

Profilassi Pre-Esposizione (PrEP): uno dei caposaldi nella prevenzione dell'infezione da HIV.

Pre-exposure prophylaxis (PrEP): a cornerstone in HIV infection prevention.

Layla Pagnucco

UOC Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche e Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

Corresponding author:

Layla Pagnucco MD
UOC Malattie Infettive
Dipartimento di Scienze Mediche e Malattie Infettive
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Università degli Studi di Pavia

l.pagnucco@smatteo.pv.it

Keywords:

HIV-1 Infection, Pre-exposure Prophylaxis, Prevention, PrEP, HIV Transmission

Conflicts of interest:

none.

JHA 2024; 9(2): 33-37

DOI: 10.19198/JHA31575

Riassunto

L'HIV rimane un importante problema di salute pubblica globale. Nel 2021 sono state segnalate 16.624 nuove diagnosi di HIV in 29 paesi dell'UE; sesso tra uomini rappresenta la modalità predominante di trasmissione seguito dal contagio eterosessuale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità si è posta come obiettivo il raggiungimento della fine dell'epidemia da infezione da HIV entro il 2030; per ottenere questo risultato ha ipotizzato una strategia che combini l'implementazione delle misure di prevenzione, tra cui l'uso del preservativo e la profilassi pre-esposizione (PrEP) con la profilassi post-esposizione (PEP), lo screening e la terapia antiretrovirale. La PrEP consiste nella somministrazione di una terapia antiretrovirale (ART) a persone che non hanno l'HIV, ma sono ad alto rischio, per prevenirne il contagio; il suo utilizzo è supportato da numerosi studi clinici e da dati di real life. Prima dell'inizio dell'assunzione della PrEP, il paziente deve eseguire un test HIV per escludere la presenza dell'infezione e lo screening per le malattie sessualmente trasmissibili; in caso di negatività della sierologia per HAV e HBV il paziente deve essere invitato ad eseguire la vaccinazione. I pazienti devono eseguire controlli regolari per monitorare l'aderenza al trattamento e la comparsa di eventuali effetti collaterali, ed eseguire uno screening periodico delle malattie sessualmente trasmissibili.

Abstract

HIV remains a major global public health problem. In 2021, 16,624 new HIV diagnoses were reported in 29 EU countries; sex between men is the main mode of transmission, followed by heterosexual contagion. The World Health Organization has set the goal of ending the HIV infection epidemic by 2030.

To achieve this result, a strategy was hypothesized that combines the implementation of prevention measures, including the use of condoms and pre-exposure prophylaxis (PrEP) with post-exposure prophylaxis (PEP), screening, and antiretroviral therapy.

PrEP is the administration of antiretroviral medication to people without HIV, who may be exposed to HIV. PrEP use is supported by numerous clinical studies and real-life data. Before starting PrEP, the patient must perform an HIV test to exclude the presence of HIV infection and screening for sexually transmitted diseases; in case of negative serology for HAV and HBV the patient must be invited to undergo vaccination.

Patients must undergo regular checks to monitor treatment adherence and the occurrence of any side effects, and perform periodic screening for sexually transmitted diseases.

Introduzione

L'HIV rimane un importante problema di salute pubblica globale, avendo infettato circa 85.6 milioni di persone e causato la morte di 40,4 milioni di persone per malattie correlate all'AIDS (1).

Nel 2022, circa 39 milioni di persone in tutto il mondo vivevano con l'HIV. Nel 2021 sono state segnalate 16.624 nuove diagnosi di HIV in 29 paesi

dell'UE. Il tasso di nuove diagnosi di HIV è stato più elevato tra gli uomini (5,8 per 100.000 abitanti) rispetto alle donne (1,6 per 100.000 abitanti) (2).

Il sesso tra uomini è infatti la modalità predominante di trasmissione dell'HIV come segnalato nell'UE/SEE, rappresentando il 40% (6.648) di tutte le nuove diagnosi di HIV nel 2021, mentre il contagio eterosessuale è stata la seconda modali-

tà di trasmissione rappresentando il 29% (4.848) delle nuove diagnosi di HIV. Sempre nello stesso report, la trasmissione dovuta all'uso di droghe per via parenterale rappresentava invece circa il 4% delle diagnosi di HIV (3).

In Italia nel 2021, sono state segnalate 1.770 nuove diagnosi di infezione da HIV pari a un'incidenza di 3,0 nuove diagnosi ogni 100.000 residenti. L'incidenza più alta è stata osservata tra le persone di 30-39 e 25-29 anni; la maggior parte delle nuove diagnosi era attribuibile a rapporti sessuali; in particolare, i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) costituiscono il 39,5%, gli eterosessuali maschi il 27,2% e le eterosessuali femmine il 16,8% (4).

Testo

L'Organizzazione Mondiale della Sanità si è posta come obiettivo il raggiungimento della fine dell'epidemia da infezione da HIV entro il 2030; per ottenere questo risultato ha ipotizzato a una strategia che combini l'implementazione delle misure di prevenzione, tra cui l'uso del preservativo e la profilassi pre-esposizione (PrEP) con la profilassi post-esposizione (PEP), lo screening e la terapia antiretrovirale (**Figura 1**).

La PrEP, che consiste nella somministrazione di una terapia antiretrovirale (ART) a persone che non hanno l'HIV ma sono ad alto rischio, per prevenirne il contagio, è una delle strategie aggiuntive applicate per raggiungere l'obiettivo primario di eradicare la pandemia di HIV.

A partire dall'approvazione negli Stati Uniti da parte della Food and Drug Administration nel 2012, l'utilizzo della PrEP si è ampiamente diffuso in diversi paesi (5). L'utilizzo della profilassi pre-esposizione è supportato da numerosi studi clinici che ne sottolineano l'appropriatezza. Ad esempio, lo studio iPREX, nel quale soggetti MSM e donne transgender erano stati randomizzati a ricevere tenofovir difumarato/emtricitabina (FTC/TDF) o placebo, ha mostrato una riduzione del 44% delle nuove infezioni da HIV nel gruppo FTC/TDF rispetto al gruppo placebo (6).

Nello studio TDF2, FTC/TDF ha dimostrato un'efficacia del 62,2% nel prevenire la trasmissione dell'HIV (7).

Lo studio Partners, condotto in coppie eterosessuali sierodiscordanti ha dimostrato che sia i regimi TDF che quelli FTC/TDF forniscono una protezione significativa contro la trasmissione dell'HIV, con tassi di efficacia del 67% e 75% (8).

Nello studio PROUD, 544 persone MSM sono state randomizzate a ricevere TDF/FTC come PrEP immediatamente o dopo un periodo differito di 1 anno; l'utilizzo di PrEP immediata si associava a una riduzione relativa dell'86% del rischio di trasmissione (9).

Lo studio ANRS-IPERGAY, in cui 400 persone MSM erano randomizzate a PrEP "on-demand" con TDF/FTC o placebo ha documentato tassi di protezione elevati (86%) (10).

Lo studio DISCOVER ha dimostrato la non inferiorità di tenofovir alafenamide/emtricitabina (TAF/FTC) rispetto a TDF/FTC; TAF potrebbe essere quindi preso in considerazione come alternativa nei pazienti con insufficienza renale o ridotta densità minerale ossea (11).

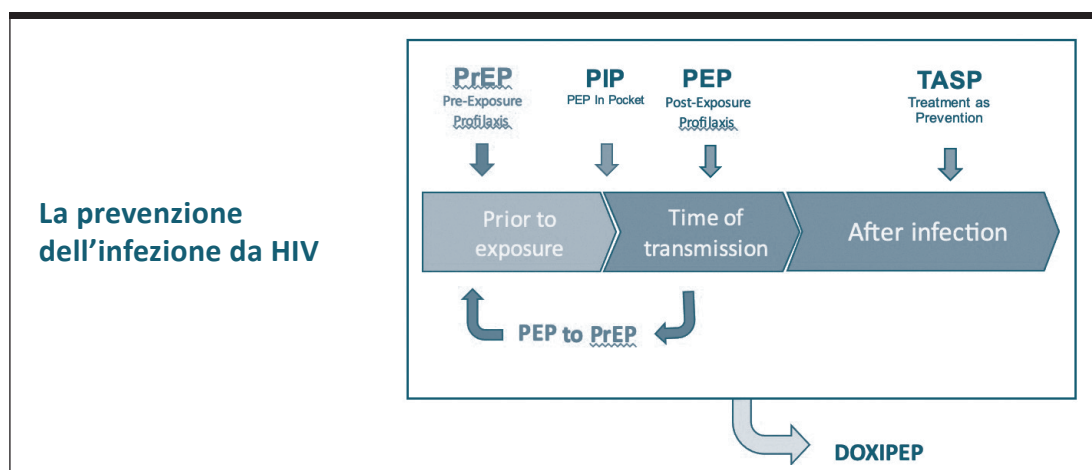


Figura 1. La prevenzione dell'infezione da HIV:

PrEP: profilassi-pre-esposizione. **PIP:** PEP-in-pocket (disponibilità di PEP al domicilio per rispettare le 48 ore dal contatto a rischio).

PEP: profilassi-post-esposizione. **TASP:** treatment-as-prevention. **DOXIPEP:** prevenzione con doxiaciclina di MST.

Altri studi condotti su donne cisgender eterosessuali, lo studio CAPRISA 004 e lo studio FACTS-001 con TDF, e lo studio ASPIRE con l'anello vaginale con dapivirina, hanno dimostrato una protezione efficace ma solo nei soggetti con aderenza ottimale (12-14).

In contrasto con questi dati, due studi condotti su donne africane non hanno dato risultati soddisfacenti in termine di protezione. Nello studio FEM-PrEP nel quale 2120 donne sono state randomizzate a ricevere FTC/TFV o placebo, non si è osservata una riduzione del rischio statisticamente significativa (15). Nello studio VOICE (16), TDF/FTC orale, TDF orale, TDF gel vaginale e placebo sono stati confrontati in 5.029 donne; lo studio è stato interrotto, in quanto sia con TDF che con TDF/FTC per via orale i tassi di infezione sono stati più elevati che con il placebo. In entrambi gli studi il livello di aderenza è stato molto basso (15,16).

Un altro studio nel quale è stato utilizzato il maraviroc non si è dimostrato efficace (17).

Una delle ultime innovazioni nell'ambito della profilassi pre-esposizione include l'introduzione della formulazione "long-acting" di cabotegravir, un inibitore delle integrasi. Gli studi HPTN 083 e HPTN 084 hanno dimostrato un minor rischio di infezione rispetto a FTC/TDF rispettivamente in soggetti MSM e donne transgender che hanno rapporti con uomini (18) e in donne cisgender (19). La formulazione long-acting di cabotegravir è stata approvata negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration nel dicembre 2021 come prima formulazione PrEP iniettabile.

Un farmaco in corso di studio come potenziale prodotto PrEP iniettabile è lenacapavir; a differenza di cabotegravir che richiede un'iniezione intramuscolare, lenacapavir è stato formulato come iniezione sottocutanea, caratteristica che lo renderebbe potenzialmente idoneo all'autoiniezione. Lenacapavir è oggetto di studio da parte degli studi PURPOSE 1 e PURPOSE 2, che si concluderanno a luglio 2027. Lo studio PURPOSE 1 (20) è progettato per testare l'efficacia di lenacapavir iniettabile, somministrato tramite iniezione ogni sei mesi associato a TAF/FTC, somministrato come pillola giornaliera, nel prevenire l'acquisizione dell'HIV in ragazze adolescenti e giovani donne ad alto rischio mentre lo studio PURPOSE 2 (21) sta testando l'efficacia di lenacapavir iniettabile, somministrato tramite iniezione semestrale in MSM, uomini transgender, donne transgender e persone di genere non binario.

Benché alcuni studi evidenzino come l'uso di farmaci antiretrovirali contenenti tenofovir disoproxil possa provocare, anche nei soggetti che assumono la profi-

lassi pre-esposizione, un peggioramento della funzionalità renale (principalmente in soggetti con più di 50 anni e con valori di filtrazione glomerulare già ridotti antecedente e comunque reversibile con la sospensione del farmaco) così come un peggioramento della densità minerale ossea (nei primi mesi di trattamento e comunque anche in questo caso reversibile), la sicurezza della PrEP è supportata da numerosi studi clinici di "real-life" (22).

I principali effetti collaterali segnalati durante l'assunzione della profilassi pre-esposizione sono astenia, cefalea, vertigini, generalmente di grado lieve o moderato. Altri effetti collaterali frequenti sono di tipo gastroenterico come nausea, vomito, diarrea che, nella maggior parte dei casi, tendono a risolversi dopo poche settimane di trattamento.

L'utilizzo di terapie antiretrovirali subottimali è notoriamente associato ad un alto tasso di sviluppo di mutazioni di resistenza; il loro potenziale sviluppo è considerato un rischio del fallimento della PrEP, tuttavia, gli studi condotti finora non hanno dimostrato un aumento dello sviluppo di resistenze con l'uso della PrEP. Una review che ha preso in considerazione oltre 10.000 persone che assumevano la PrEP (23) ha mostrato che delle 305 persone che si sono infettate, solo lo 0.18% aveva sviluppato delle resistenze, e la metà di questi soggetti era stata inclusa negli studi durante l'infezione primaria; esclusi questi soggetti, il tasso di sviluppo della resistenza è stato solo dello 0,09%; risulta quindi fondamentale, prima di iniziare l'assunzione della PrEP escludere la presenza di un'infezione acuta in atto. Sono stati descritti dei casi rari di infezione con virus multiresistenti nei confronti dei quali la PrEP non è risultata efficace (23).

La sindrome di Levi (Long-acting early viral inhibition) è un fenomeno descritto recentemente in soggetti che si sono infettati durante l'assunzione di PrEP long-acting con cabotegravir. Tale fenomeno è caratterizzato nel ritardo nella diagnosi dell'infezione da HIV attraverso metodi sierologici di routine e nella comparsa di resistenza agli inibitori delle integrasi (INSTI). Probabilmente, anche in questo caso, i soggetti avevano un'infezione acuta da HIV, non diagnosticata, al momento dell'avvio della PrEP (24).

Un'altra potenziale controversia nel contesto dell'implementazione della PrEP è il fatto che possa comportare un aumento dei comportamenti a sessuali a rischio e, di conseguenza, un aumento dell'incidenza delle malattie sessualmente trasmissibili (MST) (25,26); fondamentali risultano pertanto il counseling e lo scre-

ening periodico dei soggetti che utilizzano la PrEP nei confronti delle MST.

Le principali linee guida raccomandano la PrEP come strumento di prevenzione aggiuntivo della trasmissione di HIV in soggetti a rischio (27-30).

Sebbene la PrEP fosse già prescrivibile in Italia dal 2017 (30) la sua diffusione era limitata dal fatto di non essere rimborsata dal sistema sanitario nazionale. Con Delibera CdA n.15 del 26 aprile 2023, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha ammesso l'indicazione alla rimborsabilità dell'associazione Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil per la Profilassi pre-esposizione al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 in adulti e adolescenti ad alto rischio di acquisizione HIV per via sessuale (**Tabella 1**).

Prima dell'inizio dell'assunzione della PrEP, il paziente deve eseguire un test HIV per escludere la presenza dell'infezione e una visita con raccolta di anamnesi accurata per identificare sintomi di infezione acuta. Il paziente deve eseguire una sierologia per HAV e HBV e, in caso di negatività, invitato ad eseguire la vaccinazione e uno screening completo per le altre malattie sessualmente trasmissibili e una determinazione della creatinina sierica con calcolo della clearance della creatinina. Una volta prescritta dallo specialista infettivologo, la PrEP può essere assunta secondo due diversi schemi posologici, la **schedula Continua** che prevede l'assunzione quotidiana di una compressa di TDF/FTC; in tal caso il farmaco va iniziato almeno sette giorni prima dell'esposizione sessuale a rischio, e va continuato per almeno quattro settimane dopo l'ultima esposizione sessuale a rischio; oppure secondo la **schedula "On demand"** che prevede l'assunzione di due compresse a stomaco pieno da due a ventiquattro ore prima dei rapporti sessuali, seguite da una terza ventiquattro ore dopo la prima assunzione e una quarta dose ventiquattro ore dopo.

Una volta iniziata l'assunzione del farmaco, i pazienti devono essere monitorati periodicamente per valutare l'aderenza al trattamento, la comparsa di eventuali effetti collaterali e per effettuare uno screening per le malattie sessualmente trasmissibili.

Conclusioni

La PrEP si è rivelata uno strumento altamente efficace per prevenire la trasmissione dell'HIV e la sua implementazione risulta fondamentale all'interno dei programmi di prevenzione.

Nonostante gli evidenti benefici, l'adozione della PrEP si accompagna ad alcune criticità gestionali; i centri si trovano a farsi carico della gestione di un numero sempre maggiore di soggetti interessati.

Per ottimizzare l'implementazione della PrEP è necessario promuovere la corretta informazione e l'educazione, che risultano fondamentali nel percorso verso una maggiore accessibilità dei trattamenti e una sensibilizzazione della popolazione.

È necessario identificare le barriere che potrebbero ostacolare l'implementazione e la continuità della PrEP. Gli studi hanno evidenziato l'importanza di ridurre lo stigma e migliorare la riservatezza per aumentare l'adozione della PrEP tra le popolazioni chiave.

Inoltre, le nuove formulazioni, come la PrEP iniettabile a lunga durata d'azione, potrebbero essere particolarmente utili per le persone che hanno difficoltà a rispettare la PrEP orale quotidiana.

Nel complesso, la ricerca e gli sforzi in corso per affrontare le barriere all'accesso e migliorare l'aderenza alla PrEP sono fondamentali per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione dell'HIV nei prossimi anni. La PrEP è una risorsa importante nella lotta contro l'HIV ed è essenziale continuare a lavorare per renderla più accessibile ed efficace per tutti coloro che potrebbero trarne beneficio. ■

Criteri di eleggibilità AIFA alla prescrizione della PrEP

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, metamphetamine, GHB, MDMA, mefedrone, ketamina) durante i rapporti sessuali (chemsex).

Tabella 1. Criteri di eleggibilità AIFA alla prescrizione della PrEP.

BIBLIOGRAFIA

1. Global HIV & AIDS Statistics-Fact Sheet. (s/f). Unaid.org. Available online: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
2. World Health Organization. HIV and AIDS. Available online: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
3. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); WHO Regional Office for Europe. *HIV/AIDS Surveillance in Europe 2022–2021 Data*; WHO Regional Office for Europe: København, Denmark, 2022.
4. *Notiziario Istisan volume 35, n. 11- novembre 2022*, redatto dal Centro Operativo Aids (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).
5. Centers for Disease Control Prevention. *Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States–2014 A Clinical Practice Guideline*; U.S. Public Health Service: Washington, DC, USA, 2014.
6. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. *Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men*. *N Engl J Med* 2010; 363: 2587-99.
7. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. *Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana*. *N Engl J Med*. 2012; 367: 423-34.
8. Baeten JM, Donnel 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.
9. 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: 53-60.
10. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. ANRS IPERGAY Study Group. *On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection*. *N Engl J Med* 2015; 373: 2237-46.
11. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. *Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): Primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet* 2020; 396: 239–254.
12. Gengiah TN, Karim QA, Harkoo I, et al. *CAPRISA 018: A phase I/II clinical trial study protocol to assess the safety, acceptability, tolerability and pharmacokinetics of a sustained release tenofovir alafenamide subdermal implant for HIV prevention in women*. *BMJ Open* 2022;12: e052880.
13. Rees H, Delany-Moretlwe S, Lombard C, et al. *FACTS 001 phase III trial of pericoital tenofovir 1% gel for HIV prevention in women*. In *Proceedings of the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015*. Abstract 26LB.
14. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, et al. *Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women*. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2121–32.
15. 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.
16. 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.
17. Gulick R, Wilkin TJ, Chen Y, et al. *HPTN 069/ACTG 5305: Phase II Study of Maraviroc-Based Regimens for HIVPrEP in MSM*. In: *Proceedings of the Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA, USA, 22–25 February 2016*. Abstract 103.
18. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. *Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women*. *N Engl J Med* 2021; 385: 595–608.
19. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. *Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: Results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial*. *Lancet* 2022; 399: 1779–89.
20. ClinicalTrials.gov. *Study to Assess Safety and Efficacy of Lenacapavir and Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide for Preexposure Prophylaxis in Adolescent Girls and Young Women at Risk of HIV Infection (PURPOSE 1)*. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994509>.
21. ClinicalTrials.gov. *Study to Assess the Effectiveness and Safety of Lenacapavir for Human Immunodeficiency Virus (HIV) Pre-Exposure Prophylaxis (PURPOSE 2)*. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925752> (accessed on 2 May 2023).
22. Conde MS, Vivancos MJ, Guillén SM. *Pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV: Efficacy, safety and uncertainties*. *Farm Hosp* 2017; 41: 630–7.
23. Spinner C, Boesecke C, Zink A, et al. *HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): A review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans*. *Infection* 2015; 44: 151–8.
24. Eshleman SH. *The LEVI syndrome: Characteristics of early HIV infection with cabotegravir for PrEP*. In: *Proceedings of the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 19–22 February 2023*. Abstract 160.
25. Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. *Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men*. *AIDS* 2016; 30: 2251-2.
26. Harawa NT, Holloway IW, Leibowitz A, et al. *Serious concerns regarding a meta-analysis of preexposure prophylaxis use and STI acquisition*. *AIDS*. 2017 31:739–40.
27. World Health Organization. *Differentiated and simplified pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: update to WHO implementation guidance*. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053694>
28. Center for Disease Control. US Public Health Service. *Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States. - 2021 update*. Available online: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>
29. European AIDS Clinical Society. *Guidelines version 12.0, October 2023*. Available online: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> 30. Ministero della Salute. *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 – anno 2017*. Available online: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2696