fallimento per trattamento con 2 NRTI e 2 IP. Tra le motivazioni del fallimento assumono particolare importanza il tempo di inizio, la durata e l'adesione al trattamento, l'esposizione ad un ceppo resistente al farmaco, la contemporanea esposizione ad altri virus, così come, presumibilmente, fattori legati all'ospite o al virus (per es. Sinciziale).

Hawkins DA, Asboe D, Barlow K, Evans B. Seroconversion to HIV-1 following a needlestick injury despite combination post-exposure prophylaxis. *J Infect* 2001; 43:12-5.

Ippolito G, Puro V, Heptonstall J, Jagger J, De Carli G, Petrosillo N. Occupational Human Immunodeficiency Virus Infection in Health Care Workers: Worldwide Cases Through September 1997. *Clin Infect Dis* 1999;28:365-83.

Jochimsen EM. Failures of zidovudine postexposure prophylaxis. *Am J Med* 1997; 102 (5B):52-5.

Evans B, Duggan W, Baker J, Ramsay M, Abiteboul D. Exposure of health care workers in England, Wales, and Northern Ireland to bloodborne viruses between July 1997 and June 2000: analysis of surveillance data. *Br Med J* 2001; 322: 397-8.

Black L. One Unnecessary Needle = HIV + HCV. *Advances in Exposure Prevention* 1999; 4 :25-9.

Lot F, de Benoist AC, Abiteboul D. Surveillance: Infections Professionnelles par le VIH en France chez le personnel de santé. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1999; 18: 69-71.

Lot F, Abiteboul D. Occupational HIV infection in France (abstract WP-25). In: Keynote addresses and abstracts of the 4th ICOH International Conference on Occupational Health for Health Care Workers. Montreal, Canada, 1999.

Perdue B, Wolderufael D, Mellors J, Quinn T, Margolick J. HIV-1 Transmission by a Needle-stick Injury Despite Rapid Initiation of Four-Drug Postexposure Prophylaxis. Presented at: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, USA 1999, (abstract 210).

Fournier S, Maillard A, Molina JM. Failure of postexposure prophylaxis after sexual exposure to HIV. *AIDS* 2001;15:430.

Harrison LH, do Lago RF, Moreira RI, Mendelsohn AB, Schechter M. Post-Sexual-Exposure Chemoprophylaxis (PEP) for HIV: A Prospective Cohort Study of Behavioral Impact. Presented at: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, USA, 2001, (abstract 225).

Jochimsen EM, Luo C-C, Beltrami JF, Respass RA, Schable CA, Cardo DM. Investigations of possible failures of postexposure prophylaxis following occupational exposures to human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 1999; 158: 2361-3.

Beltrami EM, Luo C-C, Dela Torre N, Cardo DM. HIV transmission after an occupational exposure despite postexposure prophylaxis with a combination drug regimen (abstract P-S2-62). In: Program and abstracts of the 4th Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections in conjunction with the 10th Annual Meeting of SHEA. Atlanta, GA: CDC, 2000: 125-6.

C. Tossicità

Dal momento che la maggior parte delle esposizioni occupazionali ad HIV non determinano la trasmissione dell'infezione, la potenziale tossicità della PPE deve essere attentamente presa in considerazione nell'offerirla e deve essere discussa con l'esposto.

Informazioni sulla tossicità dei farmaci antiretrovirali, in monosomministrazione o in combinazione, sono disponibili grazie a studi su pazienti con infezione da HIV.

In pratica, tutti i farmaci antiretrovirali hanno dimostrato di possedere una potenziale tossicità, più o meno specifica per la classe o per il singolo composto, più o meno frequente e grave. Non è certo però fino a che punto queste informazioni possano essere applicate a persone non infette che ricevono la PPE per una durata prevista di sole 4 settimane.

Effetti collaterali sono riscontrabili nel 50% circa dei trattati e sono causa di interruzione prematura della PPE nel 30% circa dei casi.

La tossicità, usualmente ad esordio precoce e prontamente reversibile con la sospensione dei farmaci, include principalmente sintomi gastrointestinali, astenia e cefalea.

Molti degli effetti collaterali associati alla PPE possono essere controllati con adeguati farmaci sintomatici.

L'incidenza di effetti collaterali gravi per i quali si è resa necessaria l'ospedalizzazione, quali nefrolitiasi, rash o epatite tossica, è stata stimata in circa lo 0.7% (IC 95% 0.38-1.20) (superiore al rischio medio di infezione a seguito a puntura accidentale \leq 0.5%), ed è risultata associata ai regimi che includevano un IP.

La nevirapina, un NNRTI, è al momento l'unico farmaco il cui utilizzo è sconsigliato nei regimi di PPE. Infatti sono stati segnalati alcuni casi gravi di ipersensibilità (sindrome di Stevens-Johnson), di rhabdomiolisi e di epatotossicità, per la quale è stato necessario il trapianto di fegato.

È stato dimostrato che i farmaci antiretrovirali determinano, anche in soggetti sani e per trattamenti di breve periodo, alterazioni del metabolismo glucidico e/o lipidico; la possibilità, però, che essi possano indurre danni importanti e irreversibili come osservato nei pazienti in trattamento cronico appare minima.

La frequenza di effetti collaterali legati alla PPE appare maggiore nei casi di trattamento con un regime a tre farmaci che comprenda un IP. Tale fatto è stato in alcuni studi associato anche ad un maggior numero di sospensioni precoci della PPE, cioè prima delle previste 4 settimane, in confronto con i regimi a due farmaci. In realtà, i dati del Registro Italiano non sembrano confermare queste osservazioni e non evidenziano alcuna differenza significativa in termini di durata media del trattamento e di frequenza di sospensioni precoci tra la PPE con due NRTI e quella con l'aggiunta di un IP.

Un ulteriore fattore che influenza la tossicità dei farmaci antiretrovirali è rappresentato dalla possibilità di interazione con numerosi altri farmaci, potendo a sua volta associarsi agli effetti indesiderati di questi ultimi.

La potenziale tossicità dei farmaci antiretrovirali e le interazioni tra questi e con altri farmaci comportano la necessità che la gestione della PPE sia affidata a personale

medico esperto nell'utilizzo degli antiretrovirali.

Infine, anche se diversi studi in vitro ed esperimenti su animali hanno evidenziato effetti carcinogenici e mutageni da AZT e altri NRTI, non sono praticamente disponibili dati che permettano di stabilire la possibile tossicità a lungo termine (carcinogenicità e possibile effetto mutageno, tossicità mitocondriale) derivante dall'uso dei farmaci antiretrovirali in soggetti non infetti con HIV per un periodo previsto di 4 settimane.

Ippolito G, Puro V. Zidovudine toxicity in uninfected health care workers. *Am J Med* 1997;102 (5B):58-62.

Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, et al. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV postexposure prophylaxis registry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 12:780-5.

Wang S.A., Puro V. Toxicity of post-exposure prophylaxis for human immunodeficiency virus. *Bailliere's Clinical Infectious Diseases* 1999; 5: 349-63.

Puro V for the Italian Registry of PEP. Post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet* 2000; 355:1556-7.

De la Tribonnière X, Dufresne MD, Alfandari S, et al. Tolerance, compliance and psychological consequences of post-exposure prophylaxis in health-care workers. *Int J STD AIDS* 1998; 9:591-4.

Rabaud C, Bevilacqua S, Beguinot I, et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and nelfinavir for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1494-5.

Sepkowitz KA, Rivera P, Louthier J, et al. Postexposure prophylaxis for Human Immunodeficiency Virus; frequency of initiation and completion of newly recommended regimen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:506-8.

Parkin JM, Murphy M, Anderson J, et al. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet* 2000; 355:722-3.

Italian Registry of PEP. Effect of short course antiretroviral agents on serum triglycerides of healthy individuals. *AIDS* 2000; 14: 2407-8.

Allan DA, Behrman AJ. Lipid abnormalities in a healthcare worker receiving HIV prophylaxis. *Int J STD AIDS* 2001 12:532-4.

Noor MA, Lo JC, Mulligan K. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001;15:11-8.

U.S. Department of Health & Human Services. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures – worldwide, 1997-2000. *MMWR*. 2001;49:1153-6.

Cattelan AM, Erne E, Saltino A, et al. Severe hepatic failure related to nevirapine treatment. *Clin Infect Dis* 1999;29:455-6.

Johnson S, Barabouitis JG. Adverse effects associated with use of Nevirapine in HIV postexposure prophylaxis for 2 health care workers. *JAMA* 2000; 284: 2722.

Quirino T, Niero F, Ricci E, et al. HAART tolerability: post-exposure prophylaxis in healthcare workers versus treatment in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2000; 5: 195-7.

Laporte A, Jourdan N, Bouvet E, Lamontagne F, Pillonel J, Desenclos JC. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of recommendations on physicians' experiences and attitudes. *AIDS* 2002; 16:397-405

Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe Ototoxicity in a Health Care Worker Who Received Postexposure Prophylaxis with Stavudine, Lamivudine, and Nevirapine after Occupational Exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2002;34:418-9.

Trape M, Barnosky S. Nelfinavir in expanded postexposure prophylaxis causing acute hepatitis with cholestatic features: two case reports. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:333-4.

Puro V, De Carli G, Orchi N, et al. The Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Short-term adverse effects from and discontinuation of antiretroviral post-exposure prophylaxis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2001;15:23 8-42

D. Analisi costo beneficio

Sebbene il costo di un intervento di sanità pubblica non possa costituire l'unico parametro preso in considerazione nel valutare le problematiche del singolo caso, due tipi di analisi economica (cost-effectiveness e cost-utility) sono stati effettuati da autori statunitensi

rispettivamente per la PPE occupazionale negli operatori sanitari e per la PPE sessuale. La prima analisi ha evidenziato, utilizzando come parametro di efficacia l'80% calcolato per la sola AZT dallo studio caso controllo, che la prevenzione con la PPE di combinazione di un caso di infezione occupazionale costerebbe circa 400.000 dollari statunitensi, un costo superiore a quello del trattamento a vita di una persona infetta.

L'analisi per anno di vita risparmiata (aggiustato per qualità di vita) ha però evidenziato un costo di circa 37.000 dollari per anno, che è una cifra inclusa nel range di costo comunemente accettato per altri interventi di salute pubblica.

In definitiva, se non si può affermare che la PPE occupazionale è "cost-saving" essa risulta essere sicuramente "cost-effective".

Lo stesso modello di analisi è stato applicato per la PPE "sessuale", evidenziando che l'offerta della PPE dovrebbe essere ristretta, da un punto di vista esclusivamente economico, ai casi di esposizione in cui un partner è noto come infetto (coppie discordanti) o in caso di rapporto anale rettale non protetto (inclusa la rottura del profilattico). Secondo questa analisi, la PPE potrebbe essere parzialmente indicata in caso di alta probabilità di infezione nella fonte (cioè tossicodipendenti) o di sospetta elevata probabilità di trasmissione (rapporto traumatico, presenza in uno dei soggetti di malattie sessualmente trasmesse o ulcere genitali).

Tale analisi, basata peraltro su parametri di prevalenza dell'infezione da HIV nella popolazione di 92 aree metropolitane degli USA, esclude quindi la PPE in caso di rapporto vaginale o oro-genitale con un partner del quale non si è certi che sia infetto o che abbia fattori di rischio elevato per l'infezione. E' da tenere presente che tale analisi economica, pur essendo sensibile alle variazioni dei costi di gestione della PPE, non teneva conto dei costi legati alla gestione di eventuali effetti collaterali.

Gli stessi autori americani concordano con quanto evidenziato da un'ulteriore analisi canadese ed entrambi i gruppi arrivano alla conclusione che l'offerta generalizzata della PPE post-esposizione sessuale comporterebbe un investimento di fondi ingiustificato per entrambi i paesi.

Pinkerton SD, Holtgrave DR, Pinkerton HJ. Cost-effectiveness of chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *Arch Intern Med* 1997;157:1972-9.

Pinkerton SD, Holtgrave DR, Bloom FR. Cost-effectiveness of post-exposure prophylaxis following sexual exposure to HIV. *AIDS* 1998;12:1067-78.

Pinkerton SD, Holtgrave DR, Kahn JG. Is post-exposure prophylaxis affordable? *AIDS* 2000; 14: 325.

Low-Beer S, Weber AE, Bartholomew K, et al. A reality check: the cost of making post-exposure prophylaxis available to gay and bisexual men at high sexual risk. *AIDS* 2000;14: 325-6.

Merchant RC. Post-exposure prophylaxis affordability: a clearer reality. *AIDS* 2001; 15: 541-2.

Frothingham R. Cost-effectiveness of chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1470-1.

Hamers FF, Lot F, Larson C, Laporte A. Cost effectiveness of prophylaxis following non-occupational exposure to HIV infection in France. Presented at: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, USA, 2001 (abstract 230)

Marin MG, Van Lieu J, Yee A, Bonner E, Glied S. Cost-effectiveness of a post-exposure HIV chemoprophylaxis program for blood exposures in health care workers. *J Occup Environ Med*. 1999 Sep;41(9):754-60.

Braitstein P, Chan K, Beardsell A, et al. Another reality check: the direct costs of providing post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2001;15:2345-7.

E. Problemi particolari legati alla gestione della PPE

E.1 PPE in Gravidanza

La somministrazione di farmaci antiretrovirali come PPE ad una donna in gravidanza o in progetto di gravidanza è stata oggetto di ampia discussione. 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 antiretrovirali 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 antiretrovirali nel corso della gravidanza permettono di concludere che la PPE è presumibilmente sicura quando assunta in gravidanza.

La segnalazione da parte di ricercatori francesi di danni al sistema mitocondriale di neonati da madre trattata con antiretrovirali (AZT/3TC), con due decessi e altri 6 casi caratterizzati da importanti alterazioni neurologiche, ha suscitato forte preoccupazione ma non è stata confermata da una successiva ed estesa indagine post-marketing e dalla revisione dei numerosi dati derivanti dai principali studi condotti sulla prevenzione del rischio di trasmissione materno fetale dell'hiv.

L'effetto teratogeno evidenziato in primati per l'efavirenz ne sconsiglia l'uso in gravidanza.

La segnalazione di gravi casi di acidosi lattica associati all'utilizzo di una combinazione di stavudina (d4t) e didanosina (ddi), fanno ritenere che tali farmaci dovrebbero essere utilizzati in gravidanza solo in mancanza di alternative.

Infine IDV per la possibilità di iperbilirubinemia da esso indotta, non dovrebbe essere utilizzato in una donna giunta in prossimità del parto.

I dati sulla tossicità dei farmaci antiretrovirali in gravidanza sono continuamente aggiornati e disponibili tra l'altro presso il sito <http://www.hivatis.org> (Safety and toxicity of antiretroviral drugs in pregnancy).

E.2 PPE Pediatrica

Non esistono studi rilevanti sull'utilizzo della PPE nei bambini. Il ricorso alla PPE deve essere valutato caso per caso sulla base del rischio rappresentato dall'esposizione, discusso con i genitori e gestito, possibilmente, da medici esperti nella somministrazione pediatrica degli antiretrovirali in accordo con le linee guida per il trattamento dei casi pediatrici di infezione da HIV.

Babl FE, Cooper ER, Kastner B, et al. Prophylaxis against possible Human Immunodeficiency Virus exposure after nonoccupational needlestick injuries or sexual assaults in children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155:680-2.

Merchant RC, Keshavarz R. Human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis for adolescents and children. Pediatrics 2001; 108 (e38): 1-13.

Babl FE, Cooper ER, Damon B, et al. HIV postexposure prophylaxis for children and adolescents. Am J Emerg Med 2000;18:282-7.

E.3 Test rapidi per l'accertamento sierologico dell'infezione da HIV nella fonte.

I dati del Registro Italiano hanno evidenziato che nel 15% dei casi di esposizione professionale, l'esposto ha iniziato la PPE dopo un incidente con paziente fonte per il quale lo stato sierologico per HIV non era noto al momento dell'incidente, per poi sospenderla quando questo è risultato negativo. Mediamente il periodo di attesa del risultato è stato di 36 ore (mediana 36, range 12 ore – 6 giorni).

Al fine di ridurre il numero di trattamenti inutili e alleviare quanto prima l'ansia dell'operatore legata all'attesa del risultato, è necessario prevedere procedure organizzative tali da acquisire il risultato nel più breve tempo possibile, anche ricorrendo ai cosiddetti "test rapidi", in grado di fornire una risposta entro un tempo compreso tra 10 minuti e, massimo, 2 ore.

La sensibilità e specificità di tali saggi sono sovrapponibili a quelle dei comuni esami

immunoenzimatici e tali da rappresentare un sufficiente supporto alla successiva gestione dell'operatore esposto. In considerazione della bassa prevalenza di infezione attesa tra gli assistiti delle strutture sanitarie, il potere predittivo negativo dell'esame rapido è elevato. Un risultato positivo ottenuto con test rapido andrebbe comunque confermato con le metodiche tradizionali.

Kallenborn JC, Price TG, Carrico R, et al. Emergency department management of occupational exposures: cost analysis of rapid HIV test. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:289-93.

King AM, Osterwvalder JJ, Vernazza PL. A randomised prospective study to evaluate a rapid HIV-antibody assay in the management of cases of percutaneous exposure amongst health care workers. *Schweiz Med Wochenschr* 2001;131(1-2):10 -3.

Respass RA, Rayfield MA, Dondero TJ. Laboratory testing and rapid HIV assays: applications for HIV surveillance in hard-to-reach populations. *AIDS* 2001;15 (suppl 3):S49-S59.

Malone JD, Smith ES, Sheffield J, et al. Comparative evaluation of six rapid serological tests for HIV-1 antibody. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 115-9.

Mitchell SW, Mboup S, Mingle J, et al. Field evaluation of alternative HIV testing strategy with a rapid immunobinding assay and an agglutination assay. *Lancet* 1991; 337: 1328-31.

Constantine NT, Zekeng L, Sangare AK, et al. Diagnostic challenges for rapid Human Immunodeficiency Virus assays: Performances using HIV-1 group O, HIV-1 group M, and HIV-2 samples. *J Human Virol* 1997; 1:45-51.

Shafran DS, Conway B, Prasad, E, et al. Field evaluation of the Merlin Immediate HIV-1 and -2 test for point-of-care detection of human immunodeficiency virus antibodies. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 658-61.

Greub G, Maziero A, Burgisser P, Telenti A, Francioli P. Spare post-exposure prophylaxis with round-the-

clock HIV testing of the source patient. *AIDS* 2001;15:2451-2.

Rescaldani R, Vigorè L, Vezzo R, et al. Valutazione di un micrometodo applicato al test di agglutinazione al lattice CapillusTM HIV-1/HIV-2 per ricerca di anticorpi anti HIV1-2. *Microbiologia Medica* 1997; vol. 12, n. 4.

E.4 Resistenza farmacologia nel paziente fonte.

Casi di trasmissione di ceppi resistenti di HIV sono stati documentati anche nei casi di fallimento della PPE.

D'altra parte gli studi sulla trasmissione verticale hanno evidenziato che i farmaci possono ridurre il rischio di infezione al feto anche in caso di ceppi materni con mutazioni conferenti resistenza. Comunque, nella fase attuale, i test per la determinazione delle resistenze genotipiche e/o fenotipiche non si conciliano con la necessità di un pronto inizio della PPE. La loro esecuzione *ad hoc* in caso di esposizione non è raccomandata. L'anamnesi farmacologica e clinica del paziente fonte può essere utile nel predire eventuali resistenze, nel qual caso è consigliato sostituire nel regime scelto il/i farmaco/i di cui si sospetta la resistenza con altri potenzialmente efficaci.

Tack PC, Bremer JW, Harris AA, Landay AL, Kessler HA, Kuritzkes DR. Genotypic analysis of HIV-1 isolates to identify antiretroviral resistance mutations from source patients involved in HCW occupational exposure. *JAMA* 1999; 281: 1085-6

Prevot M-H, Descamps D, Miguères B, et al. Antiretroviral resistance profiles in source patients during occupational exposure to blood in French hospitals. Presented at the XIII International AIDS Conference, Durban 2000. (abstract wepec4321).

Pratt RD, Shapiro JF, McKinney N, et al. Virologic characterization of primary human immunodeficiency virus type 1 infection in a health care worker following needlestick injury. *J Infect Dis* 1995;172:851-4

Indicazioni per la profilassi post-esposizione ad HIV

Definizione di esposizione

Occupazionale	In conseguenza dell'attività lavorativa
A) in operatore sanitario	Personale dipendente e non, compresi i volontari e il personale in formazione, a seguito di procedura sanitaria in ambiente sanitario, inclusa l'assistenza domiciliare e di primo soccorso (118), così come le missioni all'estero.
B) in non operatore sanitario	Operatori di pubblica sicurezza e/o utilità: forze dell'ordine, agenti di custodia, vigili del fuoco, ecc., così come operatori che svolgono attività in appalto all'interno delle strutture sanitarie (p. Es. Pulizie)
Non occupazionale	
A) sessuale	Violenza sessuale, rapporto consensuale occasionale, coppia stabile discordante
B) parenterale/ mucocutanea	Scambio di ago/siringa o altro materiale in soggetti dediti all'uso di droghe per via venosa. Ferite con taglienti contaminati o contaminazioni mucocutanee in seguito ad aggressioni, colluttazioni.

Principi generali

Tutte le strutture sanitarie e di pubblico servizio devono mettere in atto un sistema di gestione delle esposizioni a rischio di infezione da HIV, compresa la possibilità di fornire la PPE.

La fase del counseling post-esposizione e' spesso particolarmente difficile a causa della comprensibile emotività legata all'avvenuta esposizione.

La decisione di iniziare la PPE spetta unicamente all'esposto al quale debbono essere spiegate in dettaglio le conoscenze attuali su efficacia, sicurezza e tossicità del trattamento. A tal fine l'esposto dovrebbe essere informato:

A) circa l'entità del rischio di infezione da HIV, in generale e riferito al suo caso specifico;

B) dei limiti delle attuali conoscenze riguardanti l'efficacia e la tossicità della PPE;

C) dei dati esistenti, e dei dubbi che permangono, sulla tossicità degli antiretrovirali in soggetti senza infezione da HIV o in gravidanza;

D) che la PPE non rappresenta in alcun modo un motivo per non osservare le misure di prevenzione dell'infezione da HIV;

E) che il ricorso a cicli ripetuti di PPE è sconsigliato.

L'esposto deve sottoscrivere il consenso alla PPE o il rifiuto di questa sull'apposito modulo di consenso informato. L'esposto può rifiutare uno o più farmaci previsti per la PPE.

Considerando la necessità, ai fini dell'efficacia della PPE, di un inizio il più precoce possibile e la improbabilità di effetti collaterali significativi associati ad una singola dose, in caso di esposizione ad alto rischio la prima dose di PPE può essere somministrata anche prima di un formale counseling, in assenza di criteri di esclusione noti. Successivamente si potrà procedere ad un counseling formale e alla espressione del consenso/dissenso.

Il problema è in parte prevenibile negli operatori sanitari. Per tale motivo si ribadisce la necessità di includere il tema del rischio professionale da HIV e delle misure di prevenzione e di profilassi all'interno delle iniziative di informazione ed educazione del personale sanitario previste dal D.L.vo 626/94, al fine di favorire in qualche modo una

decisione "pre-esposizione" da parte degli operatori sanitari.

Le aziende sanitarie pubbliche o private dovranno individuare 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 e stilare un protocollo di collaborazione e di supporto di consulenza con i reparti di malattie infettive che dispongano dei farmaci antiretrovirali al fine di assicurare l'eventuale somministrazione della prima dose di PPE secondo quanto previsto dalle presenti linee guida.

L'offerta della PPE non occupazionale potrà vedere coinvolti i centri di counseling e testing, le cliniche per le malattie sessualmente trasmesse, i consultori, i servizi di pronto soccorso.

Ove ritenuto necessario potranno essere predisposti pacchetti con i farmaci necessari all'avvio della PPE ("start kit" per i primi 1-3 giorni).

In tutti i casi, dopo che all'esposto sia stato garantito il primo intervento, questi dovrà essere avviato al centro specializzato identificato per il proseguimento del counseling e del follow up e per la somministrazione successiva dei farmaci della PPE.

Classificazione delle indicazioni

In una fase in cui la "evidence based medicine" è indicata come una garanzia ed una esigenza delle attività sanitarie, non è del tutto fattibile applicarne i principi alla PPE. Non sono infatti disponibili evidenze di efficacia derivanti da studi clinici controllati e sono piuttosto rare le indicazioni che siano sostenute da chiare prove scientifiche applicate all'uomo. Per tale motivo le raccomandazioni e le indicazioni contenute in questo documento non sono accompagnate, come dovrebbero esserlo linee guida formali, dalla indicazione della "Forza della raccomandazione e livelli di evidenza", in quanto esse sarebbero in massima parte classificate come C IV, cioè derivanti da "conferenze di consenso o comitati di esperti o opinioni e/o esperienze di autorità scientifiche".

Nelle raccomandazioni che seguono la PPE è **raccomandata** o è **sconsigliata** per quelle

esposizioni per cui sono disponibili "robuste" conoscenze scientifiche.

In alcuni casi tali conoscenze non sono del tutto definite e per tale motivo le raccomandazioni affermano che la PPE può essere **considerata** sulla base di una valutazione caso per caso che tenga conto della presenza o meno di fattori aggravanti il rischio di trasmissione, sulla base delle modalità di esposizione, del materiale biologico coinvolto nella esposizione, delle caratteristiche del paziente fonte e dell'esposto.

Profilassi post-esposizione occupazionale in operatori sanitari

In tutti i casi di esposizione occupazionale a rischio, con materiale a rischio proveniente da paziente fonte disponibile, questo deve essere informato circa l'avvenuto incidente e deve essergli richiesto il consenso all'esecuzione confidenziale del test.

I risultati del test devono essere disponibili nel minor tempo possibile. L'effettuazione del test per HIV il cui risultato sia disponibile entro 4 ore dall'incidente può infatti fornire un criterio di giudizio dirimente. Al fine di ridurre il ricorso a trattamenti inutili e alleviare quanto prima possibile l'ansia legata all'attesa del risultato per l'operatore, è necessario prevedere procedure organizzative anche ricorrendo a test rapidi.

In tutti i casi l'esame anti-HIV al paziente fonte può essere eseguito ai sensi di legge solo con il suo consenso.

La decisione di iniziare la PPE spetta unicamente all'operatore esposto al quale debbono essere spiegate in dettaglio le conoscenze attuali su efficacia, sicurezza e tossicità del trattamento.

Sia nel caso in cui l'operatore accetti la PPE che nel caso in cui la rifiuti, i suoi diritti dal punto di vista medico-legale non vengono lesi.

La somministrazione della PPE non interferisce con la scheda di follow-up clinico e sierologico previsto dal protocollo di sorveglianza degli operatori esposti riportato nelle "Linee guida di comportamento per gli

operatori sanitari per il controllo delle infezioni da HIV" della Commissione Nazionale per la lotta contro l'aids (6 settembre 1989).

Gli oneri economici della PPE per gli operatori sanitari (counseling, farmaci e monitoraggio) sono a carico della struttura sanitaria di cui l'operatore sanitario è dipendente ai sensi del D.L.vo 626/94 e successive integrazioni e modifiche.

Ogni operatore sanitario che riporti un incidente deve darne immediata comunicazione ai sensi di quanto previsto dall'art.84, comma 3 del D.L.vo 626/94 e successive integrazioni e modifiche, e del DM 28 settembre 1990.

Esposizione a rischio

Modalità

- Ferita o puntura con ago o altro tagliente
- Contaminazione congiuntivale

PPE raccomandata

- Contaminazione di cute lesa o altre mucose
- Ferita da morso

PPE considerata

- Contaminazione di cute integra

PPE sconsigliata

Materiale biologico

- Sangue, altro materiale biologico visibilmente contenente sangue; liquido cerebrospinale, materiale ad elevata concentrazione virale (p. Es. Colture, sospensioni concentrate di virus)

PPE raccomandata

- Liquido amniotico, sinoviale, pleurico, pericardico peritoneale; tessuti; materiale di laboratorio; sperma o secrezioni genitali femminili

PPE considerata

- Urine, vomito, saliva, feci

PPE sconsigliata

Paziente fonte

- Paziente fonte con infezione da HIV nota

PPE raccomandata

In caso di paziente fonte con infezione da HIV nota, è importante per la gestione della PPE acquisire le informazioni disponibili circa lo stato clinico, virologico ed immunitario, così come la storia farmacologica ed eventuali test di resistenza disponibili ed eventuali co-infezioni con agenti trasmissibili con il sangue (per es. HCV). Nel caso tali informazioni non fossero immediatamente disponibili, è opportuno iniziare la PPE con il regime "standard" e modificarla successivamente in caso di necessità. L'esecuzione della carica virale, se non fosse già disponibile, è consigliata solo nel caso in cui le decisioni dell'esposto nei riguardi del regime di PPE possano essere influenzate dal risultato (per es. Carica virale al di sotto del valore soglia).

Non appare utile, né di solito praticabile, eseguire test di resistenza sul ceppo virale della fonte.

- Paziente fonte con stato sierologico per HIV non noto o che riferisce di essere sieronegativo

PPE considerata

In tutti i casi di incidente occupazionale è necessario chiedere il consenso al paziente fonte a sottoporsi al test per HIV, ed è sempre opportuno eseguire una indagine epidemiologica confidenziale mirata all'identificazione di fattori di rischio. Questo è consigliabile anche in caso di paziente che riferisse di essere risultato negativo ad un test precedente all'esposizione occupazionale.

Ottenuto il consenso del paziente, il risultato del test deve essere acquisito nel più breve tempo possibile, anche attraverso il ricorso a test rapidi, al fine di evitare l'avvio di PPE inutili.

Nel caso il paziente non acconsentisse a sottoporsi al test è opportuno considerarlo come se fosse infetto.

- Paziente fonte non noto o non disponibile

PPE considerata

La PPE può essere considerata e discussa con l'esposto, sulla base di una valutazione caso per caso.

caso che tenga conto dell'indagine epidemiologica, in caso di ferita con ago o altro tagliente il cui utilizzo non è noto né lo è il paziente fonte. L'indagine deve tener conto della prevalenza di pazienti con infezione da HIV afferenti al reparto o servizio in cui l'ago è ritrovato, della presenza o meno di sangue visibile sul presidio e della profondità della ferita.

In caso di ferita o puntura con aghi o taglienti abbandonati, la ricerca dell'hiv e il test anticorpale sul materiale ematico residuo non sono raccomandati.

- Paziente fonte negativo
PPE sconsigliata

Sebbene l'indagine epidemiologica e clinica non possa escludere del tutto la possibilità che un soggetto risultato sieronegativo sia in "periodo finestra", tale probabilità in assenza di sintomi caratteristici dell'infezione acuta da HIV è estremamente bassa.

Non esistono dati a supporto del ricorso al test di ricerca dell'antigene p24 dell'hiv, anche se la disponibilità di saggi che combinano la ricerca anticorpale a quella dell'antigene virale può trovare indicazione in caso di incidente occupazionale.

Le indagini biomolecolari di ricerca del DNA o RNA virale sono sconsigliate.

La PPE può essere considerata in caso di paziente fonte risultato sieronegativo ma ritenuto, sulla base dell'indagine epidemiologica confidenziale e di criteri clinici, ad alto rischio di infezione e/o in periodo finestra.

Buch MP, Lee LL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding HIV type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995; 35: 91-7.

Schockmel GA, Balavoine JF, Yerly S, Perrin L. Use of highly sensitive assays for the evaluation of post-exposure HIV prophylaxis. *AIDS* 1998; 12: 1726-7.

Schwartz DH, Laeyendecker OB, Arango-Jaramillo S, Castillo RC, Reynolds MJ. Extensive evaluation of a seronegative Participant in an HIV-1 vaccine trial as a result of false positive PCR. *Lancet* 1997; 350: 256-8.

L'offerta della PPE è **sconsigliata** nelle esposizioni occupazionali che non rispondono ai criteri di sopra riportati. Cio' in quanto, pur nell'impossibilità di

definire il rischio con assoluta certezza sulla base della sola indagine epidemiologica e clinica, la maggior parte delle esposizioni occupazionali ad HIV non determina la trasmissione dell'infezione e pertanto la potenziale tossicità della PPE ne sconsiglia l'offerta in assenza di dati certi sulla presenza di un rischio.

Profilassi post-esposizione occupazionale in non operatori sanitari

L'offerta della PPE così come riportata per gli operatori sanitari è estesa a tutti gli operatori della sicurezza e di utilità pubblica (forze dell'ordine, agenti di custodia, vigili del fuoco, ecc), così come operatori che svolgono attività in appalto all'interno delle strutture sanitarie (p.es. Ditte di pulizia), i quali riportino un'esposizione a rischio, come precedentemente definita, a causa e nel corso della loro attività lavorativa.

Gli oneri economici della PPE (counseling, farmaci e monitoraggio) sono a carico della struttura di cui l'operatore sanitario è dipendente ai sensi del D.L.vo 626/94 e successive integrazioni e modifiche.

Ogni operatore che riporti un incidente deve darne immediata comunicazione ai sensi di quanto previsto dall'art.84, comma 3 del D.L.vo 626/94 e successive integrazioni e modifiche e dal DM 28 settembre 1990.

Profilassi post-esposizione non occupazionale ad HIV.

Esposizione per via sessuale

Rapporti non protetti o nei quali sia avvenuta la rottura o lo scivolamento del profilattico

Fonte con infezione da HIV nota

- Rapporto vaginale o anale, recettivo o insertivo
- Rapporto orogenitale recettivo con eiaculazione

PPE raccomandata

- Rapporto orogenitale recettivo senza eiaculazione o insertivo

PPE considerata

Fonte con stato di infettività per HIV non noto

- Rapporto vaginale o anale, recettivo o insertivo, e rapporto orogenitale recettivo con eiaculazione con persona proveniente da aree o gruppi di popolazione ad alta prevalenza di infezione

PPE considerata

- In tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti

PPE sconsigliata

Esposizione Parenterale

La PPE è **raccomandata** in caso di uso, per l'iniezione di droghe, di ago/siringa già utilizzato allo stesso fine da altra **persona con infezione da HIV nota**.

La PPE può essere considerata

- In caso di uso, per l'iniezione di droghe, di ago/siringa già utilizzato allo stesso fine da altra persona della quale si ignora lo stato di infettività per HIV.
- In caso di ferita con ago in occasione di colluttazione, tentativo di rapina.
- In caso di ferita da morso e/o contaminazione di cute lesa o di mucose con sangue di persona con infezione da HIV nota.

La PPE è sconsigliata

- In caso di puntura con ago abbandonato nell'ambiente e in tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti

Somministrazione dei farmaci antiretrovirali

Inizio della profilassi

La PPE deve essere iniziata al più presto possibile, preferibilmente entro 1-4 ore.

La PPE è sconsigliata quando sono trascorse oltre 72 ore dall'esposizione.

La potenziale efficacia della PPE nel ridurre il rischio di infezione sembra dipendere in maniera significativa dal tempo intercorso tra l'incidente e l'inizio della PPE. Gli studi su animali e le osservazioni sui neonati da madre infetta suggeriscono che la PPE sia meno efficace quando iniziata oltre le 24 ore dall'esposizione. Per tale motivo si raccomanda di mettere in atto tutte le misure organizzative possibili al fine di consentire l'inizio in tempi brevi.

L'offerta della PPE oltre le 72 ore, misura che potrebbe essere paragonata ad un trattamento precocissimo dell'infezione (al fine di limitarne la gravità una volta che essa si sia determinata), può essere considerata in casi specifici, (p. Es. Esposizioni a rischio elevato di trasmissione quali trasfusioni di sangue o inseminazione artificiale da donatore risultato HIV positivo) ma non è raccomandata.

Regimi di profilassi

La gestione dei regimi farmacologici della PPE rappresenta una competenza specialistica.

Attualmente i trattamenti di combinazione con almeno tre farmaci sono raccomandati per tutti i pazienti con infezione da HIV sia nella fase di infezione acuta sintomatica che nella fase cronica anche asintomatica in presenza di una elevata carica virale. I regimi a due farmaci sono da considerarsi sub-ottimali e, in quanto tali, a rischio di selezionare ceppi virali resistenti.

Le linee guida per la PPE finora vigenti distinguevano tra esposizioni ad alto rischio, per le quali era consigliato un regime a tre farmaci, da quelle a minor rischio per le quali si riteneva sufficiente un regime a due farmaci. Comunque la definizione di alto o non alto rischio legato ad una specifica esposizione non è sempre agevole. In effetti un'analisi dei dati del Registro Italiano ha dimostrato che regimi a tre o a due farmaci sono stati scelti indipendentemente dalla presenza di fattori di "maggior" rischio (per modalità di esposizione e caratteristiche del paziente fonte) individuati nelle precedenti linee guida.

La scelta di regimi a due farmaci per i casi a non alto rischio, confermata nelle recenti linee

guida dei CDC, è giustificata essenzialmente dalla maggiore tossicità e dalla minore compliance nei trattati con tre farmaci che determinano di conseguenza un maggior tasso di interruzioni premature della PPE e minore efficacia.

I dati del Registro Italiano non sembrano confermare queste preoccupazioni, non essendo stata osservata nessuna differenza significativa nella frequenza di effetti collaterali e nel tasso di interruzioni tra i due regimi.

Pertanto, in assenza di studi specificatamente designati a testare quale opzione profilattica sia più efficace nell'impedire la trasmissione del virus, appare razionale trasportare le conoscenze acquisite nel trattamento dei soggetti HIV positivi al campo della PPE, eliminando la discrezionalità che fino ad ora ha indirizzato la scelta di regimi a due o tre farmaci.

Raccomandazioni per la scelta dei farmaci

- Qualsiasi combinazione di farmaci antiretrovirali approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE.
- I dosaggi raccomandati sono quelli attualmente indicati a fini terapeutici.
- Quando possibile, la scelta del regime più indicato dovrà tener conto della storia clinica della fonte inclusa la esposizione a farmaci antiretrovirali. In considerazione di una possibile resistenza ai farmaci del ceppo virale del paziente-fonte.
- Nell'offerta dei farmaci da utilizzare nella PPE dovranno inoltre essere presi in considerazione lo stato clinico dell'esposto ed eventuali interazioni con altri farmaci o sostanze chimiche utilizzati dall'esposto per terapie personali come da foglietto illustrativo dei singoli antiretrovirali.
- Dovrebbero essere preferiti regimi semplificati di trattamento.
- **In generale è raccomandato iniziare la PPE con un regime a tre farmaci** In caso di dimostrata intolleranza sarà possibile passare ad un regime a due farmaci per tentare di completare il ciclo previsto.
- Un regime a due farmaci può essere considerato sulla base di una valutazione caso per caso in presenza di specifiche controindicazioni o di mancato consenso dell'esposto.
- In presenza di effetti indesiderati, prima di interrompere definitivamente la PPE è necessario

valutare, sulla base delle conoscenze circa la tossicità dei diversi farmaci, l'opportunità di supportare l'esposto con farmaci sintomatici, di ridistribuire nella giornata le assunzioni o di sospendere o sostituire uno o più farmaci .

- Ad eccezione di una dose iniziale di induzione (massimo quattro giorni) in casi specifici, l'uso della nevirapina nei regimi di PPE è sconsigliato.
- Al momento attuale, la AZT dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i regimi di PPE, in quanto è il solo agente per il quale vi siano dati a sostegno di un'efficacia come PPE in ambito clinico.
- Il regime di prima scelta o standard consigliato nei casi in cui non siano disponibili indicazioni o controindicazioni specifiche è AZT+3TC + IP (es. Nelfinavir) o NNRTI (es. Efavirenz). In seconda battuta potranno essere impiegati tutti i farmaci disponibili in commercio.
- Le associazioni AZT + d4t e ddi + zalcitabina (ddc) non sono consigliabili per problemi di farmacocinetica e di tollerabilità.

Durata della profilassi

La durata ottimale della PPE non è nota. Dal momento che 4 settimane di AZT sembrano protettive, principalmente negli studi con animali, è stabilito che **la PPE deve essere somministrata per 4 settimane**, se tollerata.

Follow up

Le persone che si sottopongono a PPE devono ricevere un counseling ed una visita medica, e il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV **a tempo zero e successivamente a 6 settimane, 3 e 6 mesi.**

Casi di sierconversione ritardata sono stati descritti ma sono considerati eccezioni. Il prolungamento del follow up sierologico oltre i sei mesi non è pertanto raccomandato.

In considerazione della significativa frequenza di casi di falsa positività nell'utilizzo diagnostico dei test biomolecolari in popolazioni a bassa prevalenza e incidenza, oltre che del loro costo, **il ricorso routinario a test biomolecolari per la diagnosi "precoce" di infezione da HIV è sconsigliato.**

Ippolito G, Puro V, Heptonstall J, Jagger J, De Carli G, and Petrosillo N. Occupational Human Immunodeficiency Virus Infection in Health Care Workers: Worldwide Cases Through September 1997. *Clin Infect Dis* 1999;28:365-83.

Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with Human Immunodeficiency Virus. *Am J Med* 1997;102(5B):115-6.

Busch MP, Lee LLL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995;35:91-7.

Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997;102(suppl 5B):117-24.

Schockmel GA, Balavoine JF, Yerly S, Perrin L. Use of highly sensitive assays for the evaluation of post-exposure HIV prophylaxis. *AIDS* 1998; 12: 1726-7.

Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, et al. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 37-9.

Schwartz DH, Laeyendecker OB, Arango-Jaramillo S, Castillo RC, Reynolds MJ. Extensive evaluation of a seronegative participant in an HIV-1 vaccine trial as a result of false positive PCR. *Lancet* 1997; 350: 256-8.

De Mendoza C, Holguin A, Soriano V. False positive for HIV using commercial viral load quantification assays. *AIDS* 1998; 12: 2076-7.

Roland ME, Elbeik TA, Martin JN, et al. HIV-1 RNA testing by bDNA and PCR in asymptomatic patients following sexual exposure to HIV. Presented at: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, USA, 2000 (abstract 776)

Sahu GK, Chen JY, Huang JC, et al. Transient or occult HIV-1 infection in high-risk adults. *AIDS* 2001;15:1175-89.

Il monitoraggio della PPE dovrebbe essere basato sui controlli ematochimici più opportuni in base alle caratteristiche farmacologiche e di tossicità dei singoli farmaci utilizzati, così come previsto dalle schede tecniche e dai foglietti illustrativi. E' comunque consigliabile effettuare sempre un emocromo completo e la valutazione della funzionalità epatica e renale al tempo zero ed ogni 15 giorni per tutta la durata del trattamento e, in caso di valori alterati, 15 giorni dopo la sospensione del trattamento.

Gestione dei casi di sospetto o accertato fallimento della PPE.

In caso di sospetta o accertata diagnosi di infezione da HIV in un soggetto sottoposto a PPE, l'esposto deve essere avviato al più presto in un centro specializzato nella gestione dei pazienti con infezione da HIV.

Un'approfondita indagine epidemiologica dovrà essere condotta al fine di documentare che si tratti effettivamente di un caso di fallimento della PPE.

A tal fine meccanismi standardizzati di notifica e di svolgimento dell'indagine epidemiologica devono essere definiti dalle strutture che offrono la PPE.

Flussi informativi.

I centri clinici autorizzati alla dispensazione di farmaci antiretrovirali debbono 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 dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma (tel 06-551704943-902, Fax 06-5582825 e-mail: irapep@inmi.it)

Il Registro della PPE per HIV è un sistema di sorveglianza prospettica per stimare l'incidenza di effetti indesiderati associati con la PPE somministrata dopo esposizione ad HIV.

Effetti collaterali inusuali o gravi derivanti dall'uso di farmaci antiretrovirali debbono essere riportati oltre che al Registro, tempestivamente anche al Dipartimento Farmaci del Ministero della Sanità utilizzando l'apposito modello A.

I casi di sospetta o accertata diagnosi di infezione da HIV in soggetti sottoposti a PPE, devono essere notificati, anche per le vie brevi, al Registro Italiano. Il Registro collaborerà allo svolgimento dell'indagine epidemiologica relativa a tali casi di possibile fallimento della PPE.

Riferimenti bibliografici

(ad integrazione di quelli segnalati nel testo)

Center for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA. MMWR 2001; 50 (RR-11): 1-53.

Centers for Disease Control and Prevention Management of possible sexual, injecting drug-use, or other non occupational exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy. Public Health Service statement. MMWR 1998; 47 (No. RR-17).

UK Health Departments 2000. HIV Post-Exposure Prophylaxis. Guidance from the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS. London.

Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Secrétariat d'Etat à la Santé. Accidents d'exposition au risque de transmission du VIH. Dans: Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 1999. Pp.197-214. Paris.

Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV -1- infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. February 4, 2002 (consultabile su <http://www.hivatis.org>)

Rey D, Bendiane MK, Moatti JP, et al.. Post exposure prophylaxis after occupational and non-occupational exposures to HIV: an overview of the policies implemented in 27 European countries. AIDS Care 2000; 12:695-701.

Ippolito G, Puro V. Management and chemoprophylaxis of occupational exposure to HIV in health care workers. In: Current management issues in HIV. E. Wilkins Editor, Bailliere's Clinical Infectious Diseases- Saunders Pu, 1996; 3:15-32.

Henderson DK. Postexposure chemoprophylaxis for occupational exposures to the human immunodeficiency virus. JAMA 1999;281:931-6.

Henderson DK. Weighing the consequence of doing nothing versus those of doing something: post-exposure chemoprophylaxis for occupational exposures to HIV. J Hosp Infect 1999; 43 (Suppl): S225-33.

Katz MH, Gerberding JL. The care of persons with recent sexual exposure to HIV. Ann Intern Med 1998; 128: 306-12.

Katz MH, Gerberding JL. Postexposure treatment of people exposed to human immunodeficiency virus through sexual contact or injection-drug use. N Engl J Med 1997; 336: 1097-100.

Puro V, Ippolito G. Issues on antiretroviral post exposure combination prophylaxis. J Biol Regul Homeost Agents 1997;11:11-9.

Easterbrook P, Ippolito G. Prophylaxis after occupational exposure to HIV. Recent guidelines should promote good practice and data collection. Br Med J 1997; 315:557-8.

Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, et al. Risk and management of blood-borne infections in Health care workers. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 385-407.

Centers for Disease Control and Prevention, and National Foundation for Infectious diseases Symposium (Atlanta March 4 -5, 1996). Human Immunodeficiency virus (HIV) postexposure management of health care Workers. Am J Med 1997; 102 supplement 5B: 1-126.

Merchant CM. Nonoccupational HIV postexposure prophylaxis: a new role for the emergency department. Ann Emerg Med 2000; 36: 366-75.

Modulo per il consenso informato

Gentile signore/a,

Lei ha segnalato una esposizione che comporta un rischio potenziale di infezione da HIV. Per tale motivo le e' stata offerta la possibilita' di assumere dei farmaci come mezzo di prevenzione della trasmissione della infezione (profilassi).

Alla luce delle attuali conoscenze lei e' stato informato:

- A) circa l'entita' del rischio di infezione da HIV, in generale e riferito al suo caso specifico;
- B) che alcuni studi hanno evidenziato la potenziale efficacia dell' assunzione di farmaci diretti contro l'hiv nel ridurre tale rischio;
- C) che i risultati di tali studi non possono comunque essere considerati definitivi e che, sulla base delle attuali limitate conoscenze, l'efficacia di tali farmaci nel prevenire l'infezione non puo' considerarsi assoluta;
- D) che esistono pochi dati sulla tossicita' di tali farmaci in soggetti senza infezione da HIV, soprattutto per quanto riguarda gli effetti a lungo termine ritenuti peraltro improbabili;
- E) delle possibili controindicazioni di tali farmaci;
- F) delle modalita' di somministrazione dei farmaci e dei controlli previsti;
- G) che il ricorso ripetuto alla profilassi potrebbe comportare lo sviluppo di resistenze.
- H) delle conoscenze sull'uso di tali farmaci in caso di gravidanza in atto
- I) delle possibili interazioni con altre sostanze chimiche, farmacologiche o non.
- L) che il medico che la segue ha l'obbligo di mantenere la piu' stretta confidenzialita' sul suo caso.

Lei puo' accettare tutti o solo alcuni dei farmaci che le sono proposti e interrompere in qualsiasi momento la profilassi, anche se e' consigliato discuterne con il medico specialista che la segue.

Per i soli casi di esposizione occupazionale: in tutti i casi le visite, le consulenze e i controlli necessari le sono assicurati senza alcuna spesa. Accettare o meno la profilassi non lede i suoi diritti medico legali

La possibile efficacia della profilassi dipende in parte anche da un pronto 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....., sulla base di quanto discusso con il dottor.....in servizio presso....., e di quanto riportato nel presente modulo, dichiara di (accettare o rifiutare)
L'offerta di una profilassi dell'infezione da HIV.*

.....
Firma

.....
Firma e timbro del medico