

# Conferenza di Consenso Italiana su **UequalsU (U=U)**

Ministero della Salute, Roma 12 novembre 2019



Promossa da:

**Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali - SIMIT**  
**Italian Conference on AIDS and Antiviral Research - ICAR**  
**Associazioni per la Lotta contro l'AIDS:**



**ANLAIDS**, Associazione Nazionale per la lotta all'AIDS



**ARCIGAY**, Associazione LGBT Italiana



**ASA Onlus**, Associazione Solidarietà AIDS Onlus



**CNCA**, Coordinamento Nazionale Comunità di Accoglienza



**LILA**, Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS



**MARIO MIELI**, Circolo di Cultura Omosessuale



**NADIR**, Associazione Nadir Onlus



**NPS Italia Onlus**, Network Persone Sieropositive



**PLUS Onlus**, Persone LGBT sieropositive Onlus

**Comitato Tecnico Sanitario, Sezioni L e M**



## Chairs:

M Galli (Milano), M Andreoni (Roma), A Antinori (Roma), A d'Arminio Monforte (Milano), M Farinella (Roma), E Girardi (Roma), S Mattioli (Bologna), M Oldrini (Como), CF Perno (Milano)

## Coordinatori Developers

A Antinori (Roma), A d'Arminio Monforte (Milano), E Girardi (Roma).

## Developers

A Andreoni (Roma), A Antinori (Roma), S Bonora (Torino), A d'Arminio Monforte (Milano), A Di Biagio (Genova), M Farinella (Roma), M Galli (Milano), E Girardi (Roma), S Lo Caputo (Bari), G Madeddu (Sassari), F Maggiolo (Bergamo), S Mattioli (Bologna), M Oldrini (Como), CF Perno (Milano), V Puro (Roma), L Sarmati (Roma).

## Evidence review Team

G. Sotgiu (Sassari), F Adorni (Milano), C Scirè (Ferrara).

## Panelisti

G Angarano (Bari), G Antonelli (Roma), S Bernardi (Roma), P Bonfanti (Lecco), M Breveglieri (Verona), MR Capobianchi (Roma), A Caraglia (Roma), A Castagna (Milano), F. Castelli (Brescia), AM Cattelan (Padova), A Cingolani (Roma), A Colucci (Roma), GM Corbelli (Bologna), G Di Perri (Torino), M Errico (Milano), V Giacomet (Milano), A Gori (Milano), G Ippolito (Roma), A Lazzarin (Milano), M Manfredini (Milano), GC Marchetti (Milano), B Marchini (Roma), CM Mastroianni (Roma), L Rancilio (Milano), M Ravizza (Milano), MC Re (Bologna), G Rezza (Roma), G Rizzardini (Milano), S Rusconi (Milano), M Stagnitta (Firenze), B Suligoj (Roma), M Tavio (Ancona), F von Schlosser (Roma), M Zazzi (Siena), GV Zuccotti (Milano).

## Esperti di bioetica e medicina legale

C Caporale (Roma), L Buscemi (Ancona).

## Stakeholder esterni (componenti Comitato Tecnico Sanitario sezioni L e M)

Rosalia Agliastro, (Palermo) Alberto Arrighini (Brescia), Antonio Boschini (San Patrignano), Massimo Cernuschi (Milano), Anna Maria Colombani (Padova), Salvatore Ferro Infranca (Catania), Barbara La Russa (Torino), Paolo Meli (Bergamo), Ada Moznich (Pordenone), Stefano Patrucco (Torino), Fabio Vittorio Patruno (Roma), Emanuela Vaccher (Aviano), Marco Volante (Milano).



## Glossario

**ART:** terapia antiretrovirale basata sulla disponibilità di 30 principi attivi che si combinano in una o più pillole.

**BHIVA:** British HIV Association. La British HIV Association è un'organizzazione di professionisti sanitari interessati al trattamento e all'assistenza delle persone con HIV.

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention – Centri per il controllo e la prevenzione delle infezioni negli USA.

**Cochrane Library:** La Biblioteca Cochrane è una raccolta di banche dati in medicina e altre specialità sanitarie fornite da Cochrane e altre organizzazioni. Al centro c'è la raccolta di Recensioni Cochrane, un database di revisioni sistematiche e meta-analisi che sintetizzano e interpretano i risultati della ricerca medica.

**Copie/mL:** unità di misura della viremia ovvero di copie di virus per millilitro di sangue.

**Coppia sierodiscordante:** coppia in cui un partner è sieronegativo al virus HIV e l'altro è sieropositivo al virus HIV.

**ECDC:** European Centre for Disease Prevention and Control - Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie

**Embase:** la più importante banca dati farmacologica e tossicologica

**Follow-up:** indica genericamente una fase di controllo continuo o periodico e programmato.

**HPTN 052, PARTNER 1, PARTNER 2, Opposites attract:** nomi di studi clinici per valutare il rischio di trasmissione di HIV all'interno di coppie sierodiscordanti in cui il partner con infezione da HIV era in terapia antiretrovirale/con viremia soppressa.

**IST:** infezioni sessualmente trasmissibili.

**MSM:** maschi che fanno sesso con maschi.

**NIAD:** National Institute of Allergy and Infectious Diseases negli USA.

**NIH:** National Institutes of Health negli USA.

**PEP:** profilassi post – esposizione, terapia antiretrovirale assunta per un periodo medio di 28 giorni da assumere immediatamente dopo esposizione a rischio al virus HIV, al fine di ridurre il rischio di infezione.



**PrEP:** profilassi pre-esposizione, terapia antiretrovirale che assumono persone HIV-negative ad alto rischio di infezione al fine di prevenire l'infezione da HIV.

**Pubmed:** motore di ricerca gratuito, basato principalmente sul database MEDLINE, di letteratura scientifica biomedica dal 1949 ad oggi; la sua prima versione online è del gennaio del 1996.

**Rebound viremico:** dopo il raggiungimento della soppressione virologica al di sotto di una determinata soglia, esprime il primo valore di viremia superiore a quella soglia.

**Studio randomizzato:** è uno studio nel quale i pazienti sono assegnati in modo casuale per ricevere un intervento clinico.

**Studio osservazionale:** studio epidemiologico analitico nel quale il ricercatore non determina l'assegnazione dei soggetti a ciascun gruppo, ma si limita a registrare (osservare) quello che avviene nella realtà.

**Soppressione virologica:** indica il raggiungimento della viremia a valori inferiori a determinate soglie. Tali soglie possono essere diverse ai fini clinici o di trasmissione del virus.

**Viremia:** quantità di virus presente nel plasma, ovvero nella parte liquida del sangue.

**WHO:** World Health Organization - Organizzazione mondiale della sanità.



## Background e rationale

Oltre 10 anni fa un gruppo di medici, ricercatori e persone impegnate nella lotta contro l'AIDS in Svizzera ha prodotto un documento nel quale per la prima volta si affermava con chiarezza che le persone con infezione da HIV che sono in trattamento antiretrovirale e presentano una soppressione virologica stabile non trasmettono l'infezione. Negli anni successivi i dati provenienti da studi osservazionali e sperimentali hanno confermato la validità di questa affermazione.

Le implicazioni di questi dati sono molto significative, in particolare per le persone che vivono con HIV e per i medici che li hanno in cura, ma anche per l'impatto sulla razionalizzazione degli interventi sanitari e sulla società nel suo complesso.

Tuttavia, vi sono evidenze preliminari che indicano come in Italia permangano, anche tra i medici che curano le persone con HIV, resistenze ad accettare la validità scientifica dei dati disponibili sulla non trasmissibilità di HIV in alcune condizioni, e, di conseguenza, a trasmettere alle persone che sono in cura una corretta informazione su questo tema.

Lo scopo di questa Conferenza di Consenso (CC) è stato quello di raggiungere un consenso sui dati disponibili relativamente alle condizioni di non trasmissibilità di HIV e sulle implicazioni di quest'ultima in diversi ambiti, ciò al fine di facilitare l'applicazione nella pratica corrente di quanto è già stato definito scientificamente. Le finalità sono state inoltre quelle di fornire agli specialisti infettivologi un punto di riferimento e un utile strumento di lavoro, nonché di promuovere una corretta informazione per le persone con HIV e per la società nel suo complesso.

I coordinatori, gli estensori e gli esperti invitati a partecipare alla CC hanno rilasciato una dichiarazione in merito ai propri potenziali conflitti di interessi

## Organigramma e compiti

### Chairs

I Chairs rappresentano le organizzazioni che promuovono la CC. I compiti dei Chairs sono stati:

- definire gli obiettivi della CC;
- ideare, programmare e organizzare le varie fasi della CC (compreso il convegno conclusivo);
- identificare i componenti degli altri gruppi di lavoro incluso il panel giuria sulla base di criteri di autonomia intellettuale, rappresentatività, autorità scientifica;
- proporre e definire i quesiti a cui il Panel Giuria avrebbe dovuto rispondere ed individuare gli esperti a cui affidare l'analisi delle evidenze scientifiche in merito a ciascun quesito;
- stabilire la politica editoriale relativa alla pubblicazione delle relazioni degli esperti, degli atti della CC e delle raccomandazioni finali;
- definire le strategie di diffusione ed eventualmente di misurazione dell'impatto delle raccomandazioni finali.



## Gruppo di lavoro per l'elaborazione dei documenti

Per raccogliere i dati da presentare al Panel Giuria, i Chairs hanno identificato un Gruppo di lavoro costituito dai Developers e dall'Evidence Review Team. I componenti di questo Gruppo hanno incluso, ricercatori ed operatori che negli ultimi anni hanno partecipato attivamente alle attività di ricerca e ad interventi in questo settore. Tutti i componenti hanno specifiche competenza nel processo di revisione delle evidenze, in particolare, essendo stati responsabili della raccolta e della sintesi dei dati.

Il Gruppo di lavoro ha avuto il compito di:

- effettuare la revisione, selezione e valutazione della letteratura scientifica e l'analisi delle fonti non specialistiche;
- preparare una sintesi delle prove scientifiche disponibili in merito al quesito affidato;
- fornire al Panel Giuria, nei tempi stabiliti, le relazioni prodotte;
- presentare i dati raccolti durante la CC e partecipare alla discussione;
- assistere i Chairs nella preparazione della proposta di documento finale da sottoporre al Panel Giuria.

Il Gruppo di lavoro si è avvalso della consulenza di esperti sui profili bioetici e giuridici.

## Il Panel-Giuria

Il Panel-Giuria è un gruppo multidisciplinare e rappresentativo di tutti i diversi possibili approcci al tema, ed ha avuto il compito di formulare le proprie conclusioni in forma di raccomandazioni sulla base delle evidenze presentate dal Gruppo di lavoro, e, in particolare, ha svolto i seguenti compiti:

- esaminare e giudicare i documenti prodotti dai gruppi di lavoro;
- assistere alla discussione pubblica di tali documenti al momento dello svolgimento della CC;
- discutere la bozza del documento di consenso da presentare al termine della CC;
- approvare il documento finale da pubblicare.

## Temi della CC

Per la realizzazione della CC, i Chairs hanno identificato i temi di interesse nell'ambito della trasmissibilità di HIV da persone con soppressione virologica. La scelta dei temi è ricaduta sugli specifici aspetti che costituiscono delle priorità, principalmente sulla base di considerazioni epidemiologiche, cliniche e sociali:

- 1) La trasmissibilità di HIV per via sessuale e il rischio di trasmissione in condizioni di viremia stabilmente non rilevabile;
- 2) Il monitoraggio dell'infezione da HIV nelle persone in terapia a fini di controllo della trasmissibilità;
- 3) La profilassi pre-esposizione (PrEP) e post-esposizione (PEP) in caso di esposizione sessuale a persona fonte HIV-positiva in terapia antiretrovirale con viremia stabilmente soppressa;



- 4) Il rischio di trasmissione da persona con infezione da HIV e viremia stabilmente soppressa nelle attività lavorative che possano comportare l'esposizione a sangue (rischio occupazionale) e nelle procedure assistenziali invasive (da operatore sanitario a paziente).

In questo documento è stata rivista l'ampia evidenza scientifica che supporta l'efficacia della terapia antiretrovirale nella prevenzione della trasmissione dell'infezione da HIV (riassunta nella sigla U=U) da persone che hanno raggiunto la soppressione virologica. Questa evidenza non deve in alcun modo scoraggiare, nei rapporti sessuali con persone HIV-positive con viremia rilevabile o con persone con stato sierologico/virologico per HIV non noto, l'uso di altri mezzi di prevenzione quali il profilattico o la Profilassi Pre-Esposizione (PrEP). Riguardo l'uso del profilattico va anche ricordato il ruolo essenziale che riveste al fine della prevenzione di altre infezioni sessualmente trasmissibili (IST).

Inoltre, va precisato che in questo documento non sono stati analizzati i temi relativi alla trasmissione attraverso trasfusione, scambio di siringhe o aghi infetti, trapianti, gravidanza, allattamento e agli effetti della terapia su tali modalità di trasmissione.

## Definizione della lista dei quesiti

A partire dai temi da affrontare nella CC, i Chairs in collaborazione con il Gruppo di lavoro, hanno definito una lista di quesiti rispetto ai quali formulare le raccomandazioni, che sono state poi sottoposte al Panel Giuria.

## Identificazione ed analisi dei documenti per la revisione delle evidenze

L'analisi delle evidenze si è basata sulla revisione di: documenti di indirizzo (linee guida e documenti di consenso), documenti di sintesi (revisione sistematiche e/o meta-analisi), letteratura primaria e letteratura grigia.

Il reperimento dei documenti è avvenuto mediante consultazione delle banche dati PUBMED, EMBASE e COCHRANE LIBRARY, selezionando documenti pubblicati fino al 30 settembre 2019 e relativamente alle pubblicazioni in italiano, inglese, francese, spagnolo e tedesco.

Sono stati inoltre consultati i siti web di Società di Malattie Infettive, organizzazioni internazionali (WHO, ECDC) e nazionali (NIH, NIAID, CDC, BHIVA).

Sulla base dei documenti reperiti il Gruppo di lavoro ha predisposto le tabelle di evidenza. La **qualità dell'evidenza** disponibile è stata classificata utilizzando il metodo GRADE, secondo il seguente framework:

- 1) **Alta:** ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- 2) **Moderata:** ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- 3) **Bassa:** ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
- 4) **Molto bassa:** la stima dell'effetto è molto incerta.



## Organizzazione della CC e approvazione delle dichiarazioni/raccomandazioni (statement)

Nella prima parte della CC, i Chairs e i Developers hanno presentato le evidenze disponibili sui temi prescelti. Successivamente hanno presentato la proposta di dichiarazioni/raccomandazioni (statement). A questa prima fase hanno partecipato i Chairs, il Gruppo di lavoro, i Panelisti, nonché altre figure invitate in quanto esperti o portatori di interessi. Questi ultimi hanno espresso i loro commenti nella discussione generale.

La seconda parte è stata riservata ai Chairs e al Panel-giuria. Sono stati presenti i membri del Gruppo di lavoro per eventuali approfondimenti sulle evidenze presentate. I Chairs hanno sottoposto alla valutazione dei Panelisti gli statement. I Panelisti hanno chiesto di apportare alcune modifiche prima di passare al voto finale: le modifiche sono state ritenute accettate se approvate per consenso generale o votate dal almeno il 75% dei Panelisti. Nella votazione finale i Panelisti hanno votato sì/no/astenuo su ogni singolo statement. Il consenso si è ritenuto raggiunto quando almeno il 75% dei Panelisti ha votato positivamente. In caso contrario il consenso non si è ritenuto raggiunto.

Per i quesiti sui quali è stato raggiunto il consenso, il Panel-giuria ha definito anche la forza della raccomandazione (forte vs. condizionale) prendendo in considerazione i criteri considerati nell'Evidence to Decision Framework di GRADE. In particolare, sono stati considerati: 1) il rapporto rischi/benefici; 2) i valori e le preferenze delle persone interessate; 3) i problemi di fattibilità, i costi e l'accettabilità; 4) la qualità dell'evidenza. (vedi classificazione a pagina 4).

Era previsto, in caso di qualità dell'evidenza molto bassa, a meno che almeno 1 degli altri 3 fattori non fosse straordinariamente forte, che la forza della raccomandazione fosse automaticamente considerata "condizionale" (senza votare).

## Definizioni e livello di raccomandazione

**Raccomandazione forte:** i benefici sono chiaramente maggiori dei rischi (positiva) o viceversa (negativa);

Una raccomandazione forte comporta:

- 1) per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato;
- 2) per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato;
- 3) per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

**Raccomandazione debole:** i benefici e i rischi si bilanciano o sono incerti.

Una raccomandazione debole (condizionale) comporta:

- 1) per i clinici: devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- 2) per i pazienti: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato;
- 3) per i decisori: è necessario sviluppare una discussione e coinvolgere gli stakeholder.



## Diffusione dei risultati

Il documento finale della CC sarà diffuso dai canali istituzionali dei proponenti e in occasioni congressuali. Sarà richiesto al Ministero della salute di diffonderlo attraverso i suoi canali istituzionali.

## Elenco delle Informal Questions

### Informal Question n. 1 (Q1)

Per le persone con infezione da HIV trattate con terapia antiretrovirale ed in soppressione virologica stabile, qual è il rischio di trasmettere HIV attraverso rapporti sessuali senza profilattico?

### Informal Question n. 2 (Q2)

Qual è la soglia di viremia di al di sotto della quale si considera in soppressione virologica una persona HIV-positiva in terapia antiretrovirale a fini di valutazione del rischio di trasmissione?

### Informal Question n. 3 (Q3)

Qual è il tempo minimo di soppressione virologica per considerare una persona HIV-positiva in terapia antiretrovirale in soppressione virologica stabile e non a rischio di trasmissione?

### Informal Question n. 4 (Q4)

Quale periodicità del monitoraggio virologico deve essere raccomandata ai fini di una corretta valutazione di non-trasmissibilità di HIV da parte di una persona HIV-positiva in terapia? Tale periodicità varia in rapporto alle caratteristiche della persona e della situazione clinica (fase iniziale del trattamento, pregresso fallimento virologico o resistenza; livello di aderenza al trattamento)?

### Informal Question n. 5 (Q5)

In caso di rapporto sessuale senza profilattico tra partner HIV-negativo e partner HIV-positivo in terapia antiretrovirale e con soppressione virologica stabile, è indicata la PrEP per il partner HIV-negativo (incluse le donne che vogliono concepire con metodo naturale)?

### Informal Question n. 6 (Q6)

In caso di rapporto occasionale senza profilattico o di rapporto protetto con rottura del profilattico tra partner HIV-positivo in terapia antiretrovirale con soppressione virologica stabile e partner HIV-negativo, vi è indicazione alla PEP per la persona HIV-negativa?



**Informal Question N. 7 (Q7)**

Una persona HIV-positiva in terapia antiretrovirale con viremia stabilmente soppressa può trasmettere l'infezione nel corso di un incidente occupazionale?

**Informal Question N. 8 (Q8)**

Per le persone HIV-negative che hanno avuto un incidente occupazionale a rischio con una persona HIV-positiva in terapia antiretrovirale e in soppressione virologica stabile, vi è indicazione alla PEP con antiretrovirali?

**Informal Question n. 9 (Q9)**

Per operatori sanitari con infezione da HIV in terapia antiretrovirale ed in soppressione virologica stabile, qual è il rischio di trasmettere HIV nel corso di procedure invasive?



## Capitolo 1

# La trasmissibilità di HIV per via sessuale e il rischio di trasmissione in condizioni di viremia stabilmente non rilevabile

### Informal Question n. 1 (Q1)

Per le persone con infezione da HIV in terapia antiretrovirale e in soppressione virologica stabile, qual è il rischio di trasmettere HIV attraverso rapporti sessuali senza profilattico?

#### **Statement**

***Il rischio di trasmettere HIV, attraverso rapporti sessuali senza profilattico da un partner HIV-positivo in terapia antiretrovirale con viremia stabilmente soppressa è uguale a zero (rischio assente) [Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza alta].***

***Tale rischio è pari a zero per tutte le modalità di rapporto sessuale [Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza alta].***

***Per il rispetto della condizione di non-trasmissibilità è necessaria l'aderenza alla terapia antiretrovirale [Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza moderata].***

***L'interruzione della terapia vanifica l'efficacia di queste condizioni [Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza alta].***

### **Rischio di trasmissione di HIV attraverso rapporti non protetti e rapporti protetti da profilattico**

Sulla base di dati epidemiologici storici, una revisione sistematica ha stimato che il rischio di trasmissione di HIV attraverso rapporti sessuali non protetti da profilattico (rischio per singolo atto) oscilla da 4 infezioni per 10.000 esposizioni (95%CI 1-19) nel rapporto insertivo pene-vagina, 8 per 10.000 esposizioni (95%CI 6-11) nel rapporto ricettivo vagina-pene, 11 per 10.000 esposizioni (95%CI 4-28) nel rapporto insertivo pene-ano, e 138 per 10.000 esposizioni (95%CI 102-186) nel rapporto ricettivo ano-pene [1]. In merito alla riduzione del rischio associata all'utilizzo del profilattico una revisione sistematica della Cochrane Collaboration ha stimato che il rischio di trasmissione di HIV, all'interno di coppie sierodiscordanti che utilizzano stabilmente (nel 100% dei rapporti) il profilattico, pari a 1.14 per 100 anni-persona di follow-up (95%CI 0.56-2.04), con una riduzione dell'80% rispetto al rischio di un rapporto senza profilattico [2]. In base a tale riduzione del rischio legata all'uso stabile del profilattico, il rischio per singolo atto ricettivo ano-pene con profilat-



tico in una coppia sierodiscordante con partner HIV-positivo non in terapia è stato stimato pari a 28 infezioni per 10.000 esposizioni (95%CI 11-70) [1].

### **Rischio di trasmissione di HIV da partner HIV-positivo in terapia antiretrovirale (indipendentemente dal valore di viremia)**

Diverse evidenze di letteratura hanno stabilito che, in coppie sierodiscordanti, l'assunzione di terapia antiretrovirale da parte del partner HIV-positivo/o, anche indipendentemente dal livello della viremia in corso di terapia, è legata ad una forte riduzione del rischio di trasmissione. Un ampio studio randomizzato che ha arruolato 1.763 coppie sierodiscordanti (97% di cui eterosessuali), in cui i partner HIV-positivi erano nel 50.5% uomini e nel 49.5% donne (HPTN 052), ha documentato 3 trasmissioni geneticamente correlate durante 4.325 anni-persona di follow-up in cui il partner HIV-positivo della coppia era sottoposto a una terapia antiretrovirale precoce, indipendentemente dal livello di viremia [3]. In queste condizioni, il rischio di trasmissione di HIV per 100 anni-persona di follow-up è risultato molto basso, pari a 0.07 (95%CI 0.01-0.2), con una riduzione del 93% rispetto al rischio osservato nelle coppie in cui il/la partner HIV-positivo/a differiva l'inizio del trattamento (1.03 [95%CI 0.74-1.38]) [1]. In una recente revisione sistematica su 11 studi randomizzati e osservazionali, il rischio di trasmissione di HIV attraverso rapporti eterosessuali quando il/la partner HIV-positivo/a della coppia era in terapia antiretrovirale (indipendentemente dalla presenza di soppressione virologica) è risultato pari a 0.23 infezioni per 100 anni-persona di follow-up (95%CI 0.15-0.35), con un totale di 23 trasmissioni geneticamente correlate in 9.922 anni-persona di follow-up [4]. Mentre la qualità dell'evidenza della stima del rischio di trasmissione attraverso rapporti eterosessuali è da considerare elevata, i dati relativi alla popolazione di maschi che fanno sesso con maschi (MSM) risultano indiretti e imprecisi in quanto, nei due studi di riferimento sulla popolazione MSM [5-7], il rischio di trasmissione è stato stimato solo in condizioni di soppressione della viremia del partner HIV-positivo (coppie eleggibili all'analisi) [8], e non semplicemente nella condizione di esposizione alla terapia.

### **Rischio di trasmissione di HIV da partner HIV-positivo/a in terapia antiretrovirale in soppressione virologica**

Robuste evidenze di letteratura dimostrano che il rischio di trasmissione di HIV in una coppia sierodiscordante in cui il/la partner HIV-positivo/a sia in terapia antiretrovirale e abbia una viremia soppressa (al di sotto di 200 copie/mL) è da considerare pari a zero. Già nello studio HPTN 052, il rischio di trasmissione da partner HIV-positivo/a in terapia con una viremia soppressa (<400 copie/mL) è risultato pari a 0.00 per 100 anni-persona di follow-up (95%CI 0.00-0.26) [9-10]. In una revisione sistematica [4] di due studi osservazionali [5-6], in coppie sierodiscordanti MSM ed eterosessuali in cui i partner HIV-positivi erano in una condizione di soppressione virologica (<200 copie/mL), si sono verificate zero trasmissioni in 1.327 anni-persona di follow-up, con un'incidenza di infezione nell'analisi cumulativa pari a 0.00 per 100 anni-persona di follow-up (95%CI 0.00-0.28) [4]. Tale rischio pari a zero è stato osservato sia per la trasmissione all'interno di coppie eterosessuali (analisi cumulativa nello studio PARTNER per qualsiasi rapporto sessuale senza profilattico o PrEP, in donne e uomini: 0.00 trasmissioni per 100 anni persona di follow-up; 95%CI 0.00-0.46) [4-5], sia per quella all'interno di coppie MSM (analisi cumulativa degli



studi PARTNER, PARTNER-2 e Opposites Attract, per oltre 125.000 rapporti anali non protetti da profilattico o PrEP, in oltre 2.600 anni-coppia di MSM: 0.00 trasmissioni per 100 anni-persona di follow-up; 95%CI 0.00-0.14) [4-7,9]. Una recente revisione sistematica [11] che ha analizzato cumulativamente i risultati dei 4 studi di riferimento (HPTN 052, PARTNER, PARTNER-2 e Opposites Attract) [5-7] e quelli di precedenti studi osservazionali, per un complessivo di osservazione di 4.063 anni-persona di follow-up, ha documentato un rischio di trasmissione di HIV da partner HIV-positivo (maschio o femmina, in rapporti eterosessuali o tra MSM) pari complessivamente a 0.00, con un limite superiore di confidenza al 95% di 0.07 (95% CI 0.00-0.07), quindi inferiore all'1/1000. Va ribadito comunque come non sia mai stato documentato alcun caso di trasmissione geneticamente correlata al partner sessuale da persone HIV-positive in terapia con viremia soppressa [9]. E' stato rilevato che la continua assenza di evidenza sia da considerare, di per sé, un'evidenza [11].

Il rischio di trasmettere HIV (all'interno di una coppia sierodiscordante con partner HIV-positivo in terapia e in soppressione virologica stabile) non pare modificarsi in presenza di una IST, laddove la viremia del/la partner HIV-positivo/a in terapia si mantenga soppressa. Infatti, nello studio PARTNER-2, a fronte di un'elevata (27% nei partner HIV-positivi e 24% nei partner HIV-negativi) prevalenza di IST nel follow-up, e di 6.090 atti sessuali non protetti in presenza di una IST durante il periodo di eleggibilità, non vi è stata comunque nessuna trasmissione geneticamente correlata. Essendo il tempo di follow-up delle IST in atto relativamente breve (116 anni-persona di follow-up), il limite superiore di confidenza del rischio è stato stimato a 3.17 per 100 anni-persona di follow-up [6], ma il rischio rimane comunque pari a zero.

Infine, risulta evidente come nelle coppie sierodiscordanti (eterosessuali e MSM) in cui il/la partner HIV-positivo/a sia in terapia e in soppressione virologica stabile, il rischio di trasmissione (stimato pari a zero) non sia modificato dall'utilizzo del profilattico nei rapporti. In una recente revisione sistematica, utilizzando solo dati da evidenza indiretta, la stima del rischio di trasmissione nella condizione terapia antiretrovirale+soppressione virologica+profilattico è risultata identica a quella di terapia antiretrovirale+soppressione virologica [4].

### **Effetto dell'aderenza alla terapia antiretrovirale e della interruzione della terapia sul rischio di trasmissione di HIV**

Per quanto riguarda il livello di aderenza alla terapia nel/la partner HIV-positivo/a in trattamento, nello studio HPTN 052, nel braccio di trattamento immediato, il 79% delle persone arruolate ha presentato un livello di aderenza alla terapia antiretrovirale superiore al 95% [3]. Nello studio PARTNER il 93-97% delle persone arruolate ha presentato un livello di aderenza al trattamento >90% e nello studio PARTNER-2, il 98% aveva un'aderenza alla terapia ≥90% [5-6]. Inoltre, nello studio Opposites Attract, l'88% delle persone arruolate aveva un'aderenza alla terapia >90% [7]. In base a questi dati, per il rispetto della condizione di non-trasmissibilità di HIV da partner HIV-positivo/a in terapia con viremia stabilmente soppressa, è necessario, in conformità con gli studi di riferimento, che il livello di aderenza al trattamento sia ottimale (>90%) [12-13]. Analogamente, va evidenziato che, in conformità con l'evidenza che l'interruzione della terapia, in studi randomizzati controllati, è stata associata a una ripresa della replicazione virale nell'arco di 2-3 settimane, e che tale



rebound viremico raggiunge comunque valori di viremia associati a un aumentato rischio di trasmissione [14], ai fini del mantenimento della condizione di non-trasmissibilità appare assolutamente necessario non sospendere la terapia.

### **Valutazione della qualità dell'evidenza**

Considerata nel suo complesso, la qualità dell'evidenza relativa ai primi due statement ed al quarto statement è stata considerata elevata in quanto derivata da trial clinici e studi osservazionali di alta qualità. Relativamente al terzo statement la qualità dell'evidenza è stata diminuita in considerazione del fatto che, benché la correlazione tra aderenza e soppressione virologica sia ampiamente documentata, una analisi ad hoc non era riportata negli studi sulla trasmissione di HIV.

Il panel ha considerato inoltre l'esistenza di un rapporto rischi/benefici molto favorevole, la elevata rispondenza ai valori ed alle preferenze delle persone interessate, l'assenza di limitazioni in termini di fattibilità, costi ed accettabilità.



**Tabella 1.** Rischio di trasmissione di HIV attraverso rapporti protetti da profilattico o con partner HIV-positivo in terapia antiretrovirale (ART) in varie condizioni di valori di viremia plasmatica. Evidenza di eventi trasmissione, stima del rischio, limiti di confidenza al 95% e qualità dell'evidenza a supporto.

	Evidenza		Stima del rischio		Qualità dell'evidenza§	Determinazione del rischio	Riferimenti bibliografici
	N. coppie/atti sessuali	N. eventi trasmissione/PYFU	N. eventi trasmissione/100 PYFU	95% CI			
<b>Rapporti protetti da profilattico</b>	n.d.	Etero: 11/946.3	Etero: 1.14	0.56- 2.04	Elevata	Basso	[2]
<b>Partner HIV-positivo in ART (indipendentemente dal valore di viremia)*</b>	n.d.	Etero: 23/9.922	Etero: 0.23	0.15- 0.35	Etero: elevata	Trascurabile	[4]
<b>Partner HIV-positivo in ART in soppressione virologica (PARTNER)^</b>	888/58.000	Etero: 0/799 MSM: 0/527.59 Totale: 0/1.327	Etero: 0.00 MSM: 0.00 Totale: 0.00	0.00- 0.46 0.00- 0.70 0.00- 0.28	Etero: elevata MSM: elevata	Assente (nessun rischio)	[4-5]
<b>Partner HIV-positivo in ART in soppressione virologica (PARTNER-2)^</b>	782/76.088	MSM: 0/1.593	MSM: 0.00	0.00- 0.23	MSM: elevata	Assente (nessun rischio)	[6]
<b>Partner HIV-positivo in ART in soppressione virologica (PARTNER + PARTNER-2 + Opposites Attract)^</b>	1.583/>125.000	MSM: 0/>2.600	MSM: 0.00	0.00- 0.14	MSM: elevata	Assente (nessun rischio)	[6-9]
<b>Partner HIV-positivo in ART in soppressione virologica (HPTN 052 + PARTNER + PARTNER-2 + Opposites Attract + studi precedenti)^</b>	n.d.	Etero + MSM: 0/4.063	Etero + MSM: 0.00	0.00- 0.07	Etero + MSM: elevata	Assente (nessun rischio)	[11]

\*Livelli di viremia variabili; ^Viremia <200 copie/mL; ^Viremia: <200 copie/mL (PARTNER, PARTNER-2, Opposites Attract); <400 copie/mL (HPTN 052); §Qualità dell'evidenza analizzata secondo GRADE.

ART=terapia antiretrovirale; PYFU=anni persona (o coppie-persona) di follow-up; 95%CI=intervalli di confidenza al 95%; MSM=maschi che fanno sesso con maschi; Etero=rapporti eterosessuali (sia maschio-femmina che femmina-maschio); n.d.=non determinato



### Bibliografia essenziale

- 1) Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, et al. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS* 2014;28(10):1509-1519.
- 2) Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003255.
- 3) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016;375:830-9.
- 4) LeMessurier J, Traversy G, Varsaneux O, et al. Risk of sexual transmission of human immunodeficiency virus with antiretroviral therapy, suppressed viral load and condom use: a systematic review. *CMAJ*. 2018 Nov 19;190(46):E1350-E1360.
- 5) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;316:171-81.
- 6) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;393(10189):2428-2438.
- 7) Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet* 2018; 5(8):e438-e447.
- 8) Rodger A, Bruun T, Weait M, et al. Partners of people on ART - a New Evaluation of the Risks (The PARTNER study): design and methods. *BMC Public Health* 2012, 12:296-301.
- 9) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effectiveness of Prevention Strategies to Reduce the Risk of Acquiring or Transmitting HIV. <https://www.cdc.gov/hiv/risk/estimates/preventionstrategies.html>
- 10) Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as Prevention: Characterization of Partner Infections in the HIV Prevention Trials Network 052 Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74(1):112-116.
- 11) Vernazza PL. The story of U=U: Scientific Underpinnings. Presented at the 2019 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); March, 2019; Seattle, Washington.
- 12) Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection: Undetectable Equals Untransmittable. *JAMA*. 2019 Feb 5;321(5):451-452.
- 13) Glass TR, Sterne JA, Schneider MP, et al. Self-reported nonadherence to antiretroviral therapy as a predictor of viral failure and mortality. *AIDS*. 2015 Oct 23;29(16):2195-200.
- 14) Hamlyn E, Ewings FM, Porter K, et al; INSIGHT SMART and SPARTAC Investigators. Plasma HIV viral rebound following protocol-indicated cessation of ART commenced in primary and chronic HIV infection. *PLoS One*. 2012;7(8):e43754.



### Informal Question n. 2 (Q2)

Qual è la soglia di viremia di al di sotto della quale si considera in soppressione virologica una persona HIV-positiva in terapia antiretrovirale a fini di valutazione del rischio di trasmissione?

#### **Statement**

**La soglia di viremia di HIV al di sotto della quale una persona HIV-positivo in terapia non trasmette l'infezione per via sessuale a un partner sieronegativo è pari a 200 copie/mL [Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza alta].**

La dimostrazione che il rischio di trasmissione di HIV fosse profondamente influenzato dai valori di viremia plasmatica precede anche l'impatto della terapia antiretrovirale nella popolazione. In uno studio osservazionale condotto tra il 1994 e il 1998 in Uganda, su 415 coppie sierodiscordanti seguite prospetticamente fino a 30 mesi, in assenza di terapia antiretrovirale del/la partner HIV-positivo/a, il rischio di trasmissione di HIV è risultato pari a zero nelle 51 coppie in cui la viremia del/la partner HIV-positivo/a era non rilevabile (<400 copie/mL) o comunque inferiore alle 1.500 copie/mL [1]. In una recente revisione sistematica da 1 studio randomizzato e 10 studi osservazionali sul rischio di trasmissione di HIV in coppie sierodiscordanti, il limite di rilevazione del test di viremia plasmatica oscillava tra 20 e 400 copie/mL [2]. Nello studio HPTN 052, il rischio di trasmissione da partner HIV-positivo/a in terapia con una viremia soppressa a <400 copie/mL è risultato pari a 0.00 per 100 anni-persona di follow-up (95%CI 0.00-0.26) [3], in quanto nessun evento di trasmissione geneticamente correlata è stato osservato nello studio quando il/la partner HIV-positivo/a in terapia aveva una viremia stabilmente soppressa [4]. Nello studio PARTNER, l'obiettivo primario era la stima del tasso di trasmissione in coppie sierodiscordanti che avevano rapporti non protetti in cui il/la partner HIV-positivo/a aveva una viremia <50 copie/mL [5]. Tuttavia, i criteri di eleggibilità per l'analisi primaria erano: a) che la coppia avesse rapporti non protetti da profilattico nel periodo; b) che non vi fosse evidenza di uso di PrEP o PEP; c) che l'ultima viremia plasmatica del/la partner HIV-positivo/a fosse <200 copie/mL e non risalisse a >12 mesi prima [6]. In base a tale disegno, il rischio di trasmissione di HIV negli studi PARTNER e PARTNER-2 è stato stimato in rapporto a una condizione di soppressione virologica del/la partner HIV-positivo/a definita come una viremia <200 copie/mL [6-7]. Nello studio Opposite Attract, la soppressione virologica è stata definita come una viremia <200 copie/mL, per consentire la comparabilità con altri studi, in particolare con lo studio PARTNER, e aumentare la consistenza dei dati attraverso siti di sperimentazione geograficamente differenti [8].

La soppressione virologica nel plasma si associa a una significativa riduzione del rilascio di virus nei secreti genitali. E' stato infatti dimostrato che in persone con viremia plasmatica <400 copie/mL la frequenza di HIV-RNA rilevabile nello sperma è pari solo all'1.8% (95%CI 0.0-4.2) [9]. In un ampio studio condotto in Africa su 1.778 coppie sierodiscordanti eterosessuali con partner HIV-positivo di sesso maschile, osservate per 4.554 anni-persona di follow-up, nonostante HIV-RNA fosse rilevabile nello sperma nell'8% delle persone con viremia soppressa nel plasma, nell'82% di tali casi l'HIV-RNA spermatico era <1.000 copie/mL [10]. In ogni caso, la rilevazione di minime quantità di HIV-RNA nello



sperma non risulta associata con un rischio di aumentata trasmissione di HIV in presenza di una concomitante viremia plasmatica soppressa. In uno studio prospettico su 2.521 coppie sierodiscordanti in Africa, nessuna trasmissione si è verificata da persone con HIV-RNA rilevabile nello sperma, ma con viremia soppressa nel plasma [11]. Questo in quanto verosimilmente l'HIV-RNA presente nello sperma in condizioni di viremia soppressa nel plasma, non è riconducibile a virus integro, competente per la replicazione, o è presente in quantità insufficienti per causare una trasmissione efficace [12].

### Valutazione della qualità dell'evidenza

Considerata nel suo complesso, la qualità dell'evidenza relativa a questo statement è stata considerata elevata in quanto derivata da un trial clinico e da studi osservazionali di alta qualità.

Il panel ha considerato inoltre l'esistenza di un rapporto rischi/benefici molto favorevole, la rispondenza ai valori ed alle preferenze delle persone interessate, l'assenza di limitazioni in termini di fattibilità, costi ed accettabilità.

### Bibliografia essenziale

- 1) Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(13):921-929.
- 2) LeMessurier J, Traversy G, Varsaneux O, et al. Risk of sexual transmission of human immunodeficiency virus with antiretroviral therapy, suppressed viral load and condom use: a systematic review. *CMAJ*. 2018 Nov 19;190(46):E1350-E1360.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effectiveness of Prevention Strategies to Reduce the Risk of Acquiring or Transmitting HIV. <https://www.cdc.gov/hiv/risk/estimates/preventionstrategies.html>
- 4) Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as Prevention: Characterization of Partner Infections in the HIV Prevention Trials Network 052 Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74(1):112-116.
- 5) Rodger A, Bruun T, Weait M, et al. Partners of people on ART - a New Evaluation of the Risks (The PARTNER study): design and methods. *BMC Public Health* 2012, 12:296-301.
- 6) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;316:171-81.
- 7) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;393(10189):2428-2438.
- 8) Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet* 2018; 5(8):e438-e447.
- 9) Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2000;14(2):117-21.
- 10) Mujugira A, Coombs RW, Heffron R, et al. Seminal HIV-1 RNA detection in heterosexual African men initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2016; 214: 212–15.



- 11) Baeten J, Kahle E, Lingappa JR, et al. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011; 3: 77ra29.
- 12) Coombs RW, Speck CE, Hughes JP, et al. Association between culturable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 RNA levels in semen and blood: evidence for compartmentalization of HIV-1 between semen and blood. *J Infect Dis* 1998; 177: 320–30.



## Capitolo 2

### Il monitoraggio dell'infezione da HIV nella persona in terapia a fini di controllo della trasmissibilità.

#### Informal Question n. 3 (Q3)

Qual è il tempo minimo di soppressione virologica per considerare una persona HIV-positiva in terapia antiretrovirale in soppressione virologica stabile e non a rischio di trasmissione.

#### Statement

**Lo stato di non-contagiosità si definisce dopo un periodo di almeno 6 mesi dall'inizio della terapia, in presenza di una documentata soppressione virologica (HIV-RNA plasmatico <200 copie/mL). [Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza moderata].**

**In caso di interruzione terapeutica riferita dalla persona HIV-positiva, successiva a un ultimo controllo con un valore di HIV-RNA <200 copie/ml, è necessaria, per la definizione della non-contagiosità per via sessuale, la conferma di una nuova viremia <200 copie/ml [Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza moderata].**

#### Informal Question n. 4 (Q4)

Quale periodicità del monitoraggio virologico deve essere raccomandata ai fini di una corretta valutazione di non-trasmissibilità di HIV di una persona HIV-positiva in terapia? Tale periodicità varia in rapporto alle caratteristiche della persona e della situazione clinica (fase iniziale del trattamento, pregresso fallimento virologico o resistenza; livello di aderenza al trattamento)?

#### Statement

**La tempistica di monitoraggio virologico nella persona HIV-positiva in trattamento indicata dalle linee guida italiane (tra 4 e 6 mesi) è adeguata per supportare la non trasmissibilità dell'infezione [Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza moderata].**

**Anche nella fase di iniziale del trattamento non è richiesta una più frequente esecuzione della viremia rispetto al monitoraggio clinico standard [Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza moderata].**

**Non esistono al momento indicazioni che supportino una più frequente esecuzione della viremia rispetto al monitoraggio clinico standard nelle persone che abbiano**



***raggiunto un livello <200 copie, anche in caso di precedenti fallimenti singoli o multipli e/o pregressa selezione di mutazioni di resistenza [Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza moderata].***

Due studi pivotal hanno posto le basi del concetto di Treatment as Prevention (TasP) agli inizi degli anni 2000 [1,2]. Questi 2 studi osservazionali seguirono coppie sierodiscordanti in Uganda ed in Zambia (N = 1437 coppie totali) e dimostrarono come un valore di carica virale più basso nel/la partner sieropositivo/a si associasse ad un rischio inferiore di trasmissione dell'infezione al/la partner senza infezione da HIV. Nello studio ugandese l'incidenza di infezione fu di 11.8/100 anni-persona [1] e in quello zambiano 7.7/100 anni persona [2]. Nello studio zambiano fu utilizzata l'analisi filogenetica per escludere i casi di infezione non correlabili al/la partner HIV-positivo/a. In entrambi gli studi non si osservò trasmissione dell'infezione quando la viremia della persona HIV-positiva risultava bassa e lo studio zambiano definì un valore soglia di 3000 copie/ml.

Studi successivi condotti su campioni ottenuti dal tratto genitale dimostrarono che la soppressione della viremia plasmatica indotta dalla terapia antiretrovirale induceva la soppressione anche della viremia a livello genitale, riducendo di conseguenza il rilascio di virus [3-5]. Nell'insieme questi studi posero le basi concettuali per la teoria che la riduzione della viremia plasmatica indotta dalla terapia antiretrovirale potesse determinare la ridotta trasmissione sessuale del virus. Questa teoria fu alla base dello studio HPTN 052 [6,7] che si propose di verificare se la terapia antiretrovirale precoce potesse prevenire la trasmissione del virus in coppie sierodiscordanti. L'inizio immediato della terapia si associò ad una riduzione del 96% del rischio di trasmissione dell'infezione al/la partner HIV-negativo/a e questi risultati estremamente positivi portarono a offrire la terapia antiretrovirale immediata a tutte le persone arruolate nello studio. Il follow up dello studio fu prolungato fino al 2015 e il marcatisimo effetto protettivo della terapia antiretrovirale fu confermato per tutto il periodo dello studio [6]. Tre ulteriori studi osservazionali: PARTNER-1 [8], PARTNER-2 [9] e Opposites Attract [10] hanno negli ultimi tre anni portato allo sviluppo del concetto Undetectable=Untransmittable (U=U) e su di essi oltre che sullo studio HPTN 052 trovano ragione tutte le considerazioni scientifiche e cliniche riferite a questo concetto. Il tempo minimo di terapia antiretrovirale per stabilire l'assenza del rischio di trasmissione, è stato valutato in un'analisi di coorte prospettica utilizzando i dati dei 1.573 partecipanti del braccio placebo dello studio Partners PrEP, uno studio randomizzato finalizzato a valutare l'effetto della PrEP in coppie eterosessuali sierodiscordanti. In tale analisi, l'incidenza di infezione da HIV, in persone HIV-negative prima di entrare nello studio, è risultata 2.08 per 100 anni-persona prima dell'inizio della terapia, 1.79 nel periodo 0-6 mesi dopo l'inizio della terapia antiretrovirale, e 0.00 dopo >6 mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale [11]. Tuttavia, va precisato che non vi sono state trasmissioni documentate nei primi 6 mesi dopo l'inizio della terapia in presenza di una viremia non rilevabile (<200 copie/mL), in quanto in tutti e 3 i casi di trasmissione geneticamente correlata verificatesi nei primi 6 mesi di terapia antiretrovirale, la viremia del partner HIV-positivo non era ancora completamente soppressa per effetto della terapia (HIV-RNA tra 404 e 872 copie/mL) [11].

In merito al tempo minimo di soppressione virologica definibile come valido al fine di stabilire l'assenza del rischio di trasmissione da un/a partner HIV-positivo/a in terapia con dimostrata viremia non rilevabile, tecnicamente, lo studio HPTN 052 arruolava pazienti naive



per terapia antiretrovirale e calcolava il rischio dal primo giorno di terapia (quindi con viremia misurabile); gli altri tre studi (PARTNER-1, PARTNER-2 e Opposites Attract) arruolavano pazienti in terapia ma l'unico criterio virologico di selezione richiesto era che la viremia fosse  $<200$  copie al momento dell'arruolamento [10, 12]. Non esistevano criteri di inclusione che richiedessero alcuna definizione storica della viremia né alcun criterio riguardo le terapie precedenti (se esistenti) o il loro esito. Va tuttavia precisato che i pazienti arruolati nello studio PARTNER-2 (ad esempio) al momento dell'arruolamento erano in terapia da un tempo mediano superiore a quattro anni [9] ed è quindi possibile dedurre che anche la soppressione virologica fosse pertanto persistente. In base all'insieme di tali considerazioni è sostenibile che un tempo minimo di terapia di 6 mesi in presenza di una soppressione virologica possa essere considerato sufficientemente sicuro per applicare il principio di non trasmissibilità.

Per quanto riguarda la frequenza di verifica della viremia, in HPTN 052 si eseguiva il test ogni 3 mesi e negli altri tre studi tra i 6 e i 12 mesi [5-10,12]. Appare quindi ragionevole rimandare, per il monitoraggio della condizione di U=U, ai tempi standard del monitoraggio clinico (ogni 4-6 mesi) [13]. Tale frequenza di monitoraggio va considerata valida, laddove sia presente una stabile soppressione virologica, anche nelle persone con pregresso fallimento virologico o pregressa resistenza.

### Valutazione della qualità dell'evidenza

Considerata nel suo complesso, la qualità dell'evidenza relativa ai questi statement è stata considerata moderata in quanto, benché le tempistiche raccomandate siano derivate da trial clinici e studi osservazionali di alta qualità, non erano disponibili confronti ad hoc sull'impatto di varie tempistiche di monitoraggio nel mantenere lo stato di non trasmissibilità.

Il panel ha considerato inoltre l'esistenza di un rapporto rischi/benefici molto favorevole, la rispondenza ai valori ed alle preferenze delle persone interessate, l'assenza di limitazioni in termini di fattibilità, costi ed accettabilità.

### Bibliografia essenziale

- 1) Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 342: 921–929.
- 2) Fideli US, Allen SA, Musonda R, et al. Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2001; 17: 901–910.
- 3) Vernazza PL, Kashuba AD, Cohen MS. Biological correlates of sexual transmission of HIV practical consequences and potential targets for public health: practical consequences and potential targets for public health. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2002; 45: 277–285.
- 4) Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS.* 2000; 14: 117–121.
- 5) Cohen MS, Miller WC. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus infection: cause, effect, or both? *Int J Infect Dis.* 1998; 3: 1–4.
- 6) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med.* 2016; 375: 830–839.



- 7) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365: 493–505.
- 8) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA*2016; 316: 171–181.
- 9) Rodger A, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. 2019; 393:2428-2438.
- 10) Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV* 2018; 5: e438–447.
- 11) Mujugira A, Celum C, Coombs RW, et al. HIV Transmission Risk Persists During the First 6 Months of Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(5):579-84.
- 12) Rodger A, Bruun T, Weait M, et al. Partners of people on ART - a New Evaluation of the Risks (The PARTNER study): design and methods. *BMC Public Health* 2012, 12:296-301.
- 13) Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017.  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf).



## Capitolo 3

### La PrEP e PEP in caso di esposizione sessuale a persona fonte HIV-positiva in terapia antiretrovirale con viremia stabilmente soppressa.

#### Informal Question n. 5 (Q5)

In caso di rapporto sessuale senza profilattico tra partner HIV-negativo e partner HIV-positivo in terapia antiretrovirale e con soppressione virologica stabile, è indicata la PrEP per il/la partner HIV-negativo/a (incluse le donne che vogliono concepire con metodo naturale)?

#### Statement

**Non vi è indicazione alla PrEP per la persona HIV-negativa in caso di rapporti sessuali non protetti da profilattico con partner HIV-positivo/a in terapia antiretrovirale e con soppressione virologica stabile (Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza moderata).**

**In coppie sierodiscordanti eterosessuali con partner maschile HIV-positivo in terapia antiretrovirale e soppressione virologica stabile, che esprimono un desiderio di genitorialità, non vi è indicazione alla PrEP per la partner femminile HIV-negativa. (Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza moderata).**

La PrEP con tenofovir disoproxil/emtricitabina (TDF/FTC in combinazione fissa) è risultata altamente efficace nel prevenire le nuove infezioni da HIV [1]. L'efficacia della PrEP è strettamente correlata al livello di aderenza alla terapia [2]. Nei trials clinici la PrEP si è rivelata più efficace negli uomini che fanno sesso con uomini [3-4] e nelle coppie sierodiscordanti (sia MSM che eterosessuali) [5-6] piuttosto che nelle donne [7-8]. Questo potrebbe essere dovuto al differente profilo farmacocinetico di TDF a livello della mucosa vaginale e rettale, inoltre gli studi effettuati nelle donne sono stati caratterizzati da un basso livello di aderenza che ne ha influenzato il risultato finale. Le linee guida attuali raccomandano la PrEP sia per gli uomini che per le donne [9-10]. Non vi sono al momento studi che documentino l'effetto aggiuntivo della PrEP sul rischio di trasmissione di HIV in coppie sierodiscordanti in cui il/la partner HIV-positivo/a sia in terapia e con una soppressione virologica nel plasma. In ogni caso, la terapia antiretrovirale del/la partner HIV-positivo/a gioca un ruolo determinante nella trasmissione dell'infezione da HIV per via sessuale, come è stato largamente dimostrato in diversi studi su coppie sierodiscordanti in cui il/la partner HIV-positivo/a era in terapia antiretrovirale con viremia soppressa [11-15]. In analogia con quanto è stato dimostrato per il profilattico, la cui aggiunta in coppie sierodiscordanti con partner HIV-positivo/a in terapia antiretrovirale con viremia soppressa non modifica il ri-



schio di trasmissione già pari a zero, anche l'utilizzo della PrEP in tali condizioni non comporta nessun beneficio aggiuntivo sul rischio di trasmissione [16].

### Valutazione della qualità dell'evidenza

Considerata nel suo complesso, la qualità dell'evidenza relativa ai questi statement è stata considerata moderata in quanto, benché il rationale per non raccomandare l'uso della PrEP nelle condizioni considerate sia basato su trial clinici e studi osservazionali di alta qualità, non sono disponibili al momento studi che abbiano specificamente valutato l'effetto aggiuntivo della PrEP sul rischio di trasmissione di HIV in tali condizioni.

Il panel ha considerato inoltre l'esistenza di un rapporto rischi/benefici molto favorevole, la rispondenza ai valori ed alle preferenze delle persone interessate, l'assenza di limitazioni in termini di fattibilità, costi ed accettabilità.

### Bibliografia essenziale

- 1) Desai M, Field N, Grant R, McCormack S. Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV. *BMJ* 2017;359:j5011.
- 2) Chou R, Evans C, Hoverman A, Sun C, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019;321(22):2214-2230.
- 3) Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015;373(23):2237-46.
- 4) McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387(10013):53-60.
- 5) Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-9.
- 6) Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.
- 7) Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. FEM-PrEP Study Group. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22.
- 8) Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. VOICE Study Team. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372:509-18.
- 9) BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre exposure prophylaxis (PrEP) 2018. <https://www.bhiva.org/file/5b729cd592060/2018-PrEP-Guidelines.pdf>.
- 10) Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf).
- 11) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016; 375: 830–839.
- 12) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 493–505.
- 13) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016; 316: 171–181.
- 14) Rodger A, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. 2019; 393:2428-2438.



- 15) Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in sero-discordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV* 2018; 5: e438–447.
- 16) LeMessurier J, Traversy G, Varsaneux O, Weekes M, Avey MT, Niragira O, et al. Risk of Sexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus with Antiretroviral Therapy, Suppressed Viral Load and Condom Use: A Systematic Review.” *Canadian Medical Association Journal* 190, no. 46 (November 19, 2018): E1350–60

### Informal Question n. 6 (Q6)

In caso di rapporto occasionale senza profilattico o di rapporto protetto con rottura di profilattico tra partner HIV-positivo/a in terapia antiretrovirale con soppressione virologica stabile e partner HIV-negativo/a, vi è indicazione alla PEP per la persona HIV-negativa?

#### Statement

***In caso di rapporto sessuale occasionale senza profilattico o di rapporto protetto con rottura di profilattico tra partner HIV-positivo/a in terapia antiretrovirale con soppressione virologica stabile e partner HIV-negativo/a, non vi è indicazione alla PEP per la persona HIV-negativa (Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza moderata).***

La PEP consiste nella somministrazione di una terapia contro HIV che deve essere iniziata nel minor tempo possibile rispetto all'esposizione al virus [1]. Tale strategia ha lo scopo di evitare la trasmissione del virus. Si differenziano diversi tipi di profilassi post esposizione: a) occupazionale (incidenti durante attività lavorative in operatori sanitari o laboratoristi); b) non occupazionale (rapporti sessuali); c) per i neonati nati da madre con infezione da HIV (trasmissione materno fetale). Non sono mai stati condotti studi clinici randomizzati (RCT) sulla PEP. I dati rilevanti sono stati ottenuti dai modelli animali, studi clinici sulla trasmissione da madre a figlio (MTCT), studi osservazionali negli operatori sanitari e studi descrittivi sull'utilizzo della PEP.

La probabilità della trasmissione di HIV dipende dalle caratteristiche dell'esposizione, dalla contagiosità della fonte e dalla suscettibilità dell'ospite. In accordo con le attuali linee-guida [1-3], la PEP è indicata nelle persone HIV negative che riferiscono una recente esposizione sessuale al virus dell'HIV (possibilmente entro 4 ore e non più tardi di 72 ore) con un rischio di grado moderato oppure ad alto rischio con un partner con rischio sostanziale di trasmettere HIV. Secondo le Linee-Guida della British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), la PEP è raccomandata solo se il rischio di trasmissione è stimato >1:1000 [1]. In accordo con una revisione sistematica da tutti gli studi su coppie sierodiscordanti con partner HIV-positivo/a con viremia soppressa, in cui non sono stati evidenziati eventi di trasmissione a fronte di oltre 4.000 anni-persona di follow-up di osservazione [4], il limite superiore di confidenza del rischio zero è pari a 0.07%, quindi inferiore a 1/1000. Sia le Linee-Guida Italiane che quelle BASHH UK non raccomandano la PEP se la persona fonte è HIV-positiva in terapia con viremia stabilmente soppressa (HIV-RNA <200 copie/mL) [1-2].



### Valutazione della qualità dell'evidenza

Considerata nel suo complesso, la qualità dell'evidenza relativa a questo statement è stata considerata moderata in quanto, benché il rationale per non raccomandare l'uso della PEP nella condizione considerata sia basato su trial clinici e studi osservazionali di alta qualità, non sono disponibili al momento studi che abbiano specificamente valutato l'effetto aggiuntivo della PEP sul rischio di trasmissione di HIV in tale condizione.

Il panel ha considerato inoltre l'esistenza di un rapporto rischi/benefici molto favorevole, la rispondenza ai valori ed alle preferenze delle persone interessate, l'assenza di limitazioni in termini di fattibilità, costi ed accettabilità.

### Bibliografia essenziale

- 1) BASHH UK Guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure (PEPSE)  
[https://www.bashh.org/documents/PEPSE%202015%20guideline%20final\\_NICE.pdf](https://www.bashh.org/documents/PEPSE%202015%20guideline%20final_NICE.pdf)
- 2) Guida Italiana sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017.  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf).
- 3) Canadian guidelines on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis. DHS Tan, et al. CMAJ 2017 November 27; 189:E1448-58.



## Capitolo 4

**Il rischio di trasmissione da persona con infezione da HIV e viremia stabilmente soppressa nelle attività lavorative che possano comportare l'esposizione a sangue (rischio occupazionale) e nelle procedure assistenziali invasive (da operatore sanitario a paziente).**

### Informal Question N. 7 (Q7)

Una persona HIV-positiva in terapia antiretrovirale con viremia stabilmente soppressa può trasmettere l'infezione nel corso di un incidente occupazionale?

#### *Statement*

***Una persona HIV-positiva in terapia antiretrovirale con viremia stabilmente soppressa non trasmette l'infezione nel corso di un incidente occupazionale (Raccomandazione forte; qualità dell'evidenza bassa).***

### Informal Question N. 8 (Q8)

Per le persone HIV-negative che hanno avuto un incidente occupazionale a rischio con una persona HIV-positiva in terapia antiretrovirale e in soppressione virologica stabile, vi è indicazione alla PEP con antiretrovirali?

#### *Statement*

***La PEP non è indicata in caso di esposizione occupazionale a rischio con una persona fonte HIV-positiva in terapia antiretrovirale (da almeno 6 mesi) e in soppressione virologica stabile, entrambi documentabili (Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza bassa).***

Nella letteratura scientifica precedente la disponibilità della terapia antiretrovirale di combinazione, il rischio stimato di acquisire l'infezione da HIV per un operatore sanitario che abbia riportato un'esposizione percutanea (p.es. puntura con ago utilizzato per una persona con infezione da HIV) è stato valutato approssimativamente dello 0.2-0.3%; dopo un'esposizione ematica di una membrana mucosa, quali congiuntiva o bocca, il rischio di infezione è approssimativamente dello 0.09% (1).

Alcuni fattori propri della esposizione occupazionale risultavano associati ad un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV: la quantità di sangue, ago usato recentemen-



te in arteria o vena, il calibro dell'ago, la profondità della ferita. Per quanto riguarda la persona fonte HIV-positiva, il rischio risultava significativamente maggiore in caso di AIDS terminale, come marker surrogato di un elevato HIV RNA tipicamente osservato in questa fase di malattia. L'utilizzo della zidovudina riduceva il rischio di sieroconversione dell'81% (2).

Non sono stati pubblicati casi di trasmissione occupazionale da paziente fonte con viremia non rilevabile (3).

Negli ultimi anni, la maggior parte degli studi osservazionali sono stati svolti con l'obiettivo di valutare e/o confrontare la tollerabilità di specifici farmaci antiretrovirali o regimi farmacologici da utilizzare come profilassi post-esposizione nei termini di effetti collaterali o interruzioni premature. In ogni caso, non è stato osservato alcun caso di infezione con persona fonte HIV-positiva con viremia non rilevabile.

Non sono in definitiva disponibili evidenze relative alla possibilità o meno di trasmissione occupazionale dell'infezione da HIV in caso di una persona fonte HIV-positiva, trattato con terapia antiretrovirale ed in soppressione virologica stabile, né appare possibile svolgere studi disegnati al fine di definire tale associazione.

Nel dicembre 2013 lo Expert Advisory Group on AIDS (EAGA) del Regno Unito (4), aggiornando le linee guida nazionali sulla PEP occupazionale, ha stabilito che in caso di una persona fonte HIV-positiva, con viremia non rilevabile (<200 copie HIV RNA/ml), la PEP non è raccomandata. Tale decisione è stata confermata anche in seguito ad una discussione organizzata dall'EAGA (5-6) al fine di confrontare le raccomandazioni britanniche con quelle emanate negli Stati Uniti (7) sempre nel 2013 (e mutate da altri paesi e dall'EACS) (8-11) che stabiliscono precauzionalmente che *“sebbene il rischio di infezione a seguito di esposizione a persona fonte con HIV, con viremia non rilevabile sia da considerare molto basso, la PEP deve essere offerta”*.

Lo UK EAGA ha confutato il principale presupposto delle linee guida americane affermando che *“non esiste alcun dato che dimostri la capacità di causare trasmissione dell'infezione del virus associato a cellule nel sangue in presenza di terapia antiretrovirale (che si assume attiva nel sangue della persona fonte HIV-positiva), come nella circostanza di una esposizione occupazionale”* con persona fonte HIV-positiva trattata con terapia antiretrovirale ed in soppressione virologica stabile.

Le raccomandazioni italiane emanate nel 2017 (12) sono in linea con quelle dell'UK EAGA stabilendo che *“la PEP non è raccomandata in caso di persona fonte con HIV, con documentabile viremia stabilmente inferiore alle 200 copie/mL negli ultimi mesi”*.

### Valutazione della qualità dell'evidenza

Il rationale di questi due statement è derivato da studi osservazionali sul rischio di trasmissione in seguito ad incidenti occupazionali, oltre che dalle conoscenze generali sul rischio di trasmissione da persone con viremia soppressa prima citate. Non sono peraltro disponibili studi che abbiano specificamente valutato questi quesiti.

Nonostante ciò, il panel ha deciso di formulare una raccomandazione forte in considerazione dell'esistenza di un rapporto rischi/benefici molto favorevole, della elevata rilevanza rispetto ai valori ed alle preferenze delle persone interessate, e dell'assenza di limitazioni in termini di fattibilità, costi ed accettabilità.



### Bibliografia essenziale

1. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: Italian Multicenter Study: the Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1451-8.
2. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997; 337: 1485-90.
3. Health Protection Agency Centre for Infections and Collaborators. Occupational transmission of HIV. Summary of published reports. March 2005 Edition. Data to the end of December 2002. London: Health Protection Agency Centre for Infections; March 2005.  
([http://www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/bbv/pdf/intl\\_HIV\\_tables\\_2005.pdf](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/bbv/pdf/intl_HIV_tables_2005.pdf) )
4. UK Expert Advisory Group on AIDS. Updated recommendation for HIV post-exposure prophylaxis (PEP) following occupational exposure to a source with undetectable HIV viral load. Dec 2013
5. EAGA95 Public Minutes. EAGA Secretariat: minutes of the 95th meeting of the Expert Advisory Group on AIDS 23 October 2013. <https://www.gov.uk/government/publications/eaga-guidance-on-hiv-post-exposure-prophylaxis>
6. Weber DP. Is HIV post-exposure prophylaxis required following occupational exposure to a source patient who is virologically suppressed on antiretroviral therapy? *HIV Medicine* (2015), 16, 73–75
7. Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to Human Immunodeficiency Virus and Recommendations for Postexposure Prophylaxis – Sep 2013. *Infection Control and Hospital Epidemiology* , Vol. 34, No. 9 (September 2013), pp. 875-892
8. South Africa - HIV Clinicians' Society's Guidelines on the management of occupational and non-occupational exposure to the human immunodeficiency virus and recommendations for post-exposure prophylaxis: 2015 Update.  
<https://sajhivmed.org.za/index.php/hivmed/article/view/399/593>
9. Australian National Guidelines Post-Exposure Prophylaxis after Non-Occupational and Occupational exposure to HIV 2016.
10. British Columbia Centre For Excellence In HIV/AIDS. HIV Post-Exposure Prophylaxis (PEP) Guidelines. May 2017.  
[http://cfenet.ubc.ca/sites/default/files/uploads/publications/centredocs/pep\\_guidelines\\_final\\_may\\_2017.pdf](http://cfenet.ubc.ca/sites/default/files/uploads/publications/centredocs/pep_guidelines_final_may_2017.pdf)
11. European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 10.0. November 2019.  
[https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf).
12. Società Italiana di Malattie Infettive. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017.  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf)



### Informal Question n. 9 (Q9)

Per operatori sanitari con infezione da HIV in terapia antiretrovirale ed in soppressione virologica stabile, quale è il rischio di trasmettere HIV nel corso di procedure invasive?

#### Statement

**Per operatori sanitari con infezione da HIV in terapia antiretrovirale da almeno 6 mesi e in soppressione virologica stabile non esiste rischio di trasmettere HIV nel corso di procedure invasive. Nessuna restrizione deve essere applicata all'operatore/trice sanitario/a che rispetti questa condizione (Raccomandazione forte; Qualità dell'evidenza bassa).**

**Appare opportuno che l'operatore/trice HIV-positivo/a in terapia antiretrovirale si sottoponga a un monitoraggio trimestrale della viremia (Raccomandazione condizionale; Qualità dell'evidenza molto bassa).**

La letteratura disponibile sul tema della trasmissione dell'infezione da HIV da un operatore/trice sanitario/a ad una persona HIV-negativa consiste essenzialmente nella descrizione di singoli casi e dei risultati di indagini retrospettive. Ad oggi, sono stati pubblicati 4 casi, nessuno negli ultimi 15 anni:

- Un dentista della Florida (USA), responsabile di 5 casi di contagio con via di trasmissione mai stabilita definitivamente riportato nel 1992 (1).
- Un ortopedico francese (1999) e un ginecologo spagnolo (2003) che praticavano procedure invasive ad alto rischio (categoria 3), ciascuno responsabile di un caso secondario (2,3).
- Un'infermiera francese (2002), coinfecta con HCV, che pur non praticando procedure ad alto rischio ha trasmesso l'infezione ad un paziente, con modalità di trasmissione rimane non chiarita (4).

In tutti i 4 casi descritti la trasmissione è avvenuta da persone con infezione da HIV non in trattamento antiretrovirale. La relazione genetica tra il virus delle persone infettate e la persona fonte HIV-positiva è stata provata in tutti i casi.

- Un quinto caso di trasmissione da personale sanitario a paziente è stato riportato in Francia nel 2005. Un chirurgo toracico è stato diagnosticato come HIV positivo durante un'indagine epidemiologica condotta in un caso di infezione acuta da HIV in un paziente sottoposto a intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico, che non presentava fattori di rischio. Il chirurgo era risultato HIV-negativo due anni prima e aveva un HIV-RNA rilevabile nel sangue al momento della diagnosi. Il chirurgo negava l'occorrenza di alcuna ferita percutanea. I dettagli di questa indagine non sono stati pubblicati (5).

Gli esercizi di investigazione retrospettiva nelle prime 4 circostanze di trasmissione di HIV da personale sanitario a paziente hanno portato a testare approssimativamente 4.627 (1.110 nel caso del dentista della Florida e 3.527 nei restanti 3 casi combinati). In totale 8



pazienti (inclusi i 4 casi indice) sono risultati essere HIV positivi con sequenze virali molto simili a quelle della persona fonte.

Nessun caso di trasmissione a paziente è emerso da numerose successive indagini condotte a seguito del riscontro di infezione da HIV in operatori sanitari che praticavano procedure invasive ed il rischio per un paziente dopo esposizione con operatore sanitario con infezione da HIV non in terapia antiretrovirale è stimato pari a 0.0000024%.

Nel 2010 la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) ha emanato specifiche e dettagliate raccomandazioni nelle quali stabiliva che (6): un operatore sanitario con infezione da HIV in soppressione virologica  $<5 \times 10^2$  genome equivalents/mL non deve essere escluso da nessun aspetto dell'assistenza inclusa l'esecuzione delle procedure invasive a rischio (exposure prone procedures, EPP), purchè si sottoponga a monitoraggio periodico.

Parimenti, nelle recenti linee-guida dello Advisory Panel for Healthcare Workers Infected with Bloodborne Viruses di Public Health England (7) si afferma che operatori sanitari con infezione da HIV ed una viremia  $>200$  copies/mL devono essere interdetti dall'esecuzione di EPP. Le raccomandazioni inglesi stabiliscono quindi che un operatore può essere riammesso all'esecuzione di EPP se in trattamento efficace e dopo due dimostrazioni di soppressione virologia  $<200$  copies/mL a distanza di 3 mesi. Analoghe raccomandazioni sono state emanate in Australia e Canada (8-9).

### Valutazione della qualità dell'evidenza

Il rationale del primo statement è derivato da studi osservazionali sul rischio di trasmissione operatore-paziente, oltre che dalle conoscenze generali sul rischio di trasmissione da persone con viremia soppressa prima citate. Non sono peraltro disponibili studi che abbiano specificamente valutato questi quesiti.

Nonostante ciò, il panel ha deciso di formulare una raccomandazione forte in considerazione dell'esistenza di un rapporto rischi/benefici molto favorevole, della elevata rilevanza rispetto ai valori ed alle preferenze delle persone interessate, e dell'assenza di limitazioni in termini di fattibilità, costi ed accettabilità.

Il rationale del secondo statement deriva dalle conoscenze generali prima citate sul rischio di trasmissione da persone con viremia soppressa prima citate. Non sono peraltro disponibili studi che abbiano specificamente valutato questi quesiti.

Il panel ha comunque rilevato l'esistenza di un rapporto rischi/benefici favorevoli, la rilevanza rispetto ai valori ed alle preferenze delle persone interessate, e l'assenza di limitazioni in termini di fattibilità, costi ed accettabilità.

### Bibliografia essenziale

1. Ciesielski C, Marianos D, Ou CY, Dumbaugh R, Witte J, Berkelman R, Gooch B, Myers G, Luo CC, Schochetman G, et al. Transmission of human immunodeficiency virus in a dental practice. *Ann Intern Med.* 1992 May 15;116(10):798-805.
2. Lot F, Séguier JC, Fégueux S, Astagneau P, Simon P, Aggoune M, van Amerongen P, Ruch M, Cheron M, Brückner G, Desenclos JC, Drucker J. Probable transmission of HIV from an orthopedic surgeon to a patient in France. *Ann Intern Med.* 1999 Jan 5;130(1):1-6.
3. Bosch X. Second case of doctor-to-patient HIV transmission. *The Lancet Infectious Diseases.* 2003;3(5):261.



4. Astagneau P, Lot F, Bouvet E, Lebasacle K, Baffoy N, Aggoune M, Brücker G. Lookback investigation of patients potentially exposed to HIV type 1 after a nurse-to-patient transmission. *Am J Infect Control*. 2002 Jun;30(4):242-5.
5. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France Rapport du groupe de travail "Transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) aux patients par le personnel de santé" présenté lors des séances des 27 mai et 17 juin 2005. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide\\_streptococcus\\_2bis\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_streptococcus_2bis_.pdf)
6. SHEA Guideline for Management of Healthcare Workers Who Are Infected with Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and/or Human Immunodeficiency Virus – 2010. [https://www.shea-online.org/images/guidelines/BBPathogen\\_GL.pdf](https://www.shea-online.org/images/guidelines/BBPathogen_GL.pdf)
7. Public Health England. UK Advisory Panel for Healthcare Workers Infected with Bloodborne Viruses. Integrated guidance on health clearance of healthcare workers and the management of healthcare workers living with bloodborne viruses (hepatitis B, hepatitis C and HIV) July 2019. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/819197/Integrated\\_guidance\\_for\\_management\\_of\\_BBV\\_in\\_HCW.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/819197/Integrated_guidance_for_management_of_BBV_in_HCW.pdf)
8. Australian national guidelines for the management of healthcare workers living with blood borne viruses and healthcare workers who perform exposure prone procedures at risk of exposure to blood borne viruses – June 2019. <https://www.safetyandquality.gov.au/publications-and-resources/resource-library/australian-national-guidelines-management-healthcare-workers-living-blood-borne-viruses-and-healthcare-workers-who-perform-exposure-prone-procedures-risk-exposure-blood-borne-viruses>
9. Canadian Guideline on the Prevention of Transmission of Bloodborne Viruses from Infected Healthcare Workers in Healthcare Settings. June 2019. [https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/infectious-diseases/nosocomial-occupational-infections/prevention-transmission-bloodborne-viruses-healthcare-workers/guideline\\_accessible\\_aug-2-2019.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/infectious-diseases/nosocomial-occupational-infections/prevention-transmission-bloodborne-viruses-healthcare-workers/guideline_accessible_aug-2-2019.pdf)



## Dichiarazioni sui conflitti di interessi

<b>AUTORE</b>	<b>AZIENDE FARMACEUTICHE/ DIAGNOSTICHE</b>	<b>RELAZIONE</b>
Adorni Fulvio	Nessuna	Nessuna
Andreoni Massimo	ViiV Healthcare, Abbvie, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Janssen Tibotec, Angelini	Rapporti anche di finanziamento
Angarano Gioacchino	Nessuna	Nessuna
Antinori Andrea	Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag	Finanziamenti di Ricerca; Onorari per ECM/Consultancy; Board
Antonelli Guido	Elitech, Siemens Healthneers, ViiV Healthcare, Cepheid, Hologic, Menarini, Zambon	Rapporti anche di finanziamento
Bernardi Stefania	Nessuna	Nessuna
Bonfanti Paolo	Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag	Rapporti anche di finanziamento
Bonora Stefano	Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag, Gilead Sciences, Abbvie	Onorari per ECM; Board
Breveglieri Michele	ViiV Healthcare	Compensi mai diretti al dichiarante ma all'associazione di appartenenza
Buscemi Loredana	Nessuna	Nessuna
Capobianchi Maria Rosaria	Hologic Italia S.r.l.	Finanziamenti di Ricerca
Caporale Cinzia	Gilead Sciences	Componente giuria Fellowship Programme/Community Award Program/Digital Health
Caraglia Anna	Nessuna	Nessuna.
Castagna Antonella	ViiV Healthcare, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Gilead Sciences, Theratechnologies	Rapporti anche di finanziamento



Castelli Francesco	ViiV Healthcare, Gilead Sciences Incorporated, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, Theravance Biopharma Antibiotics, Alfa Sigma, Medimmune S.r.l., Pfizer, Eiger Biopharmaceutical	Finanziamenti di Ricerca
Cattelan Anna Maria	Nessuna	Nessuna
Cingolani Antonella	Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag, Abbvie	Rapporti anche di finanziamento
Colucci Anna	Nessuna	Nessuna
Corbelli Giulio Maria	Gilead Sciences, ViiV Healthcare	Onorari per attività di advisor
d'Arminio Monforte Antonella	Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, Angelini	Rapporti anche di finanziamento
Di Biagio Antonio	Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag, Merck Sharp and Dohme, Abbvie	Finanziamenti di Ricerca; Board; Onorari per ECM
Di Perri Giovanni	Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, ViiV Healthcare, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Angelini, Correio, Zambon	Rapporti anche di finanziamento
Errico Mariangela	Mylan, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, ViiV Healthcare	Rapporti anche di finanziamento
Farinella Massimo	Gilead Sciences	Gilead Fellowship Programme Community Award
Galli Massimo	Abbvie, ViiV Healthcare, Merck Sharp and Dohme, Janssen-Cilag, Gilead Sciences	Rapporti anche di finanziamento
Giacomet Vania	ViiV Healthcare, Gilead Sciences	Rapporti anche di finanziamento
Girardi Enrico	Mylan, ViiV Healthcare, Gilead Sciences	Rapporti anche di finanziamento
Gori Andrea	Abbvie, Astellas, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp and Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, ViiV Healthcare, Angelini, Menarini	Finanziamenti di Ricerca; Onorari per ECM/Consultancy; Board
Ippolito Giuseppe	Nessuna	Nessuna
Lazzarin Adriano	Janssen-Cilag, ViiV Healthcare, Gilead Sciences, Abbvie	Onorari per ECM/Consultancy; Board



Lo Caputo Sergio	Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Board; Onorari per ECM
Madeddu Giordano	Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp and Dohme, ViiV Healthcare	Rapporti anche di finanziamento
Maggiolo Franco	Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, ViiV Healthcare, Gilead Sciences, Abbvie	Onorari per ECM/Consultancy; Board; Finanziamenti di Ricerca
Manfredini Michele	GlaxoSmithKline, Orchard Therapeutics	Da Marzo 2012 ad Aprile 2019: impiegato come responsabile di produzione presso MolMed S.p.A. Da Aprile 2019 impiegato come project manager presso MolMed S.p.A. Nel ruolo attuale interagisco su base regolare con rappresentanti di GlaxoSmithKline e Orchard Therapeutics
Marchetti Giulia Carla	Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag	Board; Onorari per ECM
Marchini Bruno	Gilead Sciences	Gilead Fellowship Programme Community Award
Mastroianni Claudio Maria	Abbvie, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, Viiv Healthcare, Janssen-Cilag, Angelini, Nordic-Pharma, Pfizer	Rapporti anche di finanziamento
Mattioli Sandro	Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Merck Sharp & Dohme	Compensi mai diretti al dichiarante ma all'associazione di appartenenza
Oldrini Massimo	ViiV Healthcare, Gilead Sciences	Rapporti anche di finanziamento; compensi mai diretti al dichiarante ma all'associazione di appartenenza
Perno Carlo Federico	Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, Diasorin, Theratechnologies, Elitech, Cepheid, Zambon	Board; Onorari per ECM; Finanziamenti di Ricerca
Puro Vincenzo	Becton Dickinson Italia	Partecipazione ad un panel di esperti per l'elaborazione di un documento di consenso sulla emocoltura



Rancilio Laura	Nessuna	Nessuna
Ravizza Marina Graziella Anna	Nessuna	Nessuna
Re Maria Carla	ADA srl.	Rapporti anche di finanziamento
Rezza Gianni	Nessuna	Nessuna relativa ai farmaci antiretrovirali
Rizzardini Giuliano	Abbvie, Angelini, Gilead Sciences, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare, GlaxoSmithKline	Rapporti anche di finanziamento
Rusconi Stefano	ViiV Healthcare, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Mylan	Rapporti anche di finanziamento
Sarmati Loredana	Merck Sharp & Dohme, Gilead Sciences, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Abbvie, Angelini	Onorari per lectures e expertise; Finanziamenti di Ricerca
Scirè Carlo Alberto	Nessuna	Nessuna
Sotgiu Giovanni	Nessuna	Nessuna
Stagnitta Maria	Nessuna	Nessuna
Suligo Barbara	Nessuna	Nessuna
Tavio Marcello	Abbvie, Angelini, Gilead, Merck Sharp & Dohme, ViiV Healthcare	Rapporti anche di finanziamento
Von Schlosser Filippo	Nadir onlus ha avuto rapporti con Abbvie, ViiV Healthcare, Theratechnologies, Gilead Sciences, Mylan, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Farindustria	Compensi mai diretti al dichiarante ma all'associazione di appartenenza
Zazzi Maurizio	Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Janssen-Cilag	Finanziamenti di Ricerca; Onorari per Consultancy
Zuccotti GV	Nessuna	Nessuna