



Ministero della Salute

COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS

“Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV”

Documento Complementare su Specifiche Materie

Febbraio 2008

**ESTRATTO DA: MINISTERO DELLA SALUTE – COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS:
“AGGIORNAMENTO DELLE CONOSCENZE SULLA TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HIV – DOCUMENTO
COMPLEMENTARE SU SPECIFICHE MATERIE” FEBBRAIO 2008**

Documento promosso dal sottogruppo “Assistenza ed integrazione socio-sanitaria” della Commissione Nazionale AIDS, coordinato dal Prof. Giampiero Carosi e dal Dr. Simone Marcotullio (editors).

L'intero documento è disponibile sul sito del Ministero della Salute

http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_publicazioni_800_allegato.pdf

INFEZIONE DA HIV E PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Esperti incaricati della redazione del capitolo: **Gabriella De Carli, Vincenzo Puro** (Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma: Dipartimento di Epidemiologia – Centro di riferimento AIDS).

Coordinati dal Responsabile di CNA: **Giuseppe Ippolito**

INTRODUZIONE

La decisione di impiegare una terapia antiretrovirale (ARV) post-esposizione per ridurre il rischio di infezione da HIV è basata sulla plausibilità biologica relativa agli agenti ARV dimostrata in modelli animali. Gli esperimenti su tali modelli hanno mostrato che, dopo l'esposizione iniziale, il virus si replica nelle cellule dendritiche della cute e della mucosa. Queste migrano ai linfonodi attraverso i vasi linfatici durante le prime 48 ore, sviluppando un'infezione sistemica. Questo ritardo nella diffusione sistemica lascia una "finestra di opportunità" per la profilassi post-esposizione (PPE), utilizzando farmaci ARV che blocchino la replicazione dell'inoculo iniziale di virus, in tal modo prevenendo lo stabilirsi di un'infezione cronica da HIV (1, 2).

L'utilizzo dei farmaci ARV a scopo di profilassi è una procedura consolidata nella prevenzione del rischio di trasmissione occupazionale da HIV in ambiente sanitario, o comunque lavorativo. Ancora dibattuto, ma ormai largamente diffuso, è il ricorso alla PPE anche in caso di esposizione a rischio non occupazionale, definita come tutte quelle situazioni accidentali e sporadiche in cui c'è un contatto con il sangue o altri liquidi biologici potenzialmente a rischio di trasmettere l'infezione da HIV, quali le esposizioni sessuali non protette e lo scambio di ago e/o siringa.

Sebbene la prevenzione primaria attraverso una riduzione dei comportamenti a rischio costituisca la prima linea di difesa contro l'infezione da HIV, la PPE è considerata un'importante opportunità quando gli sforzi preventivi abbiano fallito o non fossero attuabili, come durante una violenza sessuale (3).

Negli ultimi anni, inoltre, il dibattito scientifico si è anche sviluppato sulla opportunità di considerare la profilassi pre-esposizione (PrEP) una misura di prevenzione efficace nel ridurre la diffusione dell'infezione da HIV almeno in alcuni gruppi di popolazione maggiormente esposti.

RAZIONALE SCIENTIFICO

Le evidenze disponibili a supporto della possibile efficacia della PPE sono essenzialmente indirette, derivando da studi su animali e dall'estensione di quanto osservato nell'ambito della prevenzione dell'infezione pre-perinatale da HIV. In particolare, gli esperimenti su animali hanno fornito importanti informazioni sull'efficacia della PPE, che tuttora sono alla base di alcune delle raccomandazioni per la gestione, soprattutto per quanto riguarda inizio e durata del trattamento (4-15).

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

trattamento) (16). Le raccomandazioni emanate dalle Autorità Sanitarie di diversi paesi si basano pertanto essenzialmente su opinioni di esperti.

Per quanto riguarda invece la PPE occupazionale lo studio caso-controllo pubblicato nel 1997 rimane l'unico ad aver dimostrato che l'utilizzo di AZT a scopo profilattico in seguito ad esposizione occupazionale è in grado di ridurre il rischio di trasmissione di HIV dell'80% (17). Ad ulteriore supporto della PPE occupazionale va osservato che fra il 1996, anno in cui sono stati introdotti in uso gli inibitori della proteasi (IP) sia nella terapia dei pazienti con infezione da HIV che nella PPE di combinazione, ed il 2006 sono stati riportati in letteratura 7 casi documentati di infezione da HIV in operatori sanitari contro i circa 100 casi riportati tra il 1984 ed il 1995 (18). Il decremento nei casi segnalati può essere ascrivibile a tre fattori: il miglioramento delle condizioni di salute dei soggetti infetti che accedono al trattamento, che comporta una minore necessità e frequenza di procedure diagnostiche e terapeutiche invasive e, conseguentemente, una minore probabilità da parte degli operatori sanitari di andare incontro ad esposizioni a rischio; la minore contagiosità dei pazienti in trattamento ed un più frequente ricorso alla PPE con combinazioni di farmaci di maggiore efficacia (19). Si deve però tener conto anche di una minore tendenza a segnalare simili eventi in quanto già ampiamente descritti in letteratura. Per quanto invece attiene alla PPE non occupazionale, recenti studi osservazionali in gruppi di popolazione con comportamenti sessuali a rischio hanno dimostrato una minore incidenza di infezioni nei soggetti che hanno fatto ricorso alla PPE (20, 21). Per contro, come già anche per la PPE occupazionale, sono stati osservati casi di fallimento dopo esposizione sessuale (22), anche nel Registro Italiano di Profilassi Post-esposizione con Antiretrovirali (23). Fattori quali l'intervallo fra esposizione ed inizio della PPE, concomitante esposizione ad altri patogeni, traumatismi locali, risposta immunitaria locale e concentrazione di virus nella fonte potrebbero comunque rendere l'efficacia della PPE non occupazionale diversa rispetto a quella occupazionale; alcuni casi sono stati però attribuiti a ripetute esposizioni a rischio successive o precedenti la PPE, più che ad un vero fallimento.

In aggiunta alla limitata disponibilità di evidenze sull'efficacia della PPE, c'è anche la necessità di considerare i potenziali rischi di tale terapia, inclusa la tossicità farmacologica, il possibile sviluppo di resistenze antiretrovirali, il costo (24), per quella non occupazionale, un possibile aumento dei comportamenti a rischio se la profilassi post-esposizione con ARV venisse percepita come una misura per prevenire l'infezione da HIV (25).

Per quanto riguarda la tossicità farmacologica della PPE non occupazionale, similmente a quanto si è verificato nei casi occupazionali, sono stati rilevati alcuni eventi avversi gravi (che hanno richiesto l'ospedalizzazione) in seguito all'uso di regimi a tre farmaci comprendenti un IP o un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) (26-28).

Per quanto riguarda i costi della PPE come intervento di prevenzione, gli studi di farmaco economia hanno dimostrato una maggiore variabilità della costo-efficacia della PPE, rispetto ad altri interventi preventivi, relativamente al contesto in cui viene impiegata (29-31). *In una recente revisione sistematica che confronta la costo-utilità di interventi preventivi nel campo dell'infezione da HIV con quanto attualmente raccomandato nelle linee-guida del Department of Health and Human Services degli Stati Uniti, la PPE costituisce un'eccezione in quanto viene raccomandata anche per popolazioni nelle quali è improbabile una sua costo-efficacia* (32).

Per quanto riguarda lo sviluppo di resistenze, non è stata finora dimostrata un'associazione statisticamente significativa con l'impiego degli ARV in profilassi (33).

Infine, l'accesso alla PPE non sembra aver incrementato i comportamenti a rischio, ma anzi essere in molti casi associato ad una diminuzione degli stessi, verosimilmente correlata con i contestuali e

ripetuti interventi di counselling associati alla gestione della terapia e del successivo follow up clinico e sierologico (20, 34).

LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI DISPONIBILI

Negli ultimi anni numerose agenzie di sanità pubblica hanno emanato raccomandazioni aggiornate sull'uso della profilassi post-esposizione ad HIV con ARV in ambito occupazionale, e in talune circostanze di altre esposizioni a rischio, quali ad esempio rapporti sessuali non protetti, inclusa la violenza sessuale, e scambio di ago e/o siringa.

In particolare, raccomandazioni per la PPE sia occupazionale che non occupazionale sono state emanate negli ultimi anni sia in Europa che negli Stati Uniti (vedi Tabella 1). Nonostante la vasta

RACCOMANDAZIONI	CONSULTABILI SU:
Euro Surveill Jun 2004	http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-222.asp http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-223.asp
MMWR 2005, Recommendations and Reports RR 9 e RR 02	http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5402a1.htm
WHO, meeting tenutosi a Ginevra nel 2005	http://www.who.int/hiv/topics/arv/OccPEP2005.pdf http://www.who.int/hiv/topics/arv/WHONon-OccPEP.pdf http://www.who.int/hiv/topics/arv/HIV-PEPflyer081606.pdf
New York State Department of Health	http://www.hivguidelines.org/GuideLine.aspx?pageID=78&guideLineID=3 http://www.hivguidelines.org/GuideLine.aspx?guideLineID=2
Rhode Island e California	http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=6184&nbr=3983 http://www.dhs.ca.gov/aids/Resources/pdf/pepguidelinesfinal.pdf + (35) per le PPE non occupazionale.
Regno Unito	http://www.info.doh.gov.uk/doh/embroadcast.nsf/vwDiscussionAll/1D1582812A934F1A80257322002ED694 http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4083638
Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe dell' European AIDS Clinical Society (EACS)	http://www.eacs.eu/guide/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf
PPE non occupazionale in bambini e adolescenti - American Academy of Pediatrics	http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/6/1475 + (36)
Italia – Ultimo documento in materia	http://www.inmi.it/Protocolli e Linee guida.html

esperienza acquisita in ambito occupazionale e il crescente ricorso alla PPE non-occupazionale alcune problematiche risultano tuttavia ancora aperte.

Tabella 1 - Raccomandazioni per la PPE occupazionale e/o non occupazionale

In una fase in cui la “evidence based medicine” è indicata come una garanzia ed una esigenza delle attività sanitarie, non è del tutto fattibile applicarne i principi alla PPE. Non sono infatti disponibili evidenze di efficacia derivanti da studi clinici controllati e sono piuttosto rare le indicazioni che siano sostenute da chiare prove scientifiche applicate all'uomo. Per tale motivo le raccomandazioni e le indicazioni contenute in questo documento, così come quelle disponibili a livello internazionale, non sono accompagnate, come dovrebbero esserlo linee guida formali, dalla indicazione della “Forza della raccomandazione e livelli di evidenza”, in quanto esse sarebbero in massima parte classificate come A III, cioè “raccomandazioni basate solo sul consenso degli esperti”.

COUNSELLING

Durante il counselling della persona che riferisce una possibile esposizione ad HIV, vanno innanzitutto illustrati i rischi connessi alla specifica esposizione, al fine di facilitare una corretta percezione della probabilità di infezione (che varia in rapporto alle diverse modalità di trasmissione) e favorire la decisione di accettare o rifiutare l'offerta della PPE. Un aiuto in questo senso è quello di fornire al paziente dei termini di paragone per meglio comprendere il rischio correlato alla singola esposizione, e poter compiere quindi una scelta ragionata (37).

Valori di probabilità diversi sono associati alle diverse modalità di trasmissione del virus (vedi Tabella 2 e 3). La forte variabilità osservata dipende dalla carica virale, dal liquido biologico coinvolto nell'esposizione (sangue o altri liquidi biologici) e da numerosi altri fattori, legati all'infettività della fonte e alla suscettibilità individuale, sia comuni a tutte le esposizioni a rischio che specifici di ciascuna.

Tabella 2 - Rischio medio di sieroconversione (SC) per singola esposizione (esp) occupazionale

Tipo di esposizione (38)	SC/esp	Tasso %	I.C. 95%*
<i>Percutanea (punture, tagli)</i> *2 punture con ago cavo pieno di sangue, 1 taglio profondo con bisturi con contatto diretto della lesione con sangue	3*/2539	0.12	0.02-0.35
<i>Contaminazione mucosa</i> **congiuntiva, >5 ml sangue	2**/704	0.28	0.03-1.02
<i>Contaminazione di cute lesa</i>	0/675	0	0-0.55
Fattori che aumentano il rischio di SC (17)	Odds ratio	I.C. 95%	P**
Puntura profonda	15.34	6.01-41.05	< 0.001
Sangue visibile sul presidio	6.18	2.15-20.74	0.001
Ago usato in vena o arteria	4.33	1.17-11.89	0.003
Paziente fonte in fase terminale	5.60	1.99-16.06	0.001
Profilassi post-esposizione con AZT	0.19	0.06-0.52	0.003

Tabella 3 - Rischio medio di sieroconversione per singola esposizione non occupazionale

TIPO DI ESPOSIZIONE	RISCHIO STIMATO	RIFERIMENTO
Scambio di siringa/ago con fonte infetta	0.67% (1 su 150)	39
Rapporto anale rettivo con fonte infetta	Da 0.5% (1 su 200) a 3.0% (6 su 200)	40-41
Rapporto vaginale rettivo con fonte infetta	Da 0.1% (1 su 1000) a 0.2% (2 su 1000)	41-42
Rapporto anale insertivo con fonte infetta	0.065% (1 su 1500)	41-42
Rapporto vaginale insertivo con fonte infetta	0.05% (1 su 2000)	41-42
Rapporto orale con eiaculazione con fonte infetta	0-0.04% (1 su 2500)	43-45

Alla luce delle attuali conoscenze derivanti dagli studi sulla trasmissione sessuale e materno fetale, è accertato che il rischio risulta tanto più elevato quanto maggiore è la viremia plasmatica della

fonte, anche se non è stato individuato un limite certo al di sotto del quale la trasmissione non risulta più possibile.

Non è del tutto chiarito quanto il trattamento antiretrovirale dei pazienti con infezione da HIV, raggiungendo livelli di virus non misurabili con le tecniche a disposizione o comunque riducendo la carica virale del soggetto infetto, modifichi la trasmissibilità del virus.

Per quanto riguarda la trasmissione per via ematica, una carica virale bassa o non dosabile verosimilmente riduce il rischio di trasmissione parenterale.

Per quanto riguarda la via sessuale, è stato dimostrato che la carica virale nelle secrezioni genitali non corrisponde necessariamente a quella ematica (46-48), e che la concentrazione raggiunta dai diversi farmaci ARV in tali compartimenti può determinare una diminuzione di tale carica e presumibilmente influenzare la possibilità di trasmissione dell'infezione.

Numerosi studi su questo punto hanno raggiunto la conclusione che la concentrazione degli ARV nelle secrezioni genitali è inversamente correlata al legame alle proteine plasmatiche e all'affinità per l'albumina e l'alfa-1 glicoproteina acida. I dati disponibili mostrano che la maggior parte degli NRTI raggiungono concentrazioni elevate, tranne la stavudina (d4T); gli IP e gli NNRTI raggiungono invece concentrazioni scarse. I dati sono riassunti in Tabella 4, che mostra le concentrazioni di farmaco nelle secrezioni genitali maschili e femminili in rapporto alle concentrazioni plasmatiche. Da questi dati emerge inoltre come 3TC, AZT, TDF ed emtricitabina possano essere considerati migliori candidati per la PPE ed eventualmente anche per la PrEP soprattutto nelle donne (49).

Tabella 4 - Concentrazioni di farmaco nelle secrezioni genitali maschili e femminili in rapporto alle concentrazioni plasmatiche (50)

% RISPETTO ALLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA	MASCHIO	FEMMINA
≥ 400%	3TC (600%), TDF (500%)	FTC (450%)
150%-400%	AZT (200%), ABC (150%)	3TC (400%), AZT, IDV (200%)
100%	IDV	ddl
60%-80%	NVP (70%)	NVP (80%) TDF (75%)
20%-50%	APV (20%)	APV (50%), ABC (40%), LPV, ATV (30%), RTV (20%)
< 10%	LPV, NFV (5%), RTV, SQV, EFV (3%), d4T (2%), ENF (ND)	d4T (4%), EFV (0.6%), SQV (ND)

Legenda: 3TC = lamivudina; ABC = abacavir; APV = amprenavir; ATV = atazanavir; AZT = zidovudina; d4T = stavudina; ddl = didanosina; EFV = efavirenz; ENF = enfuvirtide; FTC = emtricitabina; IDV = indinavir; LPV = lopinavir; ND = non dosabile; NFV = nelfinavir; NVP = nevirapina; RTV = ritonavir; SQV = saquinavir; TDF = tenofovir

Studi condotti in Africa su coppie discordanti per valutare l'effetto sui tassi di sieroconversione del trattamento antiretrovirale vs. nessun trattamento indicano una riduzione della trasmissione nei partner dei pazienti in HAART in confronto ai controlli dell'80-98% (51-53), così come non sono stati osservati casi di trasmissione fra coppie sierodiscordanti in cui il/la partner con infezione da HIV aveva viremia non dosabile durante HAART in occasione di una gravidanza naturale (54). Questa conclusione non viene però confermata in altri studi su popolazioni omosessuali (55, 56).

In conclusione, la terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) potrebbe avere il potenziale beneficio di ridurre la trasmissione (57), ma anche il potenziale rischio di prolungare il periodo di

contagiosità (50). L'aderenza alle misure di prevenzione raccomandate rappresenta, pertanto, una soluzione ancora irrinunciabile per contrastare la diffusione del virus.

GESTIONE

Le raccomandazioni nazionali e i documenti internazionali sostanzialmente concordano sui criteri sui quali basare l'offerta della PPE agli esposti, con alcune differenze sulla forza della raccomandazione, nei casi di esposizione sessuale a minore probabilità di trasmissione del virus (vedi Tabelle 5 e 6).

Le aziende sanitarie pubbliche o private dovranno individuare al loro interno (o in altre strutture poste nelle immediate vicinanze e pertanto raggiungibili entro il tempo raccomandato per l'inizio della profilassi) la struttura ed il personale sanitario responsabile dell'avvio della PPE e stilare un protocollo di collaborazione e di supporto di consulenza con i reparti di malattie infettive che dispongano dei farmaci ARV al fine di assicurare l'eventuale somministrazione della prima dose di PPE secondo quanto previsto dalle raccomandazioni.

L'offerta della PPE non occupazionale potrà vedere coinvolti i centri di counselling e testing, le cliniche per le malattie sessualmente trasmesse, i consultori, i servizi di pronto soccorso. Ove ritenuto necessario potranno essere predisposti pacchetti con i farmaci necessari all'avvio della PPE ("start kit" per i primi 1-3 giorni), per esempio nella impossibilità logistica di raggiungere un centro di riferimento nei tempi dovuti.

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

Sono stati identificate differenze nell'offerta della PPE correlate al sesso della persona esposta e al tipo di ospedale presso il quale riceveva assistenza (58), e politiche di offerta difformi sono state osservate in varie realtà, compresa quella italiana; andrebbe quindi fatto ogni sforzo per evitare che restrizioni non correlate alle caratteristiche dell'esposizione possano limitare l'accesso ad un pronto inizio della PPE laddove indicato.

Tabella 5 - Raccomandazioni nazionali per la profilassi post-esposizione con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV

PPE/ CARATTERISTICHE DELL'INCIDENTE	RACCOMANDATA	CONSIDERATA	SCONSIGLIATA
Paziente fonte	Paziente fonte con infezione da HIV accertata	<ul style="list-style-type: none"> - Paziente fonte con stato sierologico per HIV non noto o che riferisce di essere sieronegativo - Paziente fonte non identificabile o non disponibile 	Paziente fonte negativo (effettuare una valutazione epidemiologica, in base ai fattori di rischio, delle possibilità che sia in fase finestra)
Modalità di esposizione	<ul style="list-style-type: none"> - Ferita o puntura con ago o altro tagliente - Contaminazione congiuntivale 	<ul style="list-style-type: none"> - Contaminazione di cute lesa o altre mucose - Ferita da morso 	Contaminazione di cute integra

Materiale biologico coinvolto	<ul style="list-style-type: none"> - Sangue - Altro materiale biologico visibilmente contenente sangue - Liquido cerebrospinale - Materiale ad elevata concentrazione virale (p. es. colture, sospensioni concentrate di virus) 	<ul style="list-style-type: none"> - Liquido amniotico - sinoviale - pleurico - pericardico - peritoneale - Tessuti - Materiale di laboratorio - Sperma o secrezioni genitali femminili 	<ul style="list-style-type: none"> - Urine - Vomito - Saliva - Feci - Sudore - Lacrime
--------------------------------------	---	---	--

Tabella 6 - Raccomandazioni nazionali per la profilassi post-esposizione con antiretrovirali dopo esposizione non occupazionale ad HIV

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PPE RACCOMANDATA	PPE CONSIDERATA	PPE SCONSIGLIATA
Esposizione sessuale Rapporto non protetto con paziente fonte con infezione da HIV accertata	Rapporto vaginale o anale, recettivo o insertivo Rapporto orogenitale recettivo con eiaculazione	Rapporto orogenitale recettivo senza eiaculazione	Tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti
Esposizione sessuale Rapporto non protetto con paziente fonte con stato sierologico per HIV non noto	Violenza	Rapporto vaginale o anale, recettivo o insertivo Rapporto orogenitale recettivo con eiaculazione con persona proveniente da aree o gruppi di popolazione ad alta prevalenza di infezione	Tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti
Esposizione parenterale	Uso, per l'iniezione di droghe, di ago/siringa già utilizzato allo stesso fine da altra persona con infezione da HIV nota	Uso di ago/siringa di persona con stato per HIV non noto Ferita con ago durante tentativo di rapina In caso di morso e/o contaminazione di cute lesa o di mucose con sangue di persona con infezione da HIV nota	Puntura con ago abbandonato nell'ambiente e in tutti i casi di esposizione che non rientrino nei punti precedenti

Valutazione della fonte

La PPE occupazionale è raccomandata in caso di esposizioni a rischio con paziente con infezione da HIV accertata, mentre maggiore cautela è suggerita nei casi in cui la fonte è non nota o non testata. In questo ultimo caso si raccomanda, qualora la fonte sia disponibile, di acquisirne il consenso alla ricerca degli anticorpi anti-HIV. I risultati del test devono essere disponibili nel minor tempo possibile. L'effettuazione del test per HIV il cui risultato sia disponibile entro 4 ore dall'incidente può infatti fornire un criterio di giudizio dirimente. Al fine di ridurre il ricorso a trattamenti inutili e alleviare quanto prima possibile l'ansia legata all'attesa del risultato per l'operatore, è necessario istituire procedure organizzative che prevedano la possibilità di eseguire un test in urgenza anche nelle ore notturne e nei giorni festivi, eventualmente ricorrendo a test rapidi (59). Nel caso in cui questo non sia possibile nei tempi dovuti, è consigliabile iniziare il trattamento e programmare una nuova visita dopo pochi giorni per rivalutare il rischio non appena si rendano disponibili ulteriori dati.

Nelle esposizioni non occupazionali, lo stato sierologico della fonte è più spesso sconosciuto (60) e le linee guida nazionali ed internazionali danno indicazione di offrire la PPE se la fonte proviene da aree o gruppi di popolazione ad alta prevalenza di infezione sulla base della situazione epidemiologica corrente.

Dal momento che la gestione delle esposizioni soprattutto occupazionali si basa molto sul test per HIV della fonte, va ricordata la pur rara possibilità che il paziente risulti negativo al test, ma sia nella fase acuta dell'infezione, e quindi potenzialmente con elevata viremia. Sono stati riportati due casi di infezione occupazionale in seguito ad esposizione a paziente in fase di infezione acuta, in assenza di PPE (61, 62). *Più recentemente, è stato suggerito che l'impiego del test sierologico per HIV di quarta generazione antigene-anticorpo sia in grado di identificare l'infezione acuta e quindi di orientare opportunamente verso l'inizio di una PPE; sono stati riportati infatti due casi di puntura accidentale nei quali la PPE è stata istituita sulla base di una positività di tale test per l'antigene; va però sottolineato che in entrambi i casi era comunque presente un criterio di sospetto clinico o epidemiologico relativo alla fonte (63).* Uno studio condotto negli USA ha evidenziato che fino al 4% di tutte le persone che accedono volontariamente ai servizi per la diagnosi di HIV risultano negativi alla ricerca degli anticorpi, ma sono nella fase acuta dell'infezione (64), si può quindi supporre che la stessa proporzione sia osservabile nella popolazione HIV-positiva fonte di esposizione.

E' pertanto sempre opportuno effettuare un'attenta valutazione del rischio connesso ad un'esposizione, tramite l'acquisizione dei dati clinici ed epidemiologici della fonte; nello 0.4% dei casi segnalati al Registro Italiano di Profilassi, la PPE è stata istituita dopo esposizione a paziente fonte HIV negativo, ma ad alto rischio. E' però sconsigliato il ricorso a test biomolecolari sulla fonte, per l'elevata probabilità di falsi positivi.

Inizio e durata del trattamento

In tutti i documenti si raccomanda che la PPE venga iniziata al più presto, preferibilmente entro 1-4 ore, e proseguita per 28 giorni; in generale se ne sconsiglia il ricorso quando sono trascorse oltre 72 ore dall'esposizione. La possibilità di offrire la PPE oltre tale limite di tempo può essere presa in considerazione in casi selezionati ad elevato rischio, come indicato nelle linee guida inglesi che estendono il possibile periodo di offerta a 2 settimane. In un caso di trasfusione di due sacche di emazie concentrate provenienti da un soggetto con infezione acuta, la PPE è stata intrapresa dopo 50 ore, e proseguita per 9 mesi; il ricevente non ha sierconvertito dopo 6 mesi dalla fine del trattamento (65). Tre riceventi di organi da donatore HIV-positivo hanno iniziato un trattamento con ARV diversi giorni dopo il trapianto (66).

Esami di base e follow up

Le persone che si sottopongono a PPE devono ricevere un counselling, una visita medica e il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV al tempo zero e successivamente a 6 settimane, 3 e 6 mesi dall'esposizione. Casi di sieroconversione ritardata sono stati descritti (67), ma sono considerati eccezioni. Il prolungamento routinario del follow up sierologico oltre i sei mesi non è pertanto raccomandato. Sono state però osservate sieroconversioni per HIV tardive in soggetti che avevano acquisito un'infezione da virus dell'epatite C (HCV) dopo esposizione a paziente fonte con infezione HIV-HCV (68, 69).

Pertanto le linee-guida statunitensi raccomandano l'estensione del periodo di osservazione per HIV a 12 mesi in caso di infezione da epatite C, e quelle europee prolungano il periodo di osservazione per entrambi i virus anche in caso di esposizione a paziente fonte con infezione HIV-HCV (70). E' consigliabile in ogni caso conservare un campione di materiale prelevato al tempo zero per eventuali accertamenti successivi.

Nelle esposizioni occupazionali, il test per anticorpi anti-HIV a tempo zero ha soprattutto una valenza medico-legale. Per quanto riguarda le esposizioni non occupazionali, in alcuni ambiti il

test anti-HIV a tempo zero potrebbe essere percepito come una coercizione, per esempio in caso di violenza sessuale o in casi in cui vi sia il timore di una stigmatizzazione e di discriminazione; nei casi di violenza pertanto il test non deve costituire un prerequisito indispensabile per l'attivazione della PPE (71).

Nelle esposizioni sessuali, soprattutto in persone con comportamenti ad alto rischio o in partner sierodiscordanti, aumenta la possibilità che il test a tempo zero risulti positivo: è quindi opportuno effettuare un attento counselling e un risk assessment prima di eseguire il test, e in caso di positività avviare il paziente ad un'assistenza specialistica per l'infezione da HIV (72).

Alcuni casi di sieroconversione inizialmente attribuiti ad un fallimento della PPE, sono stati poi riclassificati sulla base della presenza di HIVRNA nel campione basale dell'esposto, nonostante il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV avesse dato esito negativo. L'utilizzo di metodiche biomolecolari in questa fase, per l'identificazione dei soggetti in fase di pre-sieroconversione, è però sconsigliato per la probabilità non trascurabile di falsi positivi, che potrebbe in definitiva portare ad interrompere una PPE potenzialmente utile (73). Questo stesso problema va tenuto presente in caso di impiego di test rapidi per l'identificazione degli anticorpi anti-HIV nell'esposto. *Per gli stessi motivi di specificità, il ricorso routinario a test biomolecolari per la diagnosi "precoce" di infezione da HIV è sconsigliato anche nel successivo follow up. Nel caso in cui l'esposto sia una donna, in occasione della prescrizione deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza, eventualmente effettuando una ricerca della beta-HCG ematica a tempo zero.*

Sia per le esposizioni occupazionali che non, va valutata l'opportunità di suggerire una profilassi contro l'epatite B il prima possibile dopo un contatto a rischio (DM 20 novembre 2000 e Circolare 30 novembre 2000, n. 19).

L'opportunità di eseguire indagini di laboratorio nel corso del trattamento per evidenziare eventuali alterazioni indotte dalla PPE deve essere valutata dallo specialista, sulla base dei farmaci utilizzati e delle condizioni cliniche dell'esposto. Idealmente, il contatto tra la struttura di cura e l'esposto (dal momento iniziale della segnalazione dell'esposizione, valutazione del rischio e offerta della PPE e per tutto periodo di trattamento e di follow up) deve essere utilizzato come percorso di counselling per ribadire la necessità di adozione delle misure di prevenzione della trasmissione del virus. Questo appare particolarmente importante in caso di offerta o richiesta di PPE per esposizione sessuale. Infatti, per quanto i dati disponibili abbiano evidenziato che la conoscenza della possibilità di PPE non è associata ad un aumento dei comportamenti a rischio, casi di infezione sono stati segnalati in persone con esposizioni pregresse o successive a quella per la quale è stato offerto il trattamento (pseudo-fallimento della PPE). *Nei casi di esposizione sessuale si consiglia pertanto di fornire all'esposto una scorta iniziale di farmaci; in occasione delle successive visite potranno essere effettuate ulteriori sessioni di counselling per ribadire l'importanza di astenersi da pratiche sessuali non sicure, uno screening per le malattie a trasmissione sessuale (74), nonché una valutazione dell'aderenza, e sarà possibile gestire eventuali effetti collaterali; tutto questo in modo da assicurarsi il completamento del trattamento prescritto e del follow up previsto. Se infatti la frequenza di completamento della PPE dopo esposizione sessuale è risultata sufficientemente elevata (68-100% nei vari studi), le frequenze di completamento del follow up previsto erano minori, oscillando fra il 29 e l'80%.*

E' inoltre importante informare i soggetti con infezione da HIV dell'esistenza della PPE, in modo da poter eventualmente permettere ai partner discordanti di ricevere counselling e assistenza in tempo utile (75).

Trattamento

Un regime iniziale di PPE a tre farmaci (HAART) è oggi raccomandato nella maggior parte dei paesi europei, inclusa l'Italia, e in alcuni stati degli USA. Parimenti un regime HAART è considerato preferibile dai CDC per quanto riguarda la PPE non occupazionale.

Nella scelta del regime iniziale di PPE devono essere considerati diversi fattori. Dai dati di letteratura e, conseguentemente, dalle linee guida disponibili si evince che qualsiasi combinazione di farmaci ARV approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE inclusi eventuali nuovi farmaci che si rendano disponibili in futuro, con le stesse controindicazioni. La nevirapina è al momento l'unico farmaco il cui utilizzo è sconsigliato, in presenza di alternative, nei regimi standard di PPE, essendone stata dimostrata l'associazione con alcuni casi gravi di tossicità (76-78). Inoltre la stavudina è risultata maggiormente associata con tossicità mitocondriale, lipoatrofia e ipertrigliceridemia rispetto ad altri NRTI. Ancora, l'abacavir è stato associato a gravi reazioni da ipersensibilità in percentuali che arrivano fino all'8% dei pazienti con infezione da HIV. Sebbene la tossicità in soggetti non infetti non sia stata valutata specificamente, si raccomanda di riservarne l'uso solo ai casi in cui non siano disponibili alternative valide.

L'anamnesi clinica e farmacologica del paziente fonte deve guidare lo specialista nella scelta dei farmaci da combinare. *Alla luce della significativa prevalenza di resistenza farmacologica nei pazienti con infezione da HIV, grande importanza è data alla valutazione della possibilità di resistenza del ceppo della fonte.* Questa è stata documentata in maniera significativa in specifici studi di prevalenza condotti in soggetti fonte di esposizioni occupazionali (79), ed è risultata associata alle più recenti segnalazioni di fallimento della PPE. *I test per la determinazione delle resistenze genotipiche e/o fenotipiche, se disponibili, devono essere presi in considerazione, ma la loro esecuzione ad hoc non è raccomandata ai fini della PPE.*

Nella scelta del regime si deve tenere conto della biodisponibilità del farmaco: nelle esposizioni sessuali, alcuni farmaci, come 3TC, AZT, TDF ed emtricitabina possono essere considerati migliori candidati per la PPE per la loro maggiore concentrazione a livello genitale, soprattutto nelle donne (49). Alcune condizioni fisiologiche possono influire sulla concentrazione dei farmaci: le concentrazioni di diversi IP ad esempio possono diminuire anche considerevolmente rispetto al livello terapeutico nel terzo trimestre di gravidanza; è stata recentemente dimostrata in questa fase una buona concentrazione e sicurezza di atazanavir (80).

La scelta del regime deve inoltre tener conto delle possibili interazioni con altre sostanze farmacologiche e del profilo di tossicità dei farmaci inclusi nella combinazione. In generale, anche nella PPE è attuale la ricerca di regimi potenzialmente efficaci, semplificati e di maggiore tollerabilità per il paziente per favorire una maggiore aderenza al trattamento (81). La maggior parte dei regimi di PPE raccomandati ed utilizzati comprendono 2 NRTI associati ad un IP, mentre meno frequente è l'associazione con un NNRTI. Tra gli NRTI, è in aumento il ricorso ai farmaci "nucleotidici" per sfruttarne il favorevole profilo farmacologico ai fini della PPE e la buona tollerabilità. Tra gli IP, è osservata una maggiore tendenza a consigliare ed utilizzare le associazioni potenziate con ritonavir. Sono anche riportate casistiche di PPE con regimi costituiti dalla combinazione di 3 NRTI, peraltro indicati come prima scelta in alcune linee guida; la validità di questi regimi è però ampiamente dibattuta, sulla base della minore potenza dimostrata nei pazienti e della minore barriera genetica rispetto alle combinazioni contenenti IP potenziati. Sono stati infine segnalati casi aneddotici di utilizzo di inibitori della fusione per esposizioni a ceppi virali multiresistenti. Teoricamente, l'inibitore della fusione enfuvirtide (T20) potrebbe essere di beneficio nella PPE perché la sua attività si esplica prima dell'integrazione fra virus e cellule dell'ospite; esperimenti in vitro ne hanno però dimostrato l'inefficacia quando somministrato dopo due ore dall'inoculo virale (82). Inoltre, la modalità di somministrazione (iniezione sottocutanea BID) e la potenziale formazione di anticorpi anti-T20 che reagiscono in maniera crociata con la gp41 di HIV, dando dei risultati falsi positivi, ne limitano le possibilità di impiego ai casi a maggior

rischio di resistenza in aggiunta ad un regime “HAART” di PPE. E’ stato anche riportato un caso di utilizzo di inibitori del CCR5: un operatore sanitario puntosi accidentalmente con un paziente in stadio terminale per un’infezione con un ceppo virale multiresistente è stato trattato con una PPE di combinazione che includeva il maraviroc, utilizzato nella fonte, risultando negativo per HIV a 6 mesi; il farmaco è stato ben tollerato (83). Sarà interessante, nel futuro, la valutazione della classe degli inibitori dell’integrasi.

In assenza di indicazioni su possibili resistenze nella fonte e di controindicazioni specifiche, il regime iniziale può essere costituito da zidovudina + lamivudina + lopinavir/ritonavir oppure tenofovir + emtricitabina + lopinavir/ritonavir (o saquinavir/ritonavir). In alternativa, si può usare un regime semplificato monoclasse quale zidovudina + lamivudina + tenofovir. Nel caso in cui l’esposto sia una donna, deve essere ricordata la possibile interazione degli ARV con i contraccettivi orali, inclusa la profilassi post-coitale, e devono essere sempre suggeriti metodi contraccettivi di barriera fino al termine del follow up.

Tossicità

Dal momento che la maggior parte delle esposizioni occupazionali ad HIV non determinano la trasmissione dell’infezione (vedi Tabelle 2 e 3), la potenziale tossicità della PPE deve essere attentamente presa in considerazione nell’offrirla e deve essere discussa con l’esposto.

Informazioni sulla tossicità dei farmaci ARV, in mono-somministrazione o in combinazione, sono disponibili grazie a studi su pazienti con infezione da HIV. In pratica, tutti i farmaci ARV hanno dimostrato di possedere una potenziale tossicità, più o meno specifica per la classe o per il singolo composto, più o meno frequente e grave. Non è certo però fino a che punto queste informazioni possano essere applicate a persone non infette che ricevono la PPE per una durata prevista di sole 4 settimane. E’ stata inoltre notata una frequenza di eventi avversi, e di interruzione del trattamento dovuta agli eventi avversi, rispettivamente di 6 e 8 volte superiore in operatori sanitari in PPE rispetto a pazienti con infezione da HIV in terapia (84).

Effetti collaterali sono riscontrabili nel 50-70% circa dei trattati e sono causa di interruzione prematura della PPE nel 20-30% circa dei casi. In una recente rassegna sistematica della Cochrane Collaboration è emerso che la frequenza di effetti collaterali è maggiore nei regimi a tre farmaci che comprendano un IP rispetto ai regimi a due farmaci, ma la frequenza di interruzione non risulta significativamente diversa: in una meta-analisi degli studi valutabili (85-87), l’odds ratio combinato per gli eventi avversi era di 1.75 (I.C. 95% 1.41-2.17), mentre quello per l’interruzione era di 1.21 (I.C. 95% 0.94-1.55) (88). E’ inoltre possibile, in caso di eventi avversi interrompere l’IP completando comunque la PPE (85).

La tossicità, usualmente ad esordio precoce (mediana: 3-4 giorni) e prontamente reversibile con la sospensione dei farmaci, include principalmente sintomi gastrointestinali, malessere e astenia, e cefalea. Molti degli effetti collaterali associati alla PPE possono essere controllati con adeguati farmaci sintomatici. L’incidenza di effetti collaterali gravi per i quali si è resa necessaria l’ospedalizzazione, quali nefrolitiasi, eruzione cutanea o epatite tossica, è stata stimata in circa lo 0.7% (IC 95% 0.38-1.20) ed è risultata associata ai regimi che includevano un IP (27, 89). E’ stato dimostrato che i farmaci ARV determinano, anche in soggetti sani e per trattamenti di breve periodo, alterazioni del metabolismo glucidico e/o lipidico; la possibilità, però, che essi possano indurre danni importanti e irreversibili come osservato nei pazienti in trattamento cronico appare minima (90).

Un ulteriore fattore che influenza la tossicità dei farmaci ARV è rappresentato dalla possibilità di interazione con numerosi altri farmaci, potendo a sua volta associarsi agli effetti indesiderati di questi ultimi. La potenziale tossicità dei farmaci ARV e le interazioni tra questi e con altri farmaci comportano la necessità che la gestione della PPE sia affidata a personale medico esperto nell'utilizzo degli ARV. Per quanto riguarda la PPE in gravidanza, allo stato attuale delle conoscenze appare certo che la gravidanza in sé non rappresenta un criterio assoluto di esclusione dalla PPE e che quanto noto circa la potenziale tossicità dei farmaci ARV sul feto o sul neonato deve essere discusso con la donna esposta. Nel caso di progettazione di una gravidanza, le donne esposte devono essere invitate a procrastinarla ad almeno un mese dopo la sospensione della PPE. In generale, diversi studi sui neonati non infetti di donne che hanno assunto farmaci ARV nel corso della gravidanza permettono di concludere che la PPE è presumibilmente sicura quando assunta in gravidanza, anche quando vengono utilizzati inibitori della proteasi (91). L'effetto teratogeno evidenziato in primati per l'efavirenz ne sconsiglia comunque l'uso in gravidanza. La segnalazione di gravi casi di acidosi lattica associati all'utilizzo di una combinazione di stavudina e didanosina fanno ritenere che tali farmaci dovrebbero essere utilizzati in gravidanza solo in mancanza di alternative. Infine indinavir, per la possibilità di iperbilirubinemia da esso indotta, non dovrebbe essere utilizzato in una donna giunta in prossimità del parto. Non sono praticamente disponibili dati che permettano di stabilire la possibile tossicità a lungo termine (carcinogenicità e possibile effetto mutageno, tossicità mitocondriale) derivante dall'uso dei farmaci ARV in soggetti non infetti con HIV per un periodo previsto di 4 settimane.

CASI PARTICOLARI

Violenza

La possibilità di acquisire una malattia a trasmissione sessuale in caso di violenza dipende da diversi fattori, quali il tipo di rapporto sessuale, lo stadio clinico dell'infezione nell'aggressore, la presenza di altre malattie a trasmissione sessuale, in particolare quelle ulcerative nell'aggressore o nella vittima, la presenza di lesioni traumatiche con conseguente esposizione delle mucose al sangue. Alcuni di tali fattori favorevoli alla trasmissione sessuale dell'HIV sono peculiari degli atti di violenza sessuale, in particolare il mancato utilizzo del preservativo, la possibilità che in occasione dell'aggressione sia le vittime che gli aggressori riportino lesioni traumatiche genitali ed extragenitali che possono favorire la trasmissione del virus, l'alta frequenza di rapporti anali (35). Inoltre, è stato riportato che più del 25% delle vittime di violenza sessuale riferisce di essere stata aggredita da più persone; in questi casi, tutti i fattori sopra riportati vengono ad essere amplificati.

Sebbene sia stato stimato che il rischio di contrarre l'HIV a seguito di un episodio di violenza sessuale sia molto più basso rispetto a quello di contrarre altre malattie sessualmente trasmesse, e pari mediamente a 1/500 per singolo rapporto, non è possibile indicare le reali dimensioni del problema in quanto è sottostimato sia il numero di atti di violenza sessuale, sia la prevalenza dell'infezione da HIV negli stupratori. Una valutazione del rischio di trasmissione dipende dalla prevalenza di HIV locale e dalla natura del rapporto violento (92).

Casi di infezione da HIV sono stati comunque descritti in letteratura sia in adulti che in minori che avevano subito violenza sessuale (93). In altri studi, invece, l'acquisizione dell'infezione da HIV in persone che avevano subito violenza sessuale non è stata evidenziata (94).

L'accesso alla PPE dopo violenza sessuale è risultato comunque molto inferiore all'atteso: in Francia, dove la PPE non occupazionale è dispensata nelle unità di pronto soccorso oltre che in quelle per HIV, è emerso che nel 2001-2002 erano state denunciati 623 casi di stupro (dei 6200-12400 stimati), e nello stesso periodo 94 persone avevano intrapreso una PPE per violenza carnale (95): il gap fra questi dati suggerisce che il numero di vittime di violenza che non ha accesso alla

PPE, anche considerando che non in tutti i casi possa essere prescritta (tempo intercorso, casi fra marito e moglie, ecc.) è elevato in modo allarmante.

Un altro problema rilevante è quello della compliance con il trattamento ed il follow up: i fattori associati con l'aderenza alla PPE erano il livello di scolarizzazione e la conoscenza dello stato sierologico per HIV dell'assalitore (96, 97).

Inoltre, per andare incontro ai bisogni delle donne vittime di violenza carnale, i protocolli devono prevedere l'offerta di una profilassi farmacologica contro HIV e contro le gravidanze indesiderate allo stesso tempo (98). La profilassi contro HIV prevede la somministrazione di tre farmaci ARV in associazione, generalmente appartenenti a classi diverse: due NRTI ed un IP. E' però emersa da studi sull'efficacia della contraccezione orale nelle donne con infezione da HIV in terapia antiretrovirale, la possibilità di interazioni farmacologiche fra i contraccettivi orali e gli IP, che ne controindica l'associazione. Non vi sono attualmente linee-guida o raccomandazioni internazionali sulla PPE che prendano specificamente in esame questo problema, sebbene tutte quelle sulla profilassi non occupazionale considerino la violenza sessuale una motivazione di primaria importanza per offrire la profilassi, indipendentemente dalla conoscenza dello stato sierologico dell'aggressore. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel suo documento "Clinical Management of Rape Survivors", aggiornato nel 2005, riporta uno schema di profilassi contro l'HIV basato essenzialmente su due NRTI, AZT e 3TC, specificando che questi farmaci sono più facilmente disponibili in tutte le realtà; l'aggiunta dell'IP viene suggerita per quelle situazioni in cui vi sia ampio accesso alla terapia ARV, e quindi una maggiore probabilità di esposizione a ceppi di HIV resistenti ad alcuni farmaci, ricordando però la maggiore incidenza di effetti indesiderati. Nello stesso documento, a seguire, viene indicato il regime di scelta per la prevenzione delle gravidanze non desiderate che si basa su una unica somministrazione di levonorgestrel pari a 750 µg, ma non viene presa in considerazione l'interazione fra i due regimi. Il New York State Department of Health, nelle sue raccomandazioni per la profilassi antiretrovirale dopo violenza sessuale, suggerisce un regime basato su tre NRTI, AZT, 3TC e TDF, per la maggiore facilità di somministrazione e la minore incidenza di effetti collaterali.

Al fine quindi di una scelta ottimale del regime di PPE va ricordato che sia IP che NRTI possono interagire con i contraccettivi orali. In particolare, interazioni con il levonorgestrel, che nel nostro Paese è utilizzato per la contraccezione di emergenza, sono riportate o ipotizzate per la nevirapina, il nelfinavir, il ritonavir, il lopinavir/r. L'indinavir non sembra diminuire l'efficacia dei contraccettivi orali, ma la sua assunzione è poco maneggevole per la necessità di una contemporanea assunzione di notevoli quantità di liquidi per prevenire la formazione di calcoli a livello renale. E' infine da ricordare, anche in questo caso, l'offerta di una profilassi contro l'epatite B e contro le infezioni sessualmente trasmesse; indicazioni complete sono presenti sulle recenti linee guida predisposte dai CDC (99).

Predisposizione di una PPE in anticipo

Per quanto riguarda la PPE occupazionale, il timore di contrarre l'infezione da HIV da parte dello staff operatorio, ad esempio in pazienti HIV-positivi in attesa di trapianto di organo solido, è un fattore cruciale (100). Allo scopo, è stato sviluppato un protocollo pre-esposizione specifico per i centri che eseguono trapianti. Esso prevede, al momento dell'ingresso del paziente nella lista trapianti, la valutazione da parte di specialisti della sua situazione clinica, viro-immunologica e terapeutica per quanto riguarda le infezioni da HIV (comprese resistenze genotipiche), virus dell'epatite B/delta e C, che viene riportata su una scheda contenente le informazioni necessarie per un'ottimale gestione post-esposizione e l'indicazione dei farmaci ARV da utilizzare in caso di infortunio. La scheda viene posta nella cartella operatoria del paziente per essere prontamente

disponibile. Il protocollo è stato proposto ed adottato anche per pazienti con infezione da HIV che vengono sottoposti ad intervento chirurgico di elezione (101,102).

Profilassi Pre-Esposizione (PrEP)

Dati incoraggianti da studi animali hanno acceso l'interesse per la PrEP con ARV come strategia per prevenire l'infezione da HIV (103), anche se le esperienze sono ancora scarse (104, 105). Altri studi hanno fornito dati meno incoraggianti; ad esempio, in macachi esposti settimanalmente per via intrarettale con SHIV, e trattati quotidianamente o settimanalmente con TDF per via orale, l'infezione è stata ritardata di 6 e 7 settimane rispettivamente rispetto ai controlli non trattati, ma in ultimo si è verificata in tutti gli animali (106). Un modello matematico utilizzato per predire l'impatto di questa misura ha stimato che mirando la PrEP, nei prossimi 10 anni potrebbero essere evitate approssimativamente da 2.7 a 3.2 milioni di nuove infezioni nell'Africa sub-sahariana, postulando un'efficacia della PrEP del 90%; d'altro canto, tali benefici andrebbero persi se l'efficacia scendesse al 50% (107). Una forma di PrEP in uso è quella di fornire i farmaci ai soggetti con possibili comportamenti a rischio dopo averli ben informati sulle adeguate misure di prevenzione da adottare e sulla possibilità di utilizzare i farmaci come *extrema ratio* solo in caso di effettiva necessità, in teoria rappresentata essenzialmente dalla rottura del profilattico. Peraltro nelle esperienze fin qui condotte il rischio di nuove infezioni è risultato lievemente minore nei gruppi ai quali è stata fornita la PrEP, mentre sono stati segnalati comunque casi di fallimento. Nel nostro paese non è attualmente prevista tale possibilità; nel counselling alle coppie sierodiscordanti o ai soggetti ad alto rischio va ribadito che sia la PPE che la PrEP non sono la pillola del giorno dopo, non vanno considerate misure di prevenzione e non sono infallibili. La sicurezza si ha mantenendo adeguati comportamenti sessuali "sicuri" ed in particolare utilizzando il profilattico. Come conseguenza di ciò, sono fortemente da scoraggiare tutte quelle esperienze, riportate spesso a livello aneddotico/ricreativo, di persone che utilizzano "cocktails di farmaci e sostanze stupefacenti", ossia pericolose associazioni di farmaci antiretrovirali, farmaci indicati per la disfunzione erettile e sostanze psicoattive.

APPENDICE

I centri clinici autorizzati alla dispensazione di farmaci ARV devono segnalare tutti i casi di PPE al Registro Italiano delle Profilassi Post Esposizione ad HIV con Antiretrovirali, con centro di coordinamento presso il Dipartimento di Epidemiologia e Ricerca Preclinica dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma (Tel 06-551704930-902-903, Fax 06-5582825 e-mail: irapep@inmi.it).

RACCOMANDAZIONI	http://www.inmi.it/protocolli e linee guida
SCHEDE DI SEGNALAZIONE	http://www.inmi.it/protocolli e linee guida/linee guida 2002 http://www.inmi.it/protocolli e linee guida/scheda per esposizione in operatore sanitario http://www.inmi.it/protocolli e linee guida/scheda per esposizione in non operatore sanitario

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Saag MS. Candidate antiretroviral agents for use in post exposure prophylaxis. Am J Med 1997;102:25-31.
2. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. NEJM 1996;335:1621-9.
3. Stephenson J. PEP talk: treating nonoccupational HIV exposure. JAMA 2003;289:287-8.

4. Niu MT, Stein DS, Schnittmann SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993; 168:1490-501.
5. Bottiger D, Johansson N-G, Samuelsson B, et al. Prevention of simian immunodeficiency virus (SIV) or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005. *AIDS* 1997;11:157-62.
6. Tsai C-C, Emau P, Follis KE et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl) Adenine treatment for prevention of persistent Simian Immunodeficiency Virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998;72:4265-73.
7. Tsai C-C, Follis KE, Sabo A, et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine. *Science* 1995;270:1197-9.
8. Emau P, Jiang Y, Agy MB, Tian B, Bekele G, Tsai CC. Post-exposure prophylaxis for SIV revisited: animal model for HIV prevention. *AIDS Res Ther* 2006;3:29.
9. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of post exposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (Human Immunodeficiency Virus Type 2). *J Virol* 2000;20:9771-5.
10. Van Rompay KKA, Berardi CJ, Aguirre NL, et al. Two doses of PMPA protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1998;12:F79-F83.
11. Van Rompay KKA, McChesney MB, Aguirre NL, et al. Two low doses of tenofovir protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2001;184:429-38.
12. Le Grand R, Vaslin B, Larghero J, et al. Post-exposure prophylaxis with highly active antiretroviral therapy could not protect macaques from infection with SIV/HIV chimera. *AIDS* 2000;14:1864-5.
13. Connor EM, Sperling RS, Gelberg R, et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *NEJM* 1994;331:1173-80.
14. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD003510.
15. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
16. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *NEJM* 1998;339:1409-14.
17. 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. *NEJM* 1997;337:1485-90.
18. Health Protection Agency. Occupational transmission of HIV – summary of published reports. March 2005 Edition. London: Health Protection Agency, March 2005. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/bbv/pdf/intl_HIV_tables_2005.pdf e Tomkins S, personal communication.
19. De Carli G, Puro V, Petrosillo N, et al. "Side" effects of HAART: decreasing and changing occupational exposure to HIV-infected patients. *J Biol Regul Homeost Agents* 2001;15:235-7.
20. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH; Praca Onze Study Team. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:519-25.
21. Poynten IM, Smith DE, Cooper DA, Kaldor JM, Grulich AE. The public health impact of widespread availability of nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *HIV Med* 2007;8:374-81.

22. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis* 2005;41:1507-13.
23. Terzi R, Niero F, Iemoli E, Capetti A, Coen M, Rizzardini G. Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion. *AIDS* 2007;21:262-3.
24. Pinkerton SD, Steven D, Holtgrave DR, Bloom FR. Cost-effectiveness of chemophylaxis following sexual exposure to HIV. *AIDS* 1998;12: 1067-78.
25. Dilly JW, Woods WJ, McFarland W. Are advances in treatment changing views about high-risk sex? *Ann Intern Med* 1996;124:855.
26. Lot F, Larsen C, Baum-Parmentier V, Laporte A. Sexual HIV postexposure prophylaxis (PEP) in France. Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 2001 [abstract 226].
27. Laporte A, Jourdan N, Bouvet E, Lamontagne F, Pillonel J, Desenclos JC. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of recommendations on physicians' experiences and attitudes. *AIDS* 2002;16(3):397-405.
28. Leynaert B, Downs AM, and De Vincenzi I for the European study group on heterosexual transmission of HIV. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus. Variability of infectivity throughout the course of infection. *Am J Epidemiol* 1998;148:88-96.
29. Barham L, Lewis D, Latimer N. One to one interventions to reduce sexually transmitted infections and under the age of 18 conceptions: a systematic review of the economic evaluations. *Sex Transm Infect* 2007;83:441-7.
30. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, Katz MH, Coates TJ, Kahn JO. Cost-effectiveness of post-exposure prophylaxis after sexual or injection-drug exposure to human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 2004;164:46-54.
31. Herida M, Larsen C, Lot F, Laporte A, Desenclos JC, Hamers FF. Cost-effectiveness of HIV post-exposure prophylaxis in France. *AIDS* 2006;20:1753-61.
32. Hornberger J, Holodniy M, Robertus K, Winnike M, Gibson E, Verhulst E. A systematic review of cost-utility analyses in HIV/AIDS: implications for public policy. *Med Decis Making* 2007;27:789-821.
33. Eshleman SH, Husnik M, Hudelson S, et al. Antiretroviral drug resistance, HIV-1 tropism, and HIV-1 subtype among men who have sex with men with recent HIV-1 infection. *AIDS* 2007; 21):1165-74.
34. Martin JN, Roland ME, Neilands TB, et al. Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior. *AIDS* 2004;18:787-92.
35. Fisher M, Benn P, Evans B, et al; Clinical Effectiveness Group (British Association for Sexual Health and HIV). UK Guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J STD AIDS* 2006;17:81-92.
36. Peter L. Havens and Committee on Pediatric AIDS. Postexposure Prophylaxis in Children and Adolescents for Nonoccupational Exposure to Human Immunodeficiency Virus. *Pediatrics* 2003;111;1475-89.
37. Vertesi L. Risk assessment stratification protocol (RASP) to help patients decide on the use of post-exposure prophylaxis for HIV exposure. *CJEM* 2003;5:46-8.
38. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G. Surveillance of occupational exposure to bloodborne pathogens in health care workers: the Italian national programme. *Euro Surveill* 1999;4:33-6. (updated)
39. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1116-8.
40. DeGruttola V, Seage GR III, Mayer KH, et al. Infectiousness of HIV between male homosexual partners. *J Clinical Epidemiol* 1989;42:849-56.

41. Varghese B, Maher JE, Peterman TA, et al. Reducing the risk of sexual HIV transmission: Quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act and condom use. *Sex Transm Dis* 2002;29:38-43.
42. European Study Group. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ* 1992;304:809-13.
43. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, et al. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999;150:306-11.
44. Dillon B, Hecht FM, Swanson M, et al. Primary HIV infections associated with oral transmission. In: Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, California. January 30-February 2, 2000.
45. Page-Shafer K, Shiboski CH, Dennis H, et al. Risk of HIV infection attributable to oral sex among men who have sex with men and in the population of men who have sex with men. *AIDS* 2002;16:2350-2.
46. Zhang H, Dornadula G, Beumont M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *NEJM* 1998;339:1803-9.
47. Craigo JK, Patterson BK, Paranjpe S, et al. Persistent HIV type 1 infection in semen and blood compartments in patients after long-term potent antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:1196-209.
48. Fiore JR, Suligoi B, Saracino A, et al. Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS* 2003;17:2169-76.
49. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2007;21:1899-907.
50. Cohen MS, Gay C, Kashuba AD, Blower S, Paxton L. Narrative review: Antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007;146:591-601.
51. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:96-101.
52. Kayitenkore K, Began B, Rufagari J, et al. The impact of ART on HIV transmission among HIV serodiscordant couples. Program and abstracts of the XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract MOKC101.
53. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS* 2006;20:85-92.
54. Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:324-6.
55. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* 2002;92:388-394.
56. Dukers NH, Spaargaren J, Geskus RB, Beijnen J, Coutinho RA, Fennema HS. HIV incidence on the increase among homosexual men attending an Amsterdam sexually transmitted disease clinic: using a novel approach for detecting recent infections. *AIDS* 2002;16:F19-F24.
57. Lalani T, Hicks C. Does antiretroviral therapy prevent HIV transmission to sexual partners? *Curr HIV/AIDS Rep* 2007;4:80-5.
58. Merchant RC, Mayer KH, Becker BM, Delong AK, Hogan JW. Predictors of the Initiation of HIV Postexposure Prophylaxis in Rhode Island Emergency Departments. *AIDS Patient Care STDS* 2007 Dec 20 [epub ahead of print].
59. Puro V, Francisci D, Sighinolfi L, et al. Benefits of a rapid HIV test for evaluation of the source patient after occupational exposure of healthcare workers. *J Hosp Infect* 2004;57:179-82.
60. Körner H, Hendry O, Kippax S. Safe sex after post-exposure prophylaxis for HIV: intentions, challenges and ambivalences in narratives of gay men. *AIDS Care* 2006;18:879-87.

61. 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.
62. Lot F, Abiteboul D. Occupational infections with HIV in France among health-care personnel. *Bull Epidemiol Hebdom* 1999;18:69-70.
63. Giulieri S, Schiffer V, Yerly S, Burgisser P, Hirschel B, Cavassini M. The trap: professional exposure to human immunodeficiency virus antibody-negative blood with high viral load. *Arch Intern Med* 2007;167:2524-6.
64. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *NEJM* 2005;352:1873-83.
65. Katzenstein TL, Dickmeiss E, Aladdin H, et al. Failure to develop HIV infection after receipt of HIV-contaminated blood and postexposure prophylaxis. *Ann Intern Med* 2000;133:31-4.
66. Villa E, Nanni Costa A. HIV-positive organs used for transplant in Italy due to human error. *Euro Surveill* 2007;12(3):E070308.1. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070308.asp#1>
67. Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1997;102(Suppl 5B):115-6.
68. Black LM. One unnecessary needle = HIV + HCV. *Adv Exposure Prev* 1999;4:25-9.
69. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *NEJM* 1997;336:919-22.
70. Linee guida USA: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm> e Linee guida europee: Puro V, Cicalini S, De Carli G, Soldani F, Ippolito G; European Occupational Post-Exposure Prophylaxis Study Group. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. *Euro Surveill* 2004;9:40-3.
71. Roland M. Post-exposure prophylaxis following non-occupational exposures. Background document for the joint ILO/WHO technical meeting for the development of guidelines and policies on occupational and non-occupational post-exposure prophylaxis, Geneva, September 2005. Available at <http://www.who.int/hiv/topics/arv/WHONon-OccPEP.pdf>.
72. Shoptaw S, Rotheram-Fuller E, Landovitz RJ, et al. Non-occupational post exposure prophylaxis as a biobehavioral HIV-prevention intervention. *AIDS Care* 2007 Oct 24;1-6.
73. Roland ME, Elbeik TA, Kahn JO, et al. HIV RNA Testing in the Context of Nonoccupational Postexposure Prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;190:599-604.
74. Hamlyn E, McAllister J, Winston A, et al. Is screening for sexually transmitted infections in men who have sex with men who receive non-occupational HIV post-exposure prophylaxis worthwhile? *Sex Transm Infect* 2006;82:21-3.
75. Rey D, Bouhnik AD, Peretti-Watel P, Obadia Y, Spire B; the VESPA Study Group. Awareness of non-occupational HIV postexposure prophylaxis among French people living with HIV: the need for better targeting. *AIDS* 2007;21 Suppl 1:S71-6.
76. U.S. Department of Health & Human Services. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures – worldwide, 1997-2000. *MMWR* 2001;49:1153-6.
77. Cattelan AM, Erne E, Saltino A, et al. Severe hepatic failure related to nevirapine treatment. *Clin Infect Dis* 1999;29:455-6.
78. Johnson S, Baraboutis JG. Adverse effects associated with use of Nevirapine in HIV postexposure prophylaxis for 2 health care workers. *JAMA* 2000;284:2722.
79. Beltrami EM, Cheingsong R, Heneine WM, et al. Antiretroviral drug resistance in human immunodeficiency virus-infected source patients for occupational exposures to healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:724-30.
80. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007;21:2409-15.

81. Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al. Tenofovir DF Plus Lamivudine or Emtricitabine for Nonoccupational Postexposure Prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Dec 20 [Epub ahead of print].
82. Terrazas-Aranda K, Van Herrewege Y, Lewi PJ, Van Roey J, Vanham G. In vitro pre- and post-exposure prophylaxis using HIV inhibitors as microbicides against cell-free or cell-associated HIV-1 infection. *Antivir Chem Chemother* 2007;18:141-51.
83. Méchai F, Quertainmont Y, Sahali S, Delfraissy JF, Ghosn J. Post-exposure prophylaxis with a maraviroc-containing regimen after occupational exposure to a multi-resistant HIV-infected source person. *J Med Virol* 2008;80:9-10.
84. Quirino T, Niero F, Ricci E, et al. HAART tolerability: post-exposure prophylaxis in healthcare workers versus treatment in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2000; 5:195-7.
85. Puro V, De Carli G, Ippolito G for the Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Postexposure HIV prophylaxis regimen. *Clin Infect Dis* 2005;40:205-6.
86. Swotinsky RB, Steger KA, Sulis C, Snyder S, Craven DE. Occupational exposure to HIV: experience at a tertiary care center. *J Occup and Environ Med* 1998;40:1102-9.
87. Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, et al. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV postexposure prophylaxis registry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;12:780-5.
88. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JW, Rutherford G. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD002835.
89. Puro V, Soldani F, De Carli G, Lazarevic Z, Mattioli F, Ippolito G on behalf of the Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Drug-induced aminotransferase alterations during antiretroviral HIV post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2003;17:1988-90.
90. Italian Registry of Antiretroviral Post-exposure Prophylaxis. Effects of short-course of antiretroviral agents on serum triglycerides of healthy individuals. *AIDS* 2000;14:2407-8.
91. Morris AB, Dobles AR, Cu-uvín S, et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:30-3.
92. Welch J, Mason F. Rape and sexual assault. *BMJ* 2007;334:1154-8.
93. Murphy S, Kitchen V, Harris JRW, Forster SM. Rape and subsequent seroconversion to HIV. *BMJ* 1989; 299:718.
94. Lopez-Varela M, Garcia-Rodriguez J, Martinez-Rapico R. Low risk of HIV transmission in rape victims. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:622.
95. Carrieri MP, Bendiane MK, Moatti JP, Rey D. Access to HIV prophylaxis for survivors of sexual assault: the tip of the iceberg. *Antiviral Therapy* 2006;11:391-2.
96. Sonder GJ, van den Hoek A, Regez RM, et al. Trends in HIV postexposure prophylaxis prescription and compliance after sexual exposure in Amsterdam, 2000-2004. *Sex Transm Dis* 2007;34:288-93.
97. Garcia MT, Figueiredo RM, Moretti ML, Resende MR, Bedoni AJ, Papaiordanou PM. Postexposure prophylaxis after sexual assaults: a prospective cohort study. *Sex Transm Dis* 2005;32:214-9.
98. Holmes MM, Resnick HS, Kilpatrick DG, Best CL. Rape-related pregnancy: estimates and descriptive characteristics from a national sample of women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:320-4.
99. Centers for Disease Control. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR* 2006;55(RR11);1-94. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm>
100. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *NEJM* 2002;347:284-7.
101. De Carli G, Puro V, Orchi N, Ippolito G. Predisposition of antiretroviral prophylaxis for solid organ transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients. *Transpl Infect Dis* 2005; 7:171-2.
102. Puro V, De Carli G. Prevention of occupational HIV transmission in surgeons in the HAART era. *Arch Surg* 2006; 141:611.

103. Grant RM, Buchbinder S, Cates W Jr, et al. Promote HIV chemoprophylaxis research, don't prevent it. *Science* 2005;309:2170–1.
104. AIDS Vaccine Advocacy Coalition PrEP watch. Available at: <http://www.prepwatch.org/>
105. Centers for Disease Control and Prevention CDC trials of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: clinical trials in Botswana, Thailand, and the United States. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/prep.htm>).
106. Subbarao S, Otten RA, Ramos A, et al. Chemoprophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate provided partial protection against infection with simian human immunodeficiency virus in macaques given multiple virus challenges. *J Infect Dis* 2006;194:904-11.
107. Abbas UL, Anderson RM, Mellors JW. Potential Impact of Antiretroviral Chemoprophylaxis on HIV-1 Transmission in Resource-Limited Settings. *PLoS ONE* 2007;2:e875. doi:10.1371/journal.pone.0000875.