



La PrEP in Lombardia

Loredana Palvarini

S.C. Malattie infettive ASST Mantova

Premesse

Contesto epidemiologico mondiale e italiano

Global estimates for adults and children | 2023

People living with HIV

39.9 million [36.1 million–44.6 million]

New HIV infections

1.3 million [1.0 million–1.7 million]

Deaths due to AIDS

630 000 [500 000–820 000]

About 3600 new HIV infections (adults and children) a day | 2023

- About 50% are in sub-Saharan Africa
- About 320 are among children under 15 years of age
- About 3280 are among adults aged 15 years and older, of whom:
 - almost 44% are among women
 - about 30% are among young people (15–24)
 - about 17% are among young women (15–24)

Regional HIV and AIDS statistics and features | 2023

	Adults and children living with HIV	Adults and children newly infected with HIV	Adult and child deaths due to AIDS
➔ Eastern and southern Africa	20.8 million [19.2 million–23.0 million]	450 000 [360 000–580 000]	260 000 [210 000–330 000]
Western and central Africa	5.1 million [4.5 million–5.9 million]	190 000 [130 000–280 000]	130 000 [100 000–170 000]
Middle East and North Africa	210 000 [170 000–280 000]	23 000 [16 000–35 000]	6200 [4100–9400]
Asia and the Pacific	6.7 million [6.1 million–7.5 million]	300 000 [270 000–370 000]	150 000 [110 000–200 000]
Latin America	2.3 million [2.1 million–2.6 million]	120 000 [97 000–150 000]	30 000 [27 000–42 000]
Caribbean	340 000 [280 000–390 000]	15 000 [9900–21 000]	5100 [3500– 7400]
Eastern Europe and central Asia	2.1 million [1.9 million–2.3 million]	140 000 [120 000–160 000]	44 000 [35 000–54 000]
➔ Western and central Europe and North America	2.3 million [2.0 million–2.7 million]	56 000 [45 000–67 000]	13 000 [9400–17 000]
GLOBAL	39.9 million [36.1 million – 44.6 million]	1.3 million [1.0 million–1.7 million]	630 000 [500 000–820 000]

The ranges around the estimates in this table define the boundaries within which the actual numbers lie, based on the best available information.

Epidemiologia italiana

- Nel 2022, sono **1.888** le **nuove diagnosi di infezione da HIV** pari a un'incidenza di **3,2** nuove diagnosi per 100.000 residenti.
- **L'incidenza è in diminuzione dal 2012**, ma in aumento negli ultimi due anni post-COVID-19.
- **Incidenza stimata dei Paesi dell'Europa occidentale** e dell'Unione Europea: **5,1 casi** per 100.000 residenti in entrambe le aree.
- Nel 2022, l'incidenza più elevata di nuove diagnosi HIV si riscontra nella **fascia di età 30-39 anni**, mentre fino al 2019 si riscontrava nella fascia di età 25-29 anni.

[Notiziario Istisan volume 36, n. 11 - novembre 2023](#),
redatto dal [Centro Operativo AIDS](#) (COA) dell'Istituto
Superiore di Sanità (ISS)

Epidemiologia italiana

- **trasmissione sessuale:** maschi che fanno sesso con maschi, maschi eterosessuali e femmine eterosessuali in ordine decrescente di incidenza
- Dal 2016 una **diminuzione** del numero di **nuove diagnosi HIV in stranieri**, sia maschi che femmine.
- Dal 2015 **aumenta la diagnosi tardiva** (con bassi CD4 o in AIDS): nel 2022, i 2/3 degli eterosessuali maschi e più della metà delle eterosessuali femmine sono stati diagnosticati con CD4 <350 cell/ μ L.

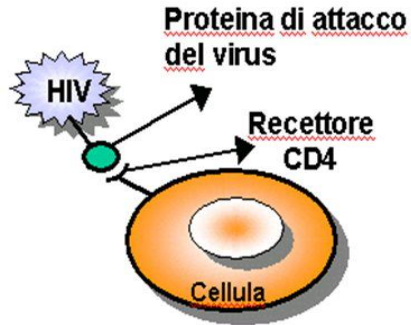
[Notiziario Istisan volume 36, n. 11 - novembre 2023](#),
redatto dal [Centro Operativo AIDS](#) (COA) dell'Istituto
Superiore di Sanità (ISS)

Epidemiologia italiana

- Nel 2022, sono state notificate **403 nuove diagnosi di AIDS**, pari a un'incidenza di 0,7 per 100.000 residenti.
- Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2022 sono stati notificati al COA **72.556 casi di AIDS**.
- L'età mediana alla diagnosi di AIDS mostra un aumento nel tempo: nel 2002 la mediana era di 40 anni per i maschi e di 36 per le femmine, nel 2022 le mediane sono salite a 46 anni per i maschi e 44 per le femmine.

[Notiziario Istisan volume 36, n. 11 - novembre 2023](#),
redatto dal [Centro Operativo AIDS](#) (COA) dell'Istituto
Superiore di Sanità (ISS)

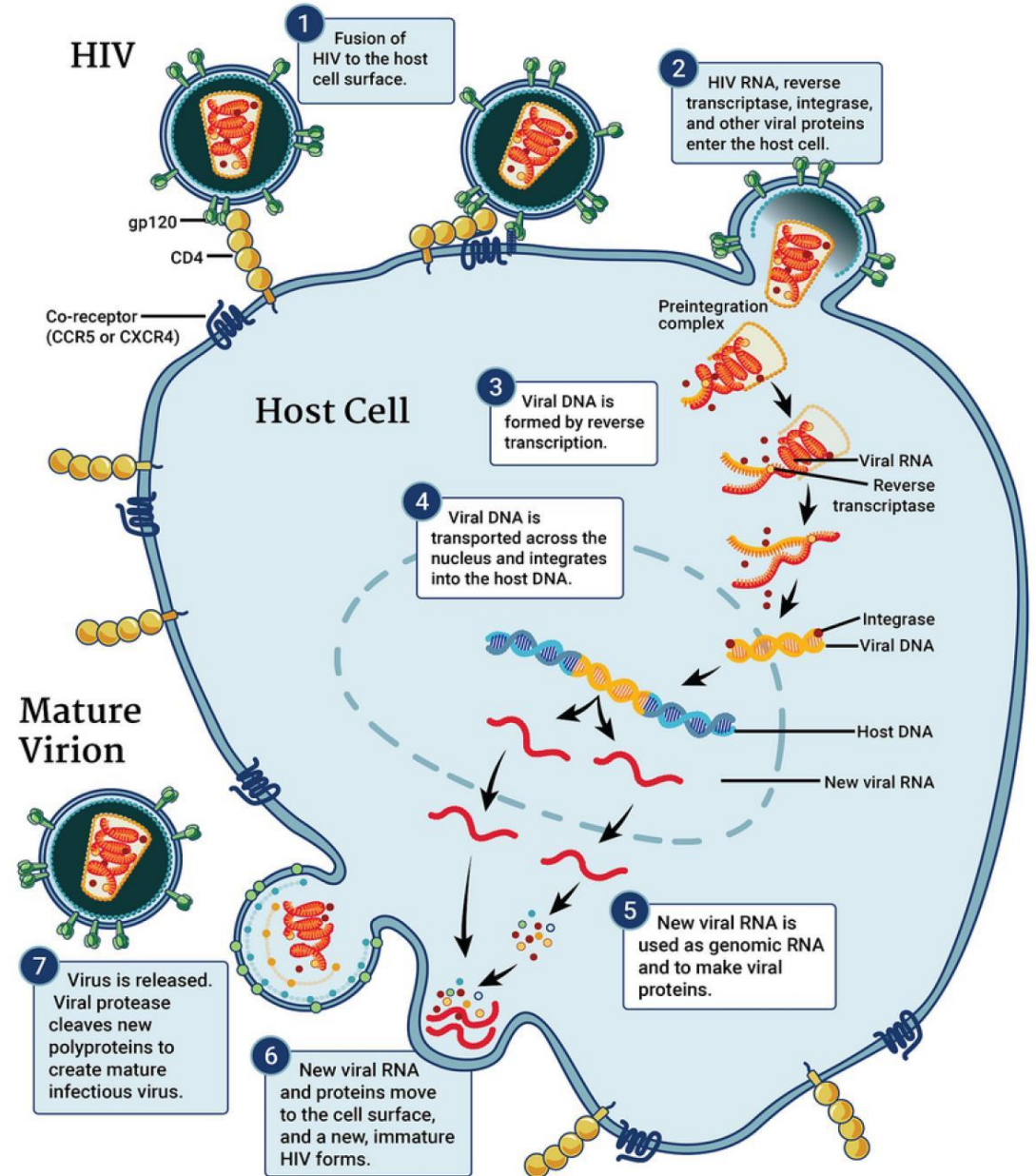
Cellule bersaglio



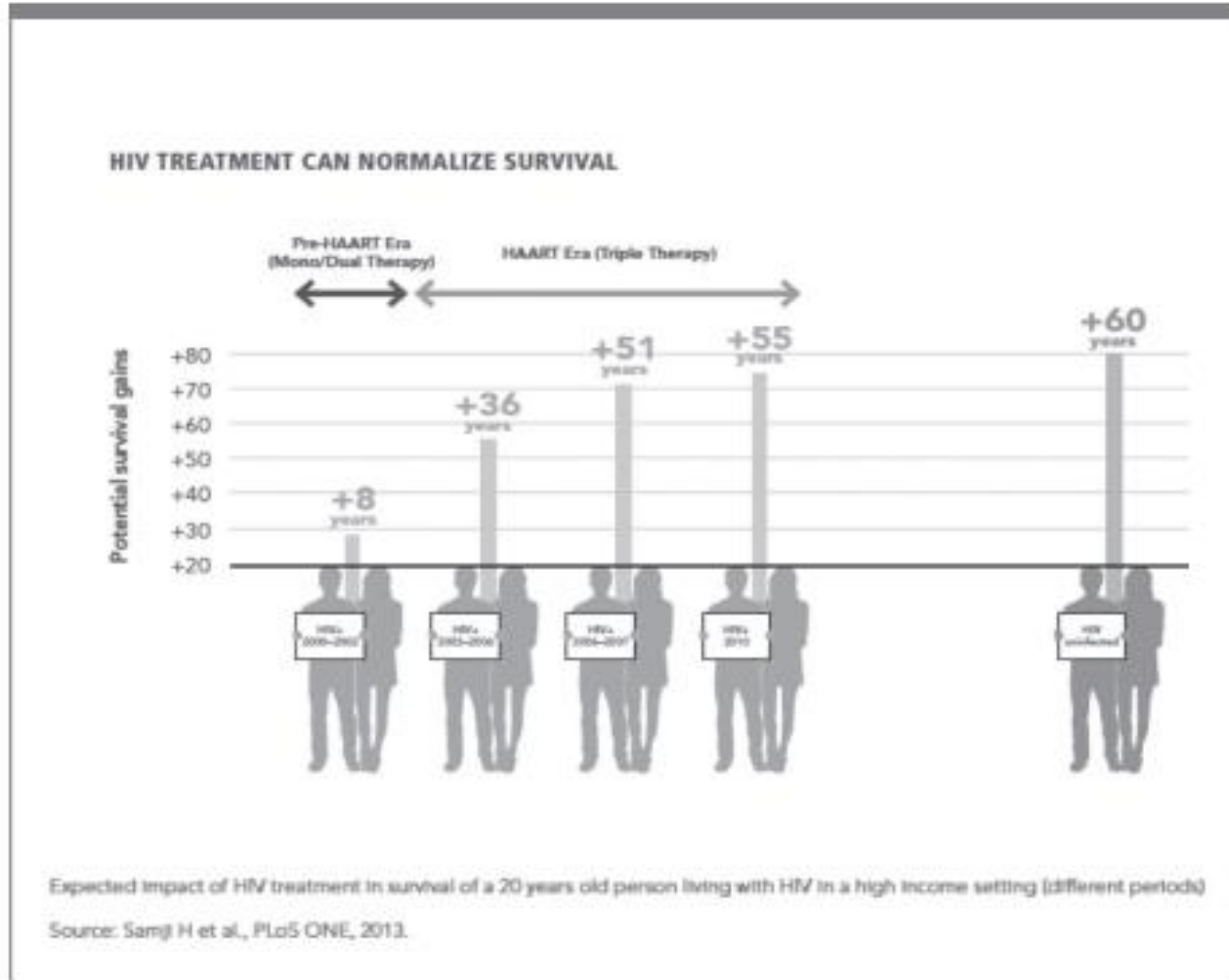
Cellule con recettori CD4

- **Linfociti T**
- **Macrofagi**
- **Cellule nervose**

- **Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)**
- **inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)**
- **Inibitori della proteasi (PI)**
- **Inibitori della fusione (FI)**
- **Inibitori dell'integrasi (INSTI)**
- **Inibitori dell'entrata**
- **Inibitori della funzione del capsido**



HIV: ASPETTATIVA DI VITA



U=U
Undetectable=
untransmittable

Figura 2: Anni di vita guadagnati con la terapia antiretrovirale.

Strategie di prevenzione di trasmissione di HIV

▣ **TASP → Treatment as Prevention**

▣ **PrEP → Pre-exposure prophylaxis**

PrEP sta per **Profilassi pre esposizione**



Un farmaco per non prendere l'HIV in caso di esposizione al virus

Costituisce una prevenzione farmacologica prescritta ad un soggetto che non ha l'infezione da HIV e che ha rapporti sessuali a rischio (ovvero in assenza dell'impiego sistematico del profilattico).

Il farmaco utilizzato è la associazione di tenofovir disoproxil + emtricitabina

PrEP-story

Premesse

- Dalla metà degli anni '90 è dimostrato che la **profilassi con antiretrovirali in gravidanza** può ridurre in modo efficace il rischio di trasmissione materno-fetale, stimata oggi a stimata oggi a $<1\%$ in presenza di un appropriato trattamento della donna in gravidanza.
- Inoltre, i farmaci antiretrovirali sono da tempo utilizzati per ridurre il rischio di trasmissione in caso di esposizione accidentale al virus HIV sia per via sessuale che negli operatori sanitari (**profilassi post-esposizione, PEP**).
- Numerosi **studi di popolazione e randomizzati in coppie sierodiscordanti** per HIV hanno fornito evidenze consistenti **sull'efficacia della terapia antiretrovirale nel ridurre il rischio di trasmissione del virus**.

PrEP-story

Studi clinici

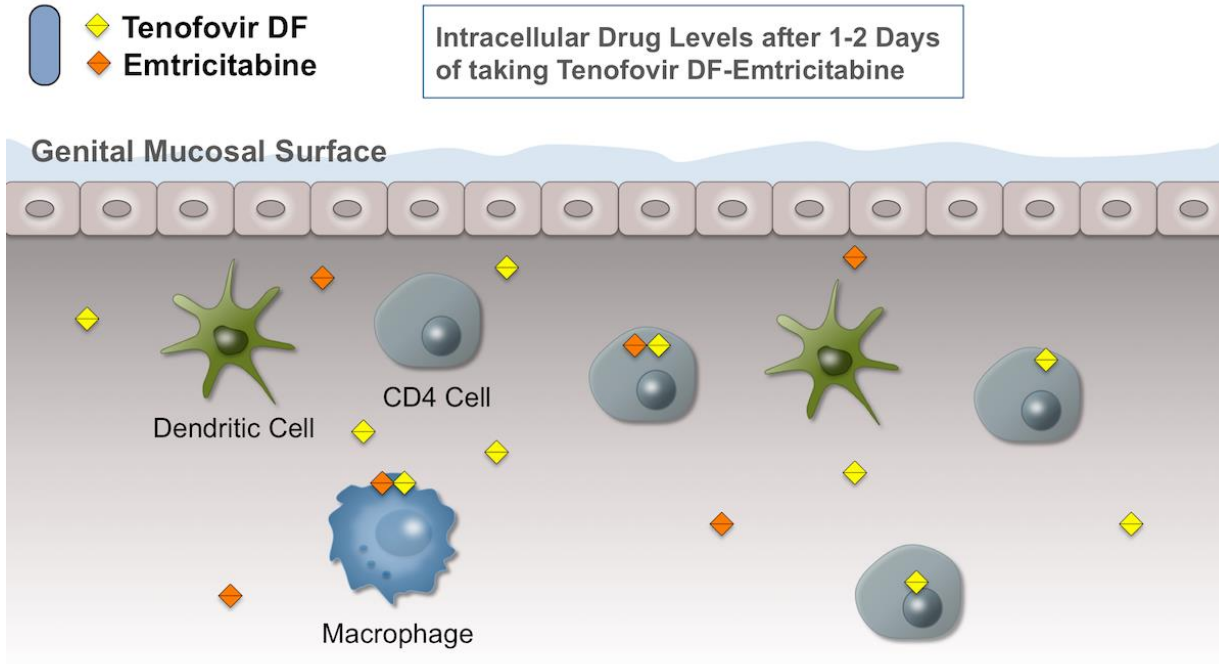
- L'efficacia è stata dimostrata sia in numerosi studi clinici controllati che nelle loro estensioni “aperte” o in altri studi osservazionali, ed è fortemente correlata con l'aderenza al trattamento (iPrex, Partners-PrEP, PROUD, ANRS-IPERGAY, FEM-PrEP, VOICE, ADAPT).
- Gli studi clinici condotti sulle donne hanno posto indicazione alla sola assunzione quotidiana.

PrEP-story

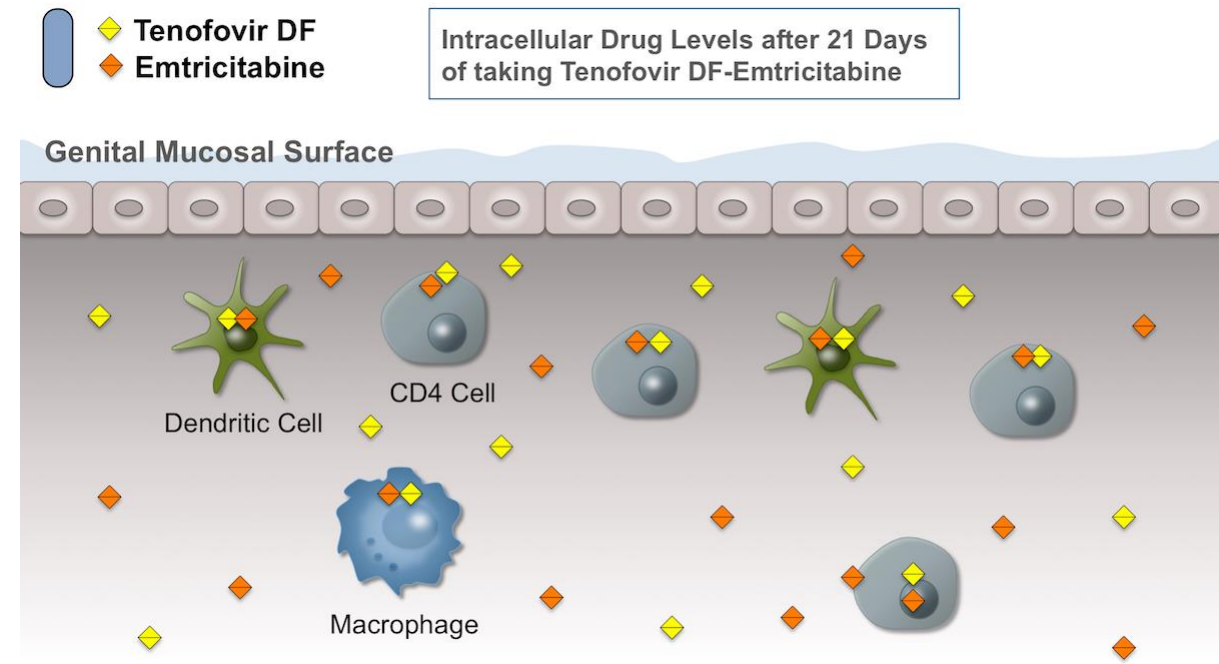
- Negli US la PrEP è approvata da FDA dal 2012
- Linee guida raccomandano la PrEP: linee guida US dei CDC nel 2014, le linee-guida WHO 2016, EACS 2017
- Introdotta dal 2017 in Italia, la PrEP è soggetta a prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti in Malattie Infettive.
- Da maggio 2023 il farmaco è soggetto a scheda di prescrizione cartacea (AIFA) e gratuito



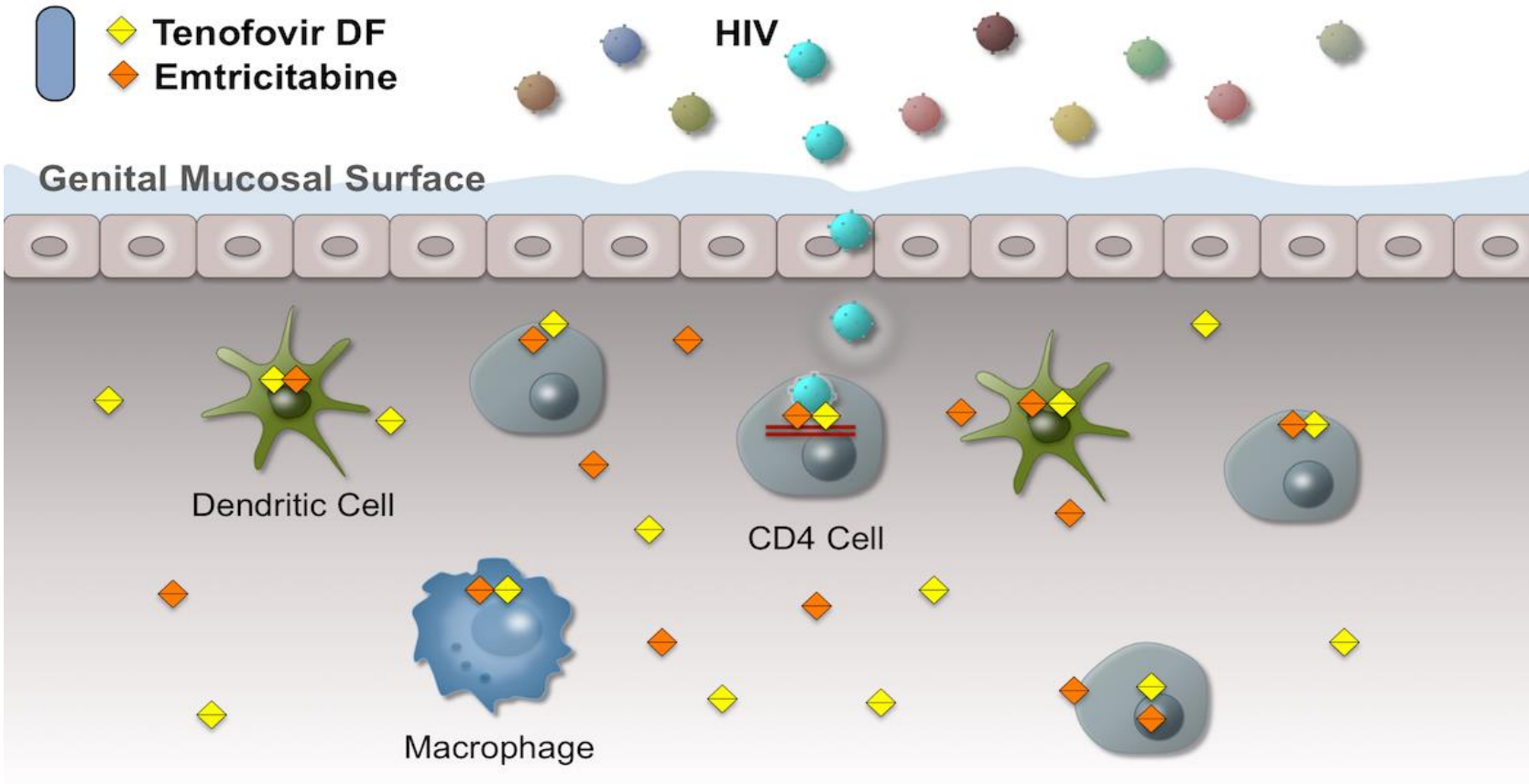
Meccanismo d'azione



After 1-2 days of taking oral tenofovir DF-emtricitabine, the intracellular levels of tenofovir diphosphate and emtricitabine triphosphate will begin to rise. These medications must undergo phosphorylation to exert their inhibition of HIV.



After consistently taking oral tenofovir DF-emtricitabine as HIV PrEP for 21 days, the submucosal cells susceptible to HIV infection should have high intracellular levels of tenofovir diphosphate and emtricitabine triphosphate, the active forms of these drugs.



In an individual taking PrEP who has high intracellular levels of tenofovir diphosphate and emtricitabine triphosphate, HIV infection of submucosal cells results in a dead end, since the medications block HIV reverse transcription. Thus, in this situation, HIV transmission is blocked since HIV cannot replicate and spread to other cells.

Linee Guida PrEP

REGIONE LOMBARDIA

DIREZIONE GENERALE WELFARE

Percorso diagnostico terapeutico
assistenziale (**PDTA**) del paziente affetto
da **infezione/malattia HIV/AIDS**

2023

Condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità (stabiliti da AIFA):



La persona candidata alla PrEP deve soddisfare tutte le condizioni sottostanti:

Età ≥ 18 anni;

Negatività al test HIV Ab/Ag (test di 4° generazione o superiore);

Comportamento sessuale ad alto rischio di acquisizione di HIV per via sessuale, definito come aver avuto, negli ultimi 3 mesi:

- Almeno un rapporto sessuale senza l'uso del preservativo con partner occasionale HIV-positivo o di siero-stato HIV ignoto (storia di uso inconsistente o non uso del profilattico);
- Trattamento di una malattia sessualmente trasmissibile (MST);
- Precedente utilizzo di profilassi post-esposizione (PEP);
- Uso di droghe (cocaina, metamfetamina, GHB, MDMA, mefedrone, ketamina) durante i rapporti sessuali (chemsex).

La persona candidata alla PrEP non deve presentare nessuno dei seguenti criteri (che sono motivo di esclusione dal trattamento):

- persone con infezione da HIV;
- persone che presentino sintomi o segni compatibili con un'infezione acuta da HIV;
- persone con esposizione recente (<1 mese) ad HIV;
- persone con un filtrato glomerulare (GFR) stimato come <50 mL/min;
- contemporanea assunzione di farmaci nefrotossici;
- infezione cronica da HBV (se la PrEP è utilizzata "on demand");
- persone con un quadro clinico suggestivo di acidosi lattica o di marcata epatotossicità;
- dimostrata allergia a tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e/o emtricitabina;
- presenza di condizioni che possano compromettere un'adeguata aderenza alla PrEP;
- mancata volontà/capacità di aderire alle procedure e ai controlli richiesti.



Profilassi pre-esposizione (PrEP)

Schemi posologici

SOMMINISTRAZIONE CONTINUA: 1 compressa/die.

Il farmaco va iniziato almeno 7 giorni prima dell'esposizione sessuale a rischio, e va continuato per almeno 4 settimane dopo l'ultima esposizione sessuale a rischio.

SOMMINISTRAZIONE ON DEMAND (solo in MSM): 2 compresse a stomaco pieno da 2 a 24 ore prima dei rapporti sessuali, seguite da una terza compressa 24 ore dopo la prima assunzione e una quarta compressa 24 ore dopo.

In caso di più rapporti in giorni consecutivi o con pause inferiori ai tre giorni, una compressa/die fino all'ultimo rapporto seguita dalle due dosi post-esposizione (1cp 24h e 48h dopo l'ultimo rapporto).

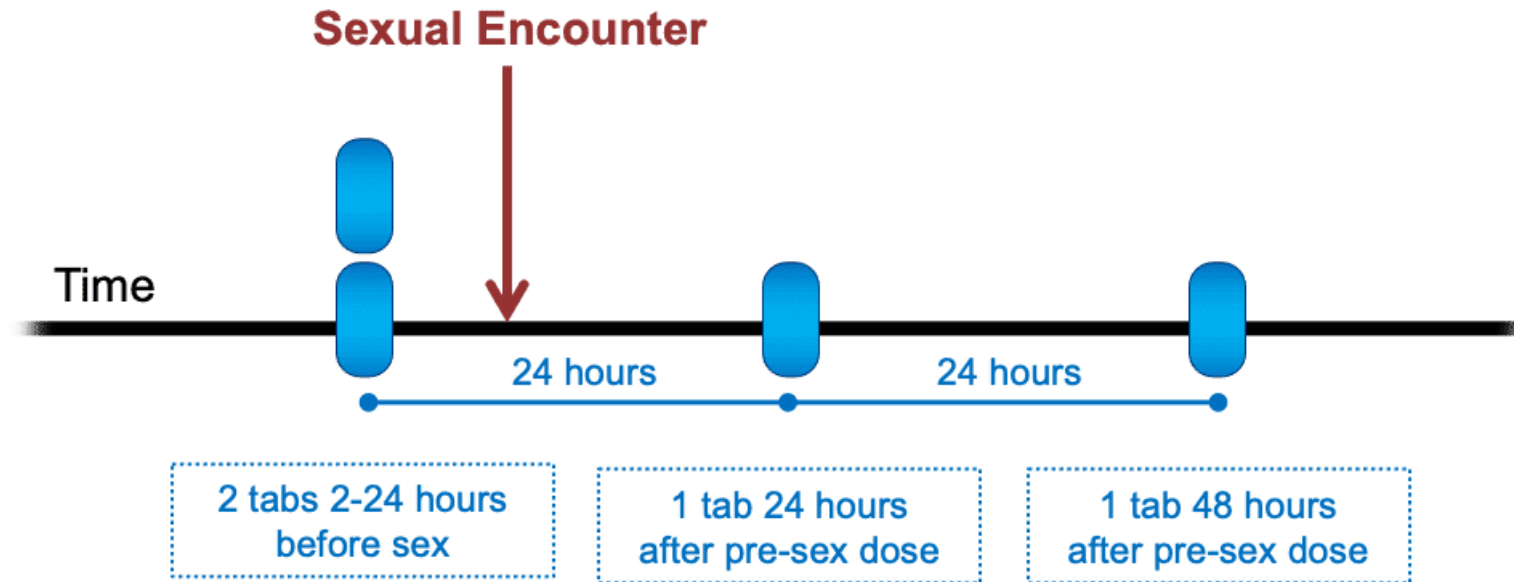
La dose totale settimanale "on demand" non deve eccedere 7 cp/settimana. Se la dose eccedesse 7 cp/settimana, allora considerare la somministrazione continua.

La validità della scheda di prescrizione è di 3 mesi.

Somministrazione on demand



Tenofovir DF-Emtricitabine



Per chi è appropriata la on demand-PrEP	Per chi non è appropriata la on demand-PrEP
MSM che hanno rapporti sessuali poco frequenti (es meno di due volte la settimana)	Donne cisgender o donne transgender
MSM che sono in grado di pianificare la attività sessuale con almeno due ore di anticipo	Uomini transgender che hanno rapporti vaginali
	Uomini che hanno rapporti vaginali o anali con donne
	Persone con epatite cronica B

Follow-up

Monitoraggio	BASELINE (prima prescrizione)	1 mese dopo la prima (opzionale)	Ogni 3 mesi (4 mesi se regime on demand)	Ogni 6 mesi (8 mesi se regime on demand)	Ogni 12 mesi
Raccolta dati demografici, clinici e sui comportamenti a rischio	X				
Definizione dei criteri di eleggibilità	X				
Counselling sui comportamenti a rischio	X	X	X	X	X
Test HIV Ab/Ag (4a generazione o superiore)	X	X	X	X	X
Sierologia per epatite A (HAV Ab)	X			X *	X *
Sierologia per epatite B (HBsAg, HBsAb e HbcAb)	X			X *	X *
Sierologia per epatite C (HCV Ab)	X			X	X
Sierologia Lue	X		X	X	X
Screening per Chlamydia e Gonorrea (t. rettale/ t. orofaringeo/ primo mitter urine/ t. vaginale)	X		X	X	X
Determinazione creatinina e stima GFR	X			X	X
Determinazione emocromo, AST, ALT	X				X
Esame urine chimico fisico	X			X*	X
Determinazione Fosfati, Calcio, Vitamina D	X §				X§
Misura aderenza PrEP		X	X	X	X
Valutazione eventi avversi		X	X	X	X
Controllo terapie concomitanti e verifica di eventuali interazioni farmacologiche	X	X	X	X	X

*sieronegativi non vaccinati o non responder al vaccino
 § se soggetto a rischio
 *se fattori di rischio renali

Tabella Appendice 2: Schema riassuntivo del monitoraggio dei pazienti in PrEP.

Nota bene

- ⚠ Rischio di contrarre una infezione da HIV con resistenza ai farmaci in uso
- ⚠ Eventi avversi: nausea e calo dell'appetito, tubulopatia prossimale con insufficienza renale, calo densità ossea?
- ⚠ Aumento IST

Ambulatorio PrEP

Primo contatto:

- per mail a malattieinfettive@asst-mantova.it
- Segnalazione da parte di ANLAIDS Mantova
- Contatto telefonico: 0376.201539
- In occasione di accesso IST
- In occasione di prima visita

successivo appuntamento per colloquio con medico ed esami di screening per accedere alla PrEP entro 30 giorni

MANTOVA

📊 **Numero utenti in follow-up: 36**

35 MSM, 1 maschio eterosessuale

📊 **Età mediana:**

35 anni (24-61)

📊 **MODALITA':**

on demand 25 (69%)

quotidiana 11 (31%)

**Persone con IST allo screening
o in anamnesi: 20 (55%)**

**Persone con IST durante la
assunzione di PrEP: 12 (33%)**





+ Medical
Team

Grazie



Principali studi clinici di efficacia

- **iPrex**: studio del 2010 condotto su 2.499 uomini che fanno sesso con uomini (MSM) e donne transgender che fanno sesso con uomini, che assumevano una volta al giorno per via orale TDF/FTC o placebo, il rischio di trasmissione è stato ridotto del 44%. Il 50-60% dei partecipanti allo studio non assumeva correttamente la terapia. È stato stimato che con tassi di aderenza elevati, documentati dalla rilevazione di concentrazioni plasmatiche dosabili di TDF, il tasso di protezione era pari al 92%.
- Nello studio **Partners-PrEP**, che ha arruolato 4.747 coppie eterosessuali sierodiscordanti che assumevano per via orale TDF (1.584), TDF/FTC (1.579) o placebo (1.584), si è osservata una riduzione relativa del rischio del 75% in coloro che assumevano TDF/FTC

Principali studi clinici di efficacia

- Lo studio **PROUD**, in Inghilterra, ha randomizzato 544 MSM a ricevere TDF/FTC come PrEP immediatamente o dopo un periodo differito di 1 anno. La strategia di PrEP immediata si associava a una riduzione relativa dell'86% del rischio di trasmissione.
- Lo stesso livello di riduzione del rischio di trasmissione dell'86% si osservava in Francia nello studio **ANRS-IPERGAY**, in cui 414 persone MSM erano randomizzate tra PrEP con TDF/FTC e placebo. Nell'ANRS-IPERGAY il protocollo di somministrazione di TDF/FTC (o placebo) era “on-demand”
- Nello studio **VOICE**, TDF/FTC orale, TDF orale, TDF gel vaginale e placebo sono stati confrontati in 5.029 donne in Sud Africa, Uganda e Zimbabwe. Lo studio è stato interrotto, in quanto nessun braccio ha dimostrato riduzione del rischio. In questo studio l'aderenza delle partecipanti è stata molto bassa, inferiore al 30%

Principali studi clinici di efficacia

- Nelle donne lo studio ADAPT pubblicato nel 2018 ha dimostrato che la migliore aderenza e le migliori concentrazioni in sangue e secrezioni genitali sono a supporto della assunzione giornaliera rispetto alla assunzione on-demand