



In collaborazione con:



Ministero della Salute

Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario

Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

Edizione 2017

INTRODUZIONE

Premesse

Le *Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* hanno lo scopo di fornire le indicazioni al governo clinico della patologia con l'obiettivo di giungere all'uso ottimale della terapia antiretrovirale. La partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e la stesura dei contenuti hanno visto protagonisti medici specialisti della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), esperti di altre discipline e delle associazioni dei pazienti e/o delle comunità colpite dall'infezione. Il coinvolgimento di un numero così rilevante di partecipanti al progetto non ha avuto esclusivamente la finalità di garantire la multidisciplinarietà delle esperienze per avere un testo autorevole, ma soprattutto quella di favorire la condivisione di regole accettate e aggiornate nella pratica clinica di tutti i giorni, premessa fondamentale per prevedere una corretta applicazione.

Obiettivi e definizione del target

L'obiettivo principale dell'opera è quello di fornire elementi di guida per la prescrizione della terapia antiretrovirale e per la gestione dei pazienti con infezione da HIV agli infettivologi e agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente sieropositivo, nonché fornire un solido punto di riferimento per le associazioni di pazienti, gli amministratori, i decisori politici degli organismi di salute pubblica e comunque tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo.

Metodologia

Rispetto agli anni precedenti l'edizione 2017 nasce in un contesto legislativo differente. Infatti il 1° aprile è entrata in vigore la legge 8 marzo 2017 n. 24 dal titolo "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie". Nel testo normativo, oltre a moltissimi spunti di riflessione per i professionisti che operano nel settore sanitario, emerge il diritto alla sicurezza delle cure (articolo 32 della Costituzione). Nell'articolo 5 "Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle Linee Guida", al comma 3 viene indicato che le Linee Guida e gli aggiornamenti delle stesse debbano essere integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

Anche per soddisfare questa esigenza normativa, il Gruppo di lavoro ha deciso di adottare un sistema di valutazione condiviso e univoco basato sul Modello P.I.C.O (Popolazione target, Intervento, Confronto e *Outcome*), mutuato dal sistema GRADE.

Il modello PICO significa quindi definire un quesito clinico, in termini di specifico problema del paziente, e utilizzare un *frame* predefinito, in termini di popolazione, intervento, controllo ed esiti sulla cui base possano essere raccolte le evidenze scientifiche, clinicamente rilevanti, in letteratura. Tale metodologia di lavoro è utilizzata nella stesura numerose Linee Guida anche internazionali, incluse quelle prodotte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

In questa prima edizione il metodo è stato il seguente:

1) Modalità di definizione dei quesiti

Gli argomenti sono stati evinti dall'analisi della letteratura scientifica e dal confronto con altri documenti di Linee Guida. I bisogni clinici e i quesiti sono stati rilevati dall'analisi delle aree controverse in cui la decisione clinica maggiormente necessita di criteri di riferimento e raccomandazioni, secondo il principio della medicina basata sulle evidenze.

I gruppi di lavoro hanno dunque individuato i quesiti clinici e definito le PICO. Le PICO sono state in seguito valutate dai metodologi per la congruità.

2) Identificazione e valutazione delle evidenze scientifiche

I gruppi di lavoro hanno preso in considerazione le evidenze incluse nelle precedenti versioni delle linee guida che sono state, però, aggiornate attraverso:

a) Database: PubMed-Medline, Cochrane Library;

b) Abstract a Conferenze Scientifiche internazionali e nazionali degli ultimi due anni: IAS Conference on HIV Pathogenesis and treatment, International AIDS Conference, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), European Conference on Clinical Aspect and treatment of HIV infection (EACS), Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Italian Conference on AIDS and Antiviral Research (ICAR).

Gli studi identificati sono stati valutati in modo critico, in particolare analizzando il disegno, la potenza, la rappresentatività in termini di popolazione, gli obiettivi primari e secondari, la durata, i criteri di superiorità, non-inferiorità ed equivalenza, la metodologia e l'analisi statistica dei dati. Sono state anche considerate informazioni redatte in sede di *safety report* da parte di Autorità regolatorie (FDA – Food and Drug Administration, EMA – European Medicine Agency, AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco).

3) Forza delle raccomandazioni e livello delle evidenze

Le raccomandazioni, salvo diversa indicazione in alcune parti dell'opera, sono state accompagnate dalla specifica del livello di forza della raccomandazione e del livello di qualità della evidenza a supporto delle stesse, basato su un *grading* espresso dalle lettere A, B, e C (forza della raccomandazione, rispettivamente "Fortemente raccomandato", Moderatamente raccomandato", "Opzionale") e dai numeri I, II, e III (livello delle evidenze, rispettivamente "I dati sono ricavati da almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi di studi controllati", "I dati sono ricavati da ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte", "Raccomandazione basata su rassegne casistiche o sul consenso di esperti").

Per l'edizione 2017 il metodo PICO è stato introdotto nella Sezione 1 dell'opera denominata 'I principali quesiti clinici nel paziente adulto', ovvero sui seguenti capitoli: Diagnostica Virologica, Diagnostica Immunologica, Perché e Quando iniziare, Come iniziare, Ottimizzazione, Fallimento Terapeutico. In conseguenza, tutta la sezione 1 risulta 'aggiornata'. Solo per motivi di leggibilità, si è scelto di non evidenziare in giallo tutti i testi dei capitoli della Sezione 1, da considerarsi comunque 'completamente nuova', evidenziando in giallo solo i titoli dei capitoli relativi.

Per le restanti parti delle Linee Guida, temporaneamente si è mantenuto la modalità utilizzata negli anni precedenti e comunque basata sulla evidenza di osservazioni prodotte nell'ambito di studi clinici randomizzati e di studi osservazionali, pubblicati su riviste *peer-reviewed*, o comunicate a Congressi Internazionali negli ultimi anni. In queste sezioni, sono evidenziati in giallo gli aggiornamenti rispetto all'edizione precedente.

Metodologia del processo di consenso per tutti i gruppi di lavoro

I gruppi di lavoro hanno stabilito una pianificazione del lavoro ed elaborato un testo attraverso la verifica progressiva dei contenuti per via telematica, con i quali è stato redatto il lavoro e raggiunta la condivisione in seduta plenaria, sia sui contenuti che sul grado di raccomandazione. Si è ritenuto di esprimere nel testo i casi in cui tale consenso non era unanime.

Piano di aggiornamento dell'opera

L'opera sarà soggetta a aggiornamento periodico (indicativamente annuale), o da definirsi in via straordinaria per la presenza di novità rilevanti (nuove registrazioni o indicazioni, dati innovativi su efficacia e sicurezza di impatto rilevante sulla pratica clinica). Obiettivo delle prossime edizioni è l'implementazione della metodologia P.I.C.O. anche per i restanti capitoli.

Dichiarazione dei conflitti d'interesse

Tutti i componenti dell'Expert Panel (EP) hanno sottoscritto una dichiarazione di conflitto di interessi che mettesse in evidenza ogni potenziale associazione (interessi finanziari, recepimento di *grant* di ricerca, partecipazione ad *advisory board*, incarichi di docenza ad eventi formativi sponsorizzati) con aziende coinvolte nella produzione di farmaci antiretrovirali o di materiali e strumenti diagnostici per il monitoraggio della terapia e della malattia, attuale o negli ultimi cinque anni. Sono stati applicati criteri di *disclosure* riconosciuti e comunemente impiegati a livello internazionale. Una lista delle dichiarazioni di conflitto di interesse per ciascun membro dell'EP è riportata in un apposito appendice. Nessun membro dell'EP - per ruoli, funzioni e attività svolta - ha percepito compenso.

Farmacovigilanza: l'importanza delle segnalazioni

E' opportuno ricordare l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse dei farmaci seguendo le indicazioni riportate sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco al seguente link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

Principali abbreviazioni utilizzate nell'opera

AZT/ZDV: zidovudina, d4T: stavudina, ddI: didanosina, 3TC: lamivudina, FTC: emtricitabina, ABC: abacavir, TDF: tenofovir, TAF: tenofovir alafenamide, EFV: efavirenz, NVP: nevirapina, ETV: etravirina, RPV: rilpivirina, IDV: indinavir, SQV: saquinavir, LPV: lopinavir, FPV: fosamprenavir, ATV: atazanavir, DRV: darunavir, TPV: tipranavir, ENF: enfuvirtide, ELV: elvitegravir, RAL: raltegravir, DTG: dolutegravir, MVC: maraviroc, NRTI: Inibitori nucleosidi(tidici della trascrittasi inversa, NNRTI: Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, IP o PI: Inibitori della proteasi, INI: inibitori dell'integrasi, "r": con booster di ritonavir, COBI: cobicistat, booster.

HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL

Responsabili Istituzionali

Chirianni Antonio, Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli
Galli Massimo, Università degli Studi di Milano, Milano

Coordinatori

Andreoni Massimo, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma
Antinori Andrea, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma
d'Arminio Monforte Antonella, Università degli Studi di Milano, Milano
Di Perri Giovanni, Università degli Studi di Torino, Torino
Lazzarin Adriano, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Comitato Esecutivo

Angarano Gioacchino, Università degli Studi di Bari, Bari
Di Biagio Antonio, Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Perno Carlo-Federico, Università degli Studi di Milano - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
Puoti Massimo, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
Rizzardini Giuliano, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Coordinamento Editoriale

Di Biagio Antonio, Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Marcotullio Simone, Nadir Onlus, Roma

Membri

Ammassari Adriana, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma
Angarano Gioacchino, Università degli Studi di Bari, Bari
Antinori Andrea, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma
Armignacco Orlando, Ospedale Belcolle, Viterbo
Babudieri Sergio, Università degli Studi di Sassari, Sassari
Bini Teresa, Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano
Bonfanti Paolo, ASST di Lecco, O. A. Manzoni, Lecco
Bonora Stefano, Università degli Studi di Torino, Torino
Borderi Marco, Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi, Bologna
Breveglieri Michele, Arcigay, Verona
Bruno Raffaele, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
Calza Leonardo, Università di Bologna, Bologna
Capobianchi Maria Rosaria, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma
Cagarelli Roberto, Regione Emilia-Romagna, Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Bologna
Calcagno Andrea, Università degli Studi di Torino, Torino
Castagna Antonella, Ospedale San Raffaele, Milano
Castelli Francesco, Università degli Studi di Brescia, Brescia
Cattelan Anna Maria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova
Cauda Roberto, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Cingolani Antonella, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Cinque Paola, Ospedale San Raffaele, Milano
Corbelli Giulio Maria, Plus Onlus, Bologna
d'Arminio Monforte Antonella, Università degli Studi di Milano, Milano
d'Ettore Gabriella, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma

De Carli Gabriella, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 De Luca Andrea, *Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 Di Biagio Antonio, *Ospedale Policlinico San Martino, Genova*
 Di Perri Giovanni, *Università degli Studi di Torino, Torino*
 Di Pietro Massimo, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
 El Hamad Issa, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
 Errico Margherita, *NPS Italia Onlus, Milano*
 Gaeta Giovanni Battista, *Il Università di Napoli, Napoli*
 Galli Massimo, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Gargiulo Miriam, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
 Gervasoni Cristina, *ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano*
 Giacommet Vania, *ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano*
 Giannini Adriana, *Regione Emilia-Romagna, Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Bologna*
 Gianotti Nicola, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Giaquinto Carlo, *Azienda Ospedaliera di Padova, Padova*
 Girardi Enrico, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Gori Andrea, *Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza*
 Grossi Paolo, *Università degli Studi dell'Insubria, Varese*
 Guaraldi Giovanni, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
 Lichtner Miriam, *Sapienza Università di Roma Polo Pontino, Roma*
 Liuzzi Giuseppina, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Lo Caputo Sergio, *Policlinico di Bari, Bari*
Madeddu Giordano, Università degli Studi di Sassari, Sassari
 Maggi Paolo, *Policlinico di Bari, Bari*
 Maggiolo Franco, *ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*
 Marchetti Giulia, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Marcotullio Simone, *Nadir Onlus, Roma*
 Maserati Renato, *Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*
 Mastroianni Claudio, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
 Matteelli Alberto, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
 Menichetti Francesco, *Università degli Studi di Pisa, Pisa*
 Mussini Cristina, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
 Nozza Silvia, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Oldrini Massimo, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Milano*
 Parruti Giustino, *Azienda Sanitaria Locale di Pescara, Pescara*
 Pascucci Maria Grazia, *Regione Emilia-Romagna, Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Bologna*
 Parrella Roberto, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
 Perno Carlo-Federico, *Università degli Studi di Milano - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*
Pezzotti Patrizio, Istituto Superiore di Sanità, Roma
 Prestileo Tullio, *ARNAS Ospedale Civico-Benfratelli, Palermo*
 Puoti Massimo, *Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*
 Puro Vincenzo, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Rancilio Laura, *Caritas Italiana, Milano*
 Ravizza Marina, *Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano*
 Rezza Gianni, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento di Malattie Infettive P.I., Roma*
Ripamonti Diego, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
 Rizzardini Giuliano, *ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano*
 Rusconi Stefano, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Santoro Maria, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Sarmati Loredana, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma
 Saracino Annalisa, *Università degli Studi di Bari, Bari*
 Sighinolfi Laura, *Azienda Ospedaliera - Universitaria di Ferrara, Ferrara*
 Stagnitta Maria, *Coordinamento Nazionale delle Comunità di Accoglienza, Firenze*
 Starmini Giulio, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
Sticchi Laura, Università degli Studi di Genova, Genova
 Tamburrini Enrica, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 Tambussi Giuseppe, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Tavio Marcello, *Azienda Ospedaliera-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona*
 Torti Carlo, *Università Magna Graecia, Catanzaro*
 Vaccher Emanuela, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*
 Viscoli Claudio, *Università di Genova (DISSAL) e Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS per l'Oncologia, Genova*
 Visintini Raffaele, *Ospedale San Raffaele, Milano*
 Vullo Vincenzo, *Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma*
 Zaccarelli Mauro, *Istituto Nazionale di Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Zuccotti Gian Vincenzo, *Università degli Studi di Milano, Milano*

Past Members

Antonucci Giorgio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Baldelli Franco, *Università degli Studi di Perugia, Perugia*
 Bucciardini Raffaella, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
 Carosi Giampiero, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
 Cerioli Alessandra, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Bologna*
 Ensolì Barbara, *Istituto Superiore di Sanità - CNAIDS, Roma*
 Ferrazzi Enrico, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Filice Gaetano, *Università di Pavia, Pavia*
 Finarelli Alba Carola, *Regione Emilia-Romagna, Prevenzione collettiva e Sanità pubblica, Bologna*

Floridia Marco, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
 Gabrielli Eugenia, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Guerra Ranieri, *Ministero della Salute, Roma*
 Ippolito Giuseppe, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Ivanovic Jelena, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
 Malena Marina, *Centro per le Malattie Diffusive, Verona*
 Mazzotta Francesco, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
 Moroni Mauro, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Morrone Aldo, *Istituto Nazionale Migranti e Povertà, Roma*
 Murri Rita, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 Nasta Paola, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
 Nicastri Emanuele, *Istituto Nazionale di Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Oleari Fabrizio, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
 Orlando Giovanna, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Palù Giorgio, *Università degli Studi di Padova, Padova*
 Pani Luca, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
 Pempinello Raffaele, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
 Pompa Maria Grazia, *Ministero della Salute, Roma*
 Rasi Guido, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
 Ricciardi Walter, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
 Ruocco Giuseppe, *Ministero della Salute, Roma*
 Sagnelli Evangelista, *Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli*
 Savasi Valeria Maria, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Signorini Liana, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
 Spina Michele, *Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano*
 Starace Fabrizio, *Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, Azienda USL, Modena*
 Serrantino Gaetana, *Azienda Ospedaliera - Universitaria Careggi, Firenze*
 Suter Fredy, *Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo*
 Tozzi Valerio, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Trotta Maria Paola, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
 Vella Stefano, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
 Viganò Alessandra, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*

PIANO DELL'OPERA

Introduzione e Metodologia

Sezione 1 - I principali quesiti clinici nel paziente adulto

7 Diagnostica Virologica
 16 Diagnostica Immunologica
 19 Perché e Quando iniziare
 22 Come Iniziare
 37 Ottimizzazione
 54 Fallimento Terapeutico
 60 P.I.C.O questions: elenco generale

Sezione 2 - Aspetti peculiari di gestione del paziente e della Terapia Antiretrovirale

66 Continuità di Cura
 69 Modelli di Gestione Assistenziale
 71 Valutazione e Preparazione del paziente
 74 Interruzione Terapeutica Strutturata
 74 Aderenza
 78 Qualità della Vita
 81 Farmacologia Clinica, Interazioni Farmacologiche, Farmacogenomica

Sezione 3 - Patologie associate all'infezione da HIV

85 Concetti di carattere generale
 88 Malattia Cardiovascolare
 91 Lipodistrofia
 92 Malattia Epatica
 94 Malattia dell'Osso
 96 Malattia Renale
 99 Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
 101 Salute Sessuale e Riproduttiva

103 Disturbi Neurocognitivi e/o Psichiatrici
106 Tumori
110 Infezione da Virus Epatitici
118 Tubercolosi
121 Infezioni Opportunistiche

Sezione 4 - Popolazioni cui porre attenzione

127 Donna
129 Gravidanza
135 Paziente fragile, Anziano e Geriatrico
137 Bambino e Adolescente
141 Immigrato

Sezione 5 - Questioni specifiche

143 Detenzione
147 Abuso di Sostanze
150 Profilassi Pre Esposizione
153 Profilassi Post Esposizione
157 Trapianti
160 Vaccinazioni
167 Costi della terapia antiretrovirale di combinazione e farmaci equivalenti

Dichiarazione sul Conflitto di Interessi

SEZIONE 1

I principali quesiti clinici nel paziente adulto

DIAGNOSTICA VIROLOGICA

1. Diagnosi di infezione cronica da HIV-1

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è basata sulla rilevazione di anticorpi specifici (test di screening), confermata da un test basato su *western-* o *immuno-blotting* (test di conferma), secondo le modalità previste dal documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Italia (Rep. N. 134/CSR del 27 luglio 2011) (11A11001) (G.U. Serie Generale n. 191 del 18 agosto 2011). Come test di screening vengono raccomandati gli *immuno-assay* almeno di quarta generazione, che associano la rilevazione di antigeni virali a quella degli anticorpi. Questa formulazione permette di rilevare la presenza di infezione anche nei casi in cui gli anticorpi non si siano ancora formati (infezione primaria) o nelle fasi avanzate in cui la profonda immunosoppressione si accompagna alla possibile perdita degli anticorpi. Nei casi in cui non sia possibile basarsi sugli anticorpi specifici, la rilevazione di acidi nucleici virali viene utilizzata per la conferma di diagnosi. *I test di conferma, come anche la rilevazione degli acidi nucleici, permettono di distinguere le infezioni da HIV-1 da quelle da HIV-2 (vedi sezione dedicata all'infezione da HIV-2).*

2. Viremia

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) si pone come marcatore surrogato e consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia) [1-3]. Studi recenti hanno messo in evidenza una nuova unità di misura, definita come "copie di HIV-RNA prodotte per anno" (*HIV viremia copy-years*), che corrisponde all'area sotto la curva dei valori longitudinali di viremia, e rappresenta la carica virale globale circolante nell'organismo nell'arco di tempo indicato. Quanto maggiore è la carica virale globale, tanto più alto è il rischio di progressione di malattia e morte, anche in pazienti con situazione immunitaria non ancora compromessa ($CD4 > 350/mm^3$) [4,5]. Ciò conferma che la produzione di particelle virali rappresenta, ancor oggi, la forza trainante nella progressione di malattia, anche in pazienti in ART. Il danno derivato dalla continua replicazione virale è inoltre aggravato dal rischio di comparsa di virus resistente ai farmaci antiretrovirali. Tutte queste considerazioni supportano da un lato la necessità di un continuo e attento monitoraggio in pazienti infetti da HIV che entrano in cura e, dall'altro, l'importanza di mantenere la carica virale la più bassa possibile durante l'intero trattamento.

3. Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, et al. Brief Report: Preventing HIV-1 Infection in Women Using Oral Preexposure Prophylaxis: A Meta-analysis of Current Evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73:606-8.
4. Grant RM, Lama JL, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New Engl J Med* 2010;363:2587-99.
5. 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.
6. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I. ANRS IPERGAY Study Group. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015; 2237-2246.
7. Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, et al. Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care*. 2016; 28 Suppl 1:48-55.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017: Update - A clinical practice guideline, 2017 https://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPGL2017_CommentNotice.pdf and <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>.
9. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. 2016.
10. Coleman R, Prins M. Options for affordable pre-exposure prophylaxis (PrEP) in national HIV prevention programmes in Europe. *Euro Surveill*. 2017;22(42)
11. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DH. Multidrug-resistant HIV-1 infection despite preexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2017; 376:501-2.
12. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL et al. Newly Acquired Infection With Multidrug-Resistant HIV-1 in a Patient Adherent to Preexposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 76:e104-e106.
13. Marcus JL, Hurley LB, Nguyen DP, Silverberg MJ, Volk JE. Redefining Human Immunodeficiency Virus (HIV) Preexposure Prophylaxis Failures. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 1768-1769.
14. Whitlock G, McCormack C, Fearnley J, McOwan A. High HIV incidence in men who have sex with men attending for postexposure prophylaxis: a service evaluation. *Sex Transm Infect* 2016; 93: 214-216
15. Puro V, De Carli G, Piselli P, et al. HIV incidence among men who have sex with men prescribed postexposure prophylaxis. *AIDS*. 2012;26:1581-3.
16. Smith DK, Pals SL, Herbst JH, Shinde S, Carey JW. Development of a clinical screening index predictive of incident HIV infection among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60: 421-7.
17. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as Prevention: Characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74: 112-116
18. Mabileau G, Schwarzungier M, Flores J, et al. HIV-serodiscordant couples desiring a child: 'treatment as prevention,' preexposure prophylaxis, or medically assisted procreation? *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:341.e1-12.

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Criteri per l'offerta

La profilassi post-esposizione (PPE) con ART è ormai parte integrante del complesso di misure disponibili per ridurre il rischio di trasmissione del virus HIV [1].

In generale il rischio di trasmissione di HIV in seguito ad una singola esposizione ad una fonte con infezione accertata è in media dello 0.3-0.5%. Alcune circostanze o fattori ne determinano un aumento, altre una riduzione.

In considerazione della molteplicità dei fattori – legati all'esposizione, alla fonte e all'esposto – che concorrono alla determinazione del rischio nel singolo caso (a titolo esemplificativo, per le esposizioni occupazionali, profondità della lesione, dispositivi di barriera; per le esposizioni sessuali, presenza di sangue, infezioni a trasmissione sessuale -IST, circoncisione), si raccomanda in ogni caso la valutazione di un esperto. In particolare, la probabilità di trasmissione correla significativamente con la concentrazione di HIV nel materiale cui ci si espone, sia esso sangue o secrezioni genitali.

In caso di paziente-fonte in ART con HIV-RNA inferiore alle 200 copie/mL nel plasma da almeno 6 mesi e non affetto da IST, la trasmissione di HIV per via sessuale al partner non infetto e a sua volta non affetto da IST è ritenuta altamente improbabile. I risultati pubblicati dello studio osservazionale PARTNER confermano l'assenza di casi di trasmissione in coppie sierodiscordanti che riportassero rapporti sessuali senza utilizzo di profilattico, nelle quali il partner HIV positivo fosse in terapia e con carica virale inferiore alle 200 copie/mL: il limite superiore di confidenza al 95% (LSC95%) è di 0.3 per 100 anni-coppia di follow-up, di 0.71 limitatamente ai rapporti anali, e di 2.23 per i rapporti anali recettivi con eiaculazione sul totale della popolazione [2]. A questi risultati si aggiungono quelli dello studio osservazionale OPPOSITES ATTRACT che non ha identificato casi di trasmissione in coppie maschili sierodiscordanti (LSC95% di 0.62, 1.16 e 2.79, rispettivamente) [3], e i risultati finali dello studio HPTN 052 che confermano come nessuna trasmissione di HIV si sia verificata in tutto il periodo di studio da partner HIV positivi che fossero in ART con HIV-RNA inferiore alle 200 copie/mL [4].

In caso di esposizione occupazionale a sangue di paziente fonte con viremia non rilevabile negli ultimi mesi, la soppressione virologica riflette il livello di virus libero nel sangue periferico [5].

In base a tali considerazioni la PPE non è raccomandata in caso di paziente fonte con viremia stabilmente inferiore alle 200 copie/mL negli ultimi mesi. Si raccomanda di verificare il livello di HIV-RNA della fonte **se riferito e non documentabile**, iniziando la PPE in attesa del risultato.

Sempre per quanto riguarda gli individui in ART con soppressione virologica, il ruolo delle IST nell'incrementare il rischio di trasmissione determinando un aumento della viremia è incerto: i dati disponibili suggeriscono che l'effetto medio di

una co-infezione con IST sulla carica virale negli individui in ART sia meno di 1 log₁₀ di differenza (0.11 log; intervallo di confidenza al 95% -0.62-0.83), e che sia quindi improbabile una diminuzione dell'efficacia del trattamento come prevenzione. Va comunque evidenziato che non ci sono dati sufficienti per escludere la possibilità che particolari IST rappresentino una minaccia più grande [6]. È comunque sempre opportuno indagare e trattare le IST in entrambi i partner, ove possibile, indipendentemente dal sierostato e dalla carica virale. La PPE rappresenta, infatti, una importante occasione di prevenzione, per la possibilità di proporre l'effettuazione di test di screening per HIV, IST ed epatite, la somministrazione di eventuali terapie e vaccinazioni, e per identificare le persone a rischio sostanziale di acquisire l'infezione da HIV; per queste persone, la PPE dopo un evento specifico può costituire una porta di accesso alla Profilassi Pre-Esposizione (PrEP) nel caso in cui si evidenzi un rischio sostanziale di esposizione ricorrente ad HIV sulla base dei comportamenti sessuali o iniettivi riferiti [7].

L'offerta della PPE è raccomandata in caso di:

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PAZIENTE FONTE	RISCHIO MEDIO (IC 95%) o MEDIANO (%; INTERVALLO) PER SINGOLA ESPOSIZIONE AD HIV ACCERTATO	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Occupazionale			
Puntura con ago usato in vena o arteria. Lesione profonda con ago non usato in vena o arteria, o tagliente solido, visibilmente contaminati da sangue.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile; HIV non noto, in attesa del risultato; HIV negativo ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); Che rifiuta di sottoporsi a test. 	<ul style="list-style-type: none"> 0.25% (IC 95% 0.12-0.47) Il rischio può aumentare fino a 10 volte a seconda dell'inoculo e della contagiosità della fonte. 	[5,8,9,10] [10]
Contaminazione congiuntivale con sangue o liquor.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile. 	<ul style="list-style-type: none"> 0.09% (IC 95% 0.006-0.50) 	[5,8]
Esposizione a materiale a elevata concentrazione virale con qualsiasi modalità.	<ul style="list-style-type: none"> Colture, sospensioni concentrate di HIV. 		[11-12]
Non occupazionale			
Rapporto recettivo anale con o senza eiaculazione interna.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile; HIV negativo o non noto ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); Violenza sessuale. 	<ul style="list-style-type: none"> Anale con eiaculazione interna: 1.43 (0.042–3.0%) Anale senza eiaculazione interna: 0.65% (IC 95% 0.15–1.53) 	[13] [13]
Rapporto recettivo vaginale con o senza eiaculazione interna, orale (fare una fellatio) con eiaculazione interna.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile; HIV negativo o non noto ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); Violenza sessuale. 	<ul style="list-style-type: none"> Vaginale con eiaculazione interna: 0.1 (0.004–0.32%) Vaginale senza eiaculazione interna: NA Fattori relativi alla fonte HIV+ (in assenza di terapia) <ul style="list-style-type: none"> IST ulcerativa: 0.0041 Non IST ulcerativa: 0.0011 RNA<1700 cp/mL: 0.0001 RNA>38500 cp/mL: 0.0023 +log₁₀ RNA: RR 2.89 Fattori relativi all'esposta HIV- <ul style="list-style-type: none"> IST -HSV2: RR 2.14 IST -<i>T. vaginalis</i>: RR 2.57 IST ulcerativa: RR 2.65 cervicite, vaginite: RR 3.63 Orale: 0.02 (0–0.04%) 	[13] [13] [3, 14] [15] [15]
Rapporto insertivo anale o vaginale.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile. 	<ul style="list-style-type: none"> Anale 0.06 (0.06–0.065%) Fattori relativi all'esposto HIV- <ul style="list-style-type: none"> Circonciso: 0.11% (IC 95% 0.02–0.24) Non circonciso: 0.62% (IC 95% 0.07–1.68) Vaginale 0.082 (0.011–0.38%) Fattori relativi all'esposto HIV- <ul style="list-style-type: none"> Circonciso: RR 0.53 Fattori relativi alla fonte HIV+ (in assenza di 	[13] [13] [15] [3, 14]

		terapia) <ul style="list-style-type: none"> • IST ulcerativa: 0:0041 • Non IST ulcerativa: 0:0011 • RNA<1.700 cp/mL: 0:0001 • RNA>38.500 cp/mL: 0:0023 • +log₁₀ RNA: RR 2.89 	[15]
Scambio di siringa o altro materiale utilizzato in comune con altri per l'uso di sostanze stupefacenti.	<ul style="list-style-type: none"> • A prescindere dallo stato sierologico della fonte. 	<ul style="list-style-type: none"> • 0.8 (0.63-2.4%) 	[16]

NB: Le probabilità di infezione per esposizione sessuale si riferiscono a rapporti sessuali senza utilizzo di profilattico; si assume che le probabilità in seguito a protezione inefficace (rottura, scivolamento del preservativo) siano simili.

L'offerta della PPE non è raccomandata in caso di:

MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PAZIENTE FONTE
Rapporto orale vaginale (cunnilingus) sia fatto che ricevuto. Persone che ricevono la fellatio, con o senza eiaculazione interna. Altre modalità di esposizione sessuale quali i rapporti non penetrativi (p.es. petting).	Indipendentemente dallo stato sierologico della fonte.
Puntura con ago abbandonato/da strada	

* per quanto riguarda il rapporto oro-ale, non sono disponibili sufficienti dati di letteratura e pertanto la valutazione andrà effettuata concordemente tra il curante e l'esposto sulla base delle caratteristiche del singolo episodio.

Scelta del trattamento

Qualsiasi ART raccomandata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV, che escluda la nevirapina e l'abacavir (HLAB5701*), può essere utilizzata per la PPE, con le stesse controindicazioni. In caso di esposizione a persona con infezione non controllata, devono essere prese in considerazione l'anamnesi terapeutica (storia farmacologica, resistenze) e la storia clinica dell'esposto (i.e. la presenza di altre infezioni suscettibili di rispondere a ART quali HBV). Nella scelta di una terapia empirica, non essendoci dati che indichino una superiorità di un trattamento di PPE rispetto ad un altro in termini di capacità di bloccare la replicazione dell'inoculo iniziale di virus, vanno privilegiate le combinazioni con buona tollerabilità, più maneggevoli e con scarse interazioni farmacologiche, per favorire il completamento della terapia. Dai dati derivanti dal Registro Italiano di Profilassi Post-Esposizione e da studi e trial clinici di confronto, le combinazioni meglio tollerate, con la minore frequenza di effetti collaterali e di interruzioni, risultano quelle TDF/FTC con inibitori della integrasi, TDF/FTC+RAL, e TDF/FTC/EVG/COBI o TDF/FTC+DTG (Tab. 1), che hanno in più il vantaggio della monosomministrazione quotidiana, e nel caso di DTG l'elevata barriera genetica [17-20]; in alternativa, è stata rilevata una buona tollerabilità anche per TDF/FTC+DRV/r [21] e TDF/FTC/RPV [22].

Tabella 1 - Tasso di completamento di PPE

REGIME (28 GIORNI)	STUDIO	PERSONE ARRUOLATE	TIPO DI ESPOSIZIONE	INTERRUZIONI PER EFFETTI COLLATERALI	COMPLETAMENTO
TDF/FTC+DRV/RTV	Fätkenheuer et al., 2016	155	Occupazionale e non	0.6%	93.5% (68% dei quali con effetti collaterali)
	IRAPEP, 2017	45	Occupazionale e non	Nessuna	97.8%(31.1% dei quali con effetti collaterali)
TDF/FTC/RPV	Foster et al., 2015	100	Sessuale	1%	92% (88% dei quali con effetti collaterali clinici, 56% con alterazioni ematochimiche)
TDF/FTC+RAL	Mayer et al., 2012	100	Sessuale	Nessuna	84%
	IRAPEP, 2017	556	Occupazionale e non	1.3%	95.5%(18% dei quali con effetti collaterali)
TDF/FTC/EVG/COBI	IRAPEP, 2017	121	Occupazionale e non	Nessuna	100% (10.7% dei quali con effetti collaterali)
	Mayer et al., 2017	100	Sessuale	4%	83%
	Inciarte et al., 2017	119	Sessuale	0.8%	85%
TDF/FTC+DTG	Carr et al., 2017	100	Sessuale	1%	90%

INDICAZIONI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
La PPE deve essere iniziata al più presto, preferibilmente entro 1-4 ore, e non oltre le 48.	[AII]	[23]
Le persone esposte che hanno intrapreso la PPE dovranno essere valutate da un esperto entro 48-72 ore dall'inizio.	[AIII]	
Nel counselling vanno illustrati i rischi connessi alla specifica esposizione, inclusa la contagiosità della fonte (cART, viremia, IST, ecc.) se disponibile, al fine di facilitare una corretta percezione della probabilità di infezione e favorire la decisione consapevole (consenso informato) di accettare o rifiutare l'offerta della PPE.	[AIII]	
In caso di fonte disponibile di sierostato ignoto, condurre un'indagine epidemiologica mirata ed effettuare il test HIV previo consenso; il risultato deve essere disponibile prontamente, ricorrendo eventualmente a test rapidi. Ove questo non sia possibile nei tempi dovuti, è consigliabile iniziare il trattamento e programmare una nuova visita per rivalutare il rischio, acquisito il risultato del test della fonte.	[AIII]	[24]
Nel caso di esposizione sessuale a rischio con partner occasionale per la quale è ritenuto opportuno iniziare la PPE, l'esposto deve essere invitato e motivato a rintracciare la fonte al fine di rendere possibile una valutazione appropriata della necessità di iniziare, proseguire o interrompere la PPE.	[BIII]	[25]
Il paziente fonte che neghi il consenso all'esame deve essere considerato come infetto.	[AIII]	
Per la diagnosi della fonte sono da preferire i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo. Non è indicato il	[AII]	[26]

ricorso routinario a tecniche biomolecolari (RNA e DNA) ai fini dell'accertamento.		
In caso di fonte con infezione da HIV, l'esecuzione ad hoc dei test di resistenza agli antiretrovirali non è raccomandata.	[AIII]	
Esami di base e controlli per l'esposto		
L'esposto deve essere sottoposto a: sierologia per HIV (preferibili i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo, non è indicato il ricorso a tecniche biomolecolari); test per altre patologie (esposizione occupazionali o parenterali: epatite B e C; esposizioni sessuali: epatite A, B, C, lue, altre IST) come appropriato; è consigliabile prelevare un campione di sangue e conservarlo per eventuali accertamenti successivi.	[AIII]	
Durante il counseling iniziale vanno indagate eventuali esposizioni precedenti, sintomi riferibili all'infezione da HIV, comportamenti a rischio riportati dall'esposto.	[AIII]	
La PPE non dovrebbe essere somministrata a chi rifiuta l'esecuzione del test sierologico iniziale.	[BIII]	
Nel caso in cui l'esposto risulti HIV positivo a tempo zero, la prosecuzione della terapia iniziata va valutata in base allo stadio di infezione risultante dal suo stato clinico e viroimmunologico.	[AIII]	
L'esposto donna in età fertile che non usi mezzi contraccettivi efficaci deve essere sottoposto a test per β -HCG.	[AIII]	
Effettuare una visita al basale, da ripetere dopo una settimana per verificare tollerabilità della PPE e aderenza. Indagare e sostenere l'aderenza ad ogni visita, valutando la tollerabilità del regime prescritto ed eventuali interazioni farmacologiche.	[BII]	[27]
Concordare con l'esposto la cadenza dei controlli successivi, incluse le modalità per ricontattarlo se non dovesse presentarsi. L'esposto va attivamente richiamato per completare i controlli sierologici.	[AII]	[28]
Il medico può prescrivere altre indagini biochimiche e sierologiche in base all'anamnesi patologica dell'esposto e della fonte quando disponibile.	[BIII]	
Una visita di controllo clinico deve essere effettuata al termine della PPE, completata o meno, e al termine dei controlli sierologici.	[AIII]	
I controlli sierologici definitivi per accertare o escludere l'infezione da HIV devono essere effettuati a 45 giorni dalla fine della PPE se viene utilizzato un test sierologico basato sulla rilevazione di antigene e anticorpo, o a 3 mesi se viene utilizzato un test anticorpale.	[AI]	[29-30]
L'opportunità di eseguire indagini di laboratorio per evidenziare eventuali alterazioni ematochimiche indotte dalla PPE deve essere valutata dall'esperto.	[AII]	
Non è indicato il ricorso a metodiche biomolecolari, se non su indicazione dell'esperto.	[AII]	[26]
Ogni occasione di contatto dell'esposto con la struttura deve essere utilizzata per rinforzare i messaggi preventivi.	[AIII]	
Regimi di profilassi		
La PPE va intrapresa con un regime di combinazione a tre farmaci e proseguita per 28 giorni.	[AIII]	
La gravidanza non rappresenta un criterio assoluto di esclusione dalla PPE; nelle donne in gravidanza o progetto di prole o per le quali l'esposizione comporti la possibilità di concepimento è sconsigliato l'uso di efavirenz (possibile teratogenicità).	[AII]	[31]
In caso di contraccezione post-coitale, evitare regimi contenenti efavirenz o IP/r; sono indicati raltegravir o dolutegravir per non interferenza con i livelli di levonorgestrel o di ulipristal	[AII]	[32]
Regimi consigliati		
2 N(t)RTI + INI (inibitore dell'integrasi)*; * raccomandato se uso di contraccezione post-coitale, e indicato in caso di inizio tardivo della PPE. Preferibile in termini di tollerabilità	[AII]	[17-20,32-33]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Haase AT. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. *Nature* 2010; 464:217-23.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016; 316:171-81.
- Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as Prevention: Characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 74: 112-116.
- Bavinton B, Grinsztejn B, Phanuphak N, et al. HIV treatment prevents HIV transmission in male serodiscordant couples in Australia, Thailand and Brazil. 9th International AIDS Society Conference on HIV Science, Paris, abstract no TUAC0506LB, July 2017.
- Expert Advisory Group on AIDS. Updated recommendation for HIV post-exposure prophylaxis (PEP) following occupational exposure to a source with undetectable HIV viral load (December 2013); e Minutes of discussion. Disponibili su: <https://www.gov.uk/government/groups/expert-advisory-group-on-aids#minutes>;
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/275060/EAGA_advice_on_PEP_after_exposure_to_UD_source_Dec13.pdf
- Champredon D, Bellan SE, Delva W, et al. The effect of sexually transmitted co-infections on HIV viral load amongst individuals on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2015; 15:249
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV -- United States, 2016. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf>.
- 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.
- Joyce MP, Kuhar D, Brooks JT. Notes from the field: occupationally acquired HIV infection among health care workers - United States, 1985-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 63:1245-6.
- Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997; 337: 1485-90.
- Ippolito G, Puro V, Heptonstall J, Jagger J, De Carli G, Petrosillo N. Occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers: worldwide cases through September 1997. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 365-83.
- Alteri C, Soria A, Bertoli A, et al. HIV-1 Laboratory Contagion During Recombination Procedures With Defective Constructs. 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 18LB, 2016.
- Benn P, Fisher M, Kulasegaram R, on behalf of the BASHH PEPSE Guidelines Writing Group Clinical Effectiveness Group. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int J STD AIDS* 2011;22: 695-708.
- Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1 discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357:1149-53.

15. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis* 2012; 205:358–65.
16. Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2006;20: 805-12.
17. De Carli G, Schifano E, Agresta A, et al. Adverse effects and associated treatment discontinuation of antiretroviral regimens used in HIV Post-Exposure Prophylaxis. 9th Italian Conference on AIDS and Antiviral Research, Siena, abstract no OC59, June 2017.
18. Mayer KH, Jones D, Oldenburg C, et al. Optimal HIV postexposure prophylaxis regimen completion with single tablet daily elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine compared with more frequent dosing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75: 535–539.
19. Inciarte A, Leal L, Gonz ales E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus ritonavir-boosted lopinavir or cobicistat-boosted elvitegravir as a single-tablet regimen for HIV post-exposure prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2857–2861.
20. McAllister JW, Towns JM, McNulty A, et al. Dolutegravir with tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine as HIV postexposure prophylaxis in gay and bisexual men. *AIDS*. 2017;31:1291-1295.
21. F tkenheuer G, Jessen H, Stoehr A, et al. PEPDar: A randomized prospective noninferiority study of ritonavir-boosted darunavir for HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med*. 2016;17: 453-9.
22. Foster R, McAllister J, Read TR, et al. Single-tablet emtricitabine- rilpivirine-tenofovir as HIV post-exposure prophylaxis in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1336-41.
23. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339:1409-14.
24. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to Human Immunodeficiency Virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:875-892
25. Greub G, Gallant S, Zurn P, et al. Spare non-occupational HIV post-exposure prophylaxis by active contacting and testing of the source person. *AIDS* 2002; 16:1171-6.
26. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm - United States, 2011–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 489-94.
27. Kijak GH, Kim JH. Timing, adherence, resistance... and persistence? New insight into the mechanisms of failure of HIV-1 post exposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2013; 208:1542-4.
28. Bentz L, Enel P, Dunais B, et al. Evaluating counseling outcome on adherence to prophylaxis and follow-up after sexual HIV-risk exposure: a randomized controlled trial. *AIDS Care* 2010;22: 1509-16.
29. Li H, Blair L, Chen Y, et al. Molecular mechanisms of HIV type 1 prophylaxis failure revealed by single-genome sequencing. *J Infect Dis* 2013; 208:1598–603.
30. Gaines H, Albert J, Axelsson M, et al. Six-week follow-up after HIV-1 exposure: a position statement from the Public Health Agency of Sweden and the Swedish Reference Group for Antiviral Therapy. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48:93-8.
31. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center, 2011.
32. Anderson MS, Hanley WD, Moreau AR, et al. Effect of raltegravir on estradiol and norgestimate plasma pharmacokinetics following oral contraceptive administration in healthy women. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71: 616-20.
33. Marsden MD, Krogstad PA, Zack JA. Virological evidence supporting the use of raltegravir in HIV post-exposure prophylaxis regimens. *Antivir Ther* 2012; 17:1375-9.

TRAPIANTI

I dati di letteratura disponibili dimostrano la piena congruenza dell'indicazione al trapianto nei pazienti HIV con una malattia organo-specifica terminale di qualsiasi tipo, purch  venga documentata infezione da HIV asintomatica e risposta immuno-virologica adeguata in caso di trattamento con ART.

Tutti i pazienti con infezione da HIV e possibile malattia organo-specifica terminale dovrebbero essere regolarmente e opportunamente monitorizzati presso il loro centro clinico (centro inviante) per la presenza sia di *indicazioni al trapianto*, sia dei *requisiti di idoneit * indispensabili per la procedura. Nell'ambito dei *requisiti di idoneit * sono da intendersi:

- ✓ I requisiti *standard* che tutti i pazienti con malattia organo specifica terminale devono rispettare per essere sottoposti a trapianto (vedi Tab. 1 - es.: tipo e grado di insufficienza d'organo, condizioni generali, tipologia di comorbidit , ecc.);
- ✓ I requisiti *specifici* richiesti dal PNT-HIV (vedi Tab. 2, 2bis, 3).

Accuratezza e universalit  dello screening della popolazione HIV presso i centri inviati (potenzialmente rappresentati da *tutti* i centri HIV del nostro Paese) costituiscono la *conditio sine qua non* per l'immissione in lista del maggior numero possibile di pazienti idonei presso i Centri trapianto che hanno aderito al PNT-HIV e che sono stati autorizzati dal CNT.

Tabella 1 - Elementi da considerare nella valutazione preliminare della candidatura a trapianto di organo solido in pazienti HIV con malattia organo-specifica terminale.

CRITERI GENERALI
<ul style="list-style-type: none"> - Completa e comprovata astinenza da alcol e altre sostanze di abuso da almeno 6 mesi (l'uso di metadone non controindica il trapianto di qualunque organo). - Stabilit� psicologica. - Stabilit� socio-familiare. - Assenza di gravidanza in atto. - Accurata anamnesi delle comorbidit�. - Piena compliance. - Pregressi interventi chirurgici.
CRITERI ORGANO-CORRELATI
<ul style="list-style-type: none"> - A seconda del tipo di organo (ad esempio <i>CTP score</i> e <i>MELD score</i> nel caso del fegato, ecc.).