

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

Luglio 2012

Su mandato del *Ministro della Salute*



In collaborazione con



Ministero della Salute

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e



Riscoprire un momento di unità e confronto su una materia così delicata quale quella delle Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 è oggi imprescindibile e doveroso non solo nei confronti di tutti gli operatori sanitari e dei pazienti del nostro paese, ma anche dei decisori sanitari regionali e locali, al fine di garantire un corretto standard di cura di una patologia troppo spesso dimenticata.

Se, con preoccupazione, i dati di epidemiologia del nostro paese ci dicono che il numero delle persone inconsapevoli della loro infezione da HIV è tutt'altro che limitato, tuttavia, poter dire che l'assistenza clinica e diagnostica ora ha uno strumento solido in più a disposizione, ci conforta e ci rassicura.

Come Responsabili Istituzionali di questo progetto storico, non possiamo fare altro che compiacerci dell'enorme energia che tutti i partecipanti hanno profuso per la sua realizzazione e compimento.

Oltre che un ringraziamento doveroso a tutti gli attori, non nascondiamo che siamo orgogliosi nel poter constatare come l'entusiasmo, la discussione anche accesa, le diverse prospettive, riescano poi, infine, a convergere in una sintesi lucida ed elevata, in nome delle esigenze assistenziali di questa tremenda epidemia, che sono il vero motore di questo progetto.

*Barbara Ensoli
Mauro Moroni*

Questo tempestivo aggiornamento delle Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 è stato progettato e realizzato con l'obiettivo di definire le indicazioni al governo clinico di questa patologia, in linea con quanto già fatto in altre nazioni europee, attraverso una partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e stesura dei contenuti. Hanno partecipato con entusiasmo e grande spirito di collaborazione diversi organismi istituzionali, associazioni dei pazienti e numerosi specialisti.

Il progetto prevede la pubblicazione della attuale versione ed una continuità nella stesura delle prossime versioni con il coinvolgimento del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS, della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Si cercherà di assicurare la divulgazione delle presenti Linee Guida a tutte le strutture e persone coinvolte e interessate.

Si è cercato di rendere omogeneo il testo in tutti i suoi capitoli e per alcuni argomenti complessi sono state scelte formulazioni sintetiche per fornire uno strumento utile all'applicazione pratica delle indicazioni. Il largo uso di Tabelle, che speriamo risultino di facile consultazione, ne è un esempio pratico.

Il coinvolgimento di un numero così rilevante di partecipanti al progetto di redazione delle Linee Guida non ha avuto esclusivamente la finalità di garantire la multidisciplinarietà delle esperienze per avere una pubblicazione autorevole, ma soprattutto quella di favorire la condivisione e l'applicazione di regole accettate e aggiornate nella pratica clinica di tutti i giorni.

Adriano Lazzarin

INTRODUZIONE METODOLOGICA

Obiettivi e definizione del target

L'obiettivo principale dell'opera *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* è quello di fornire elementi di guida per la prescrizione della terapia antiretrovirale e per la gestione dei pazienti HIV-positivi agli infettivologi, agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente in trattamento, nonché fornire un solido punto di riferimento per le associazioni di pazienti, gli amministratori, i decisori politici e comunque tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo.

Modalità di definizione degli argomenti clinici chiave e dei quesiti principali

Gli argomenti sono stati derivati dall'analisi della letteratura scientifica, dalla valutazione comparativa di altri documenti di linee-guida e dalla esperienza clinica (si veda il successivo piano dell'opera). I quesiti principali e i bisogni clinici sono stati rilevati dall'analisi delle aree controverse in cui la decisione clinica maggiormente necessita criteri di riferimento e raccomandazioni, secondo il principio della medicina basata sulle evidenze.

Criteri di composizione dell'HIV/AIDS Italian Expert Panel, organizzazione e piano di stesura dell'opera

Su mandato del Ministro della Salute al Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (CNAIDS-ISS), formalmente incaricato dal Ministro, l'*HIV/AIDS Italian Expert Panel* (EP) è stato composto da membri della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) e della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS (CAA) - organi consultivi del Ministero della Salute, e da esperti individuati dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

Sono stati stabiliti gli organi di governo (Comitato Esecutivo – CE) e coordinamento (Coordinatore, Coordinatori Editoriali e Responsabili Istituzionali) dell'EP, il cui criterio generale di composizione è stato il principio della competenza clinica e scientifica e quello di *expertise* sugli aspetti chiave della patologia, ivi comprese le sue implicazioni sociali e culturali. Il criterio specifico di scelta dei membri dell'EP ha riguardato vari aspetti di conoscenza ed esperienza clinico-scientifica, esperienza come appartenente ad associazioni pazienti o comunque associazioni operanti nel settore, *expertise* metodologica e di gestione, nonché di implementazione e sintesi.

E' stato redatto un piano di stesura dell'opera, il numero di battute assegnate a ciascun capitolo, l'organizzazione metodologica ed editoriale comprese le necessità di Tabelle, Grafici, Algoritmi, nonché l'individuazione degli elementi di raccordo con la precedente edizione.

L'EP è stato organizzato in gruppi di lavoro, in base alle competenze specifiche. In ciascun gruppo sono stati identificati un coordinatore di gruppo e un responsabile della stesura del capitolo, tuttavia è stata lasciata ampia libertà ai gruppi nella eventuale ridefinizione dei ruoli interni a seconda delle necessità, al fine di garantire il compimento delle vari parti dell'opera.

CNAIDS-ISS e SIMIT hanno quindi firmato un accordo in merito ai compiti di divulgazione dell'opera e traduzione, affidati a quest'ultima.

Metodo di raccolta delle evidenze scientifiche a supporto delle raccomandazioni

Le raccomandazioni espresse nell'opera (vedi in seguito) sono state basate 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 due anni. Gli studi

controllati 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*).

Dichiarazione dei conflitti d'interesse

Tutti i componenti dell'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 educazionali 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.

Forza delle raccomandazioni e livello delle evidenze

Le raccomandazioni 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) e dai numeri I, II, e III (livello delle evidenze). Il *grading* utilizzato [modificato da 1, 2], è di seguito riportato:

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

A	Fortemente raccomandato.
B	Moderatamente raccomandato.
C	Opzionale.

LIVELLO DI EVIDENZA

LIVELLO I	I dati sono ricavati da almeno uno studio controllato e randomizzato con potenza sufficiente o da metanalisi di studi controllati.
LIVELLO II	I dati sono ricavati da ricerche non randomizzate o da studi osservazionali di coorte.
LIVELLO III	Raccomandazione basata su rassegne casistiche o sul consenso di esperti.

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed (March 18, 2010).

2. Ricerche cliniche, metanalisi, linee-guida: a chi credere? Bollettino di informazione sui farmaci XIII 2006 n.5:217-221.

Metodologia del processo di consenso, formale e informale

I gruppi di lavoro hanno stabilito una pianificazione del lavoro ed elaborato un prodotto attraverso la verifica progressiva dei contenuti attraverso contatti via mail, con i quali è stato redatto il lavoro e raggiunta la condivisione, sia sui contenuti che sul grado di raccomandazione. Nei casi in cui tale consenso non era unanime, i problemi aperti sono stati riportati al CE che ha stabilito un ulteriore percorso per la evoluzione delle parti dell'opera e per il raggiungimento del consenso con il gruppo di lavoro.

Metodo di sintesi e approvazione del lavoro

Tutte le parti sono state inviate al CE per la revisione finale. Il CE le ha esaminate, esprimendo una valutazione attraverso schede specifiche in cui erano suddivisi i commenti di natura tecnica e di tipo editoriale. Il resoconto finale del CE è stato trasmesso ai gruppi incaricando il coordinatore di gruppo o suo delegato di favorire la rielaborazione delle parti dell'opera da parte del gruppo stesso in relazione con le valutazioni espresse dal CE. Laddove necessario, i gruppi di lavoro e il CE hanno interagito direttamente in *mailing list* aperte al fine di arrivare al massimo livello di condivisione. Il CE ha quindi redatto in via definitiva l'opera, che è stata inviata per le valutazioni finali a tutti i membri dell'EP.

Alla fine del processo sopra descritto si è tenuto un incontro che ha visto coinvolti la maggior parte dei membri dell'EP disponibili. Le parti con più novità rispetto all'edizione precedente sono state approfonditamente discusse e si è raggiunta una sintesi. Il documento è stato, infine, approvato all'unanimità e trasmesso per l'approvazione finale alla Commissione Nazionale AIDS.

Proposta di istituzione di creazione di indicatori

Successivamente alla approvazione finale, l'opera è stata pubblicata sui siti del Ministero della Salute e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali.

E' intenzione degli organi di governo istituire indicatori da divulgarsi principalmente tra i medici operanti nel settore, ma anche tra gli altri attori, che possano aiutare le successive stesure/aggiornamenti dell'opera a risolvere potenziali criticità nell'applicazione di quanto scritto nell'opera.

Strategia di divulgazione dell'opera

Come detto in precedenza, CNAIDS-ISS e SIMIT hanno firmato un accordo in merito ai compiti di divulgazione dell'opera e traduzione, affidati a quest'ultima. La strategia di disseminazione è basata sulla redazione anche di una versione breve. E' stata inoltre prevista una versione a forma di articolo scientifico originale, da inviare per pubblicazione a rivista internazionale specializzata *peer-reviewed*.

Piano di aggiornamento dell'opera

Sono evidenziati in giallo i cambiamenti rispetto all'edizione precedente (**Ottobre 2011**). L'opera sarà soggetta a revisione periodica (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 significativo sulla pratica clinica).

Andrea Antinori
Orlando Armignacco
Giampiero Carosi
Simone Marcotullio
Francesco Mazzotta
Evangelista Sagnelli
Stefano Vella

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL

Responsabili Istituzionali

Ensoli Barbara, *Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale AIDS, Roma*
Moroni Mauro, *Università degli Studi di Milano, Milano*

Coordinatore

Lazzarin Adriano, *Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*

Coordinatori Editoriali

Antinori Andrea, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Armignacco Orlando, *Ospedale Belcolle, Viterbo*
Marcotullio Simone, *Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale AIDS; Nadir Onlus, Roma*

Comitato Esecutivo

Antinori Andrea, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Carosi Giampiero, *Università degli Studi di Brescia, Brescia*
Marcotullio Simone, *Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale AIDS; Nadir Onlus, Roma*
Mazzotta Francesco, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
Sagnelli Evangelista, *Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli*
Vella Stefano, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*

Membri Istituzionali

Oleari Fabrizio, *Ministero della Salute, Roma*
Pani Luca, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Pompa Maria Grazia, *Ministero della Salute, Roma*
Ruocco Giuseppe, *Ministero della Salute, Roma*

Membri

Ammassari Adriana, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Andreoni Massimo, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Angarano Gioacchino, *Università degli Studi di Bari, Bari*
Babudieri Sergio, *Università degli Studi di Sassari, Sassari*
Baldelli Franco, *Università degli Studi di Perugia, Perugia*
Bini Teresa, *Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano*
Bonfanti Paolo, *Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco, Lecco*
Bonora Stefano, *Università degli Studi di Torino, Torino*
Borderi Marco, *Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi, Bologna*
Bruno Raffaele, *Policlinico San Matteo, Pavia*
Bucciardini Raffaella, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
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, *Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo*
Cauda Roberto, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Cerioli Alessandra, *Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Bologna*
Chirianni Antonio, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
Cingolani Antonella, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Cinque Paola, *Ospedale San Raffaele, Milano*
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, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena*
Di Biagio Antonio, *Azienda Ospedaliera 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, Napoli*
Filice Gaetano, *Università di Pavia, Pavia*
Finarelli Alba Carola, *Regione Emilia-Romagna, Sanità Pubblica, Bologna*
Florida Marco, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
Gabrielli Eugenia, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Gaeta Giovanni Battista, *Università di Napoli, Napoli*
Gervasoni Cristina, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
Galli Massimo, *Università degli Studi di Milano, Milano*
Giacomet Vania, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
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
 Liuzzi Giuseppina, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma
 Lo Caputo Sergio, Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze
 Maggi Paolo, Policlinico di Bari, Bari
 Maggiolo Franco, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo
 Malena Marina, Centro di Medicina Comunitaria ULSS 20, Verona
 Marchetti Giulia, Università degli studi di Milano, Milano
 Maserati Renato, Policlinico San Matteo, Pavia
 Mastroianni Claudio, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma
 Matteelli Alberto, Università degli Studi di Brescia, Brescia
 Morrone Aldo, Istituto Nazionale Migranti e Povertà, Roma
 Murri Rita, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
 Mussini Cristina, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena
 Nasta Paola, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia
 Nicastrì Emanuele, Istituto Nazionale di Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma
 Nozza Silvia, Ospedale San Raffaele, Milano
 Oldrini Massimo, Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Milano
 Orlando Giovanna, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano
 Palù Giorgio, Università degli Studi di Padova, Padova
 Perno Carlo-Federico, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma
 Prestileo Tullio, 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
 Rizzardini Giuliano, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano
 Rusconi Stefano, Università degli Studi di Milano, Milano
 Santoro Maria, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma
 Savasi Valeria Maria, Università degli Studi di Milano, Milano
 Signorini Liana, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia
 Sighinolfi Laura, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara, Ferrara
 Spina Michele, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano
 Stagnitta Maria, Coordinamento Nazionale delle Comunità di Accoglienza, Firenze
 Starace Fabrizio, Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze Patologiche, Azienda USL, Modena
 Starnini Giulio, Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo
 Sterrantino Gaetana, Azienda Ospedaliero - Universitaria Careggi, Firenze
 Tamburrini Enrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
 Tambussi Giuseppe, Ospedale San Raffaele, Milano
 Tavio Marcello, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona
 Torti Carlo, Università degli Studi di Brescia, Brescia
 Tozzi Valerio, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma
 Vaccher Emanuela, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Aviano
 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

Ringraziamenti

Cagarelli Roberto, Regione Emilia-Romagna, Sanità Pubblica, Bologna
 Caraglia Anna, Ministero della Salute, Roma
 Dell'Isola Serena, Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo
 Manfredini Valeria, Università degli Studi di Milano, Milano
 Menozzi Marianna, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena
 Parisi Saverio, Università degli Studi di Padova, Padova
 Pezzoli Maria Chiara, Università degli Studi di Brescia, Brescia

Past Members

Antonucci Giorgio, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma
 Ferrazzi Enrico, Università degli Studi di Milano, Milano
 Pempinello Raffaele, Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli
 Rasi Guido, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma
 Suter Fredy, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo
 Trotta Maria Paola, Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma
 Viganò Alessandra, Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano

PIANO DELL'OPERA

*Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali
e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1*

Sezione 1 - Adulti e Adolescenti: indicazioni generali

Valutazione e preparazione del paziente

Diagnostica virologica

Diagnostica immunologica

Quando Iniziare

Come Iniziare

Come Continuare dopo la soppressione virologica: strategie di ottimizzazione della cART

Gestione del Fallimento terapeutico e Strategie Alternative

Aderenza e Qualità della Vita

Farmacologia Clinica, Interazioni farmacologiche, Farmacogenomica

Sezione 2 – **Patologie associate all'infezione da HIV/AIDS**

2.a **Patologie non infettive associate all'infezione da HIV/AIDS**

Malattia cardiovascolare, epatica, dell'osso, lipodistrofia, renale, disfunzioni sessuali, deficit di vitamina D

Disturbi neurocognitivi e/o psichiatrici

Tumori

2.b **Patologie infettive associate all'infezione da HIV/AIDS**

Infezione da virus epatitici

Malattia tubercolare

Infezioni Opportunistiche

Sezione 3 - Popolazioni a cui porre particolare attenzione

Paziente Anziano

Paziente Donna

Paziente Immigrato

Paziente Pediatrico

Sezione 4 - Condizioni a cui porre particolare attenzione

Tossicodipendenza e/o Alcol-dipendenza

Detenzione

Gravidanza

Sezione 5 - Situazioni a cui porre particolare attenzione

Trapianti

Profilassi post-esposizione

Vaccinazioni

Allegati

1: Approfondimenti su disturbi neurocognitivi e/o psichiatrici

2: Centri trapiantologici

Documenti complementari collegati

1: Infezioni Opportunistiche: raccomandazioni terapeutiche per patologia

2: HIV e gravidanza

3: Paziente pediatrico e adolescente

Riferimenti Bibliografici Generali

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

La prevenzione primaria attraverso una riduzione delle esposizioni o dei comportamenti a rischio costituisce la prima linea di difesa contro l'infezione da HIV.

L'impiego di una terapia antiretrovirale (ARV) post-esposizione per ridurre il rischio di infezione da HIV (profilassi post-esposizione, PPE) è una misura consolidata di prevenzione del rischio di trasmissione occupazionale in ambiente sanitario e ampiamente utilizzata in caso di esposizione non occupazionale, soprattutto nella prevenzione della trasmissione sessuale.

La PPE è parte integrante della gestione delle esposizioni occupazionali a rischio di infezione da patogeni trasmessi con il sangue e delle esposizioni a rischio di malattie a trasmissione sessuale. Si rimanda pertanto agli specifici protocolli clinico-assistenziali per tutto quanto esula dagli scopi del presente documento.

Razionale ed evidenze

L'impiego della PPE contro l'infezione da HIV è basato sulla plausibilità biologica. 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 periodo di latenza nella diffusione sistemica lascia una "finestra di opportunità" per la PPE, utilizzando farmaci ARV che bloccano la replicazione dell'inoculo iniziale di virus, prevenendo in tal modo lo stabilirsi dell'infezione cronica [1].

Le prove disponibili a supporto della possibile efficacia della PPE sono essenzialmente derivate da esperimenti su animali, da uno studio caso-controllo condotto in era pre-HAART in ambito occupazionale utilizzando la sola zidovudina e da studi osservazionali, peraltro giudicati di debole qualità, in soggetti esposti per via sessuale [2-5].

Casi di fallimento sono descritti sia per la PPE occupazionale che per quella "sessuale" [6-11].

Sono considerate ulteriori evidenze indirette di possibile efficacia della PPE, i risultati degli studi clinici, anche randomizzati, condotti nell'ambito della prevenzione dell'infezione **pre-, peri- e soprattutto post-natale di HIV** [2, 12, 13].

Le evidenze disponibili, indicano che la PPE può essere tanto più efficace quanto prima iniziata, perde di efficacia quando siano trascorse più di 48 ore dall'esposizione, e deve essere protratta per almeno 4 settimane.

La maggior parte delle esposizioni non determina la trasmissione di HIV ed il rischio in seguito ad una singola esposizione è in media dello 0,3-0,5%: alcune circostanze o fattori determinano un aumentato rischio di trasmissione, altre lo riducono (Tabelle 1 e 2) [2, 14-23].

La probabilità di trasmissione correla significativamente con la concentrazione di HIV nel materiale cui ci si espone, sia esso sangue o secrezioni genitali.

La Commissione Federale Svizzera per l'HIV ha affermato, **in un documento pubblicato nel 2008 noto come lo "Swiss statement"**, che le persone in trattamento ARV con carica virale plasmatica non dosabile da almeno 6 mesi e non affette da altre infezioni sessualmente trasmesse (IST) non trasmettono il virus [24].

Più recentemente lo studio clinico randomizzato HPTN 052 ha chiaramente evidenziato in coppie discordanti che il trattamento con ARV del partner con infezione riduce significativamente la probabilità di trasmissione sessuale del virus al partner non infetto (25), confermando le evidenze derivanti da studi osservazionali di un potenziale beneficio sia individuale che di sanità pubblica [2, 26].

I principi dello “Swiss statement” e i dati fin qui disponibili sul rapporto tra viremia e trasmissione sessuale dell’HIV sono la base della recente revisione delle linee guida per la PPE post-esposizione sessuale emanate dalla British Association for Sexual Health and HIV: in caso di fonte con viremia non rilevabile la PPE è “raccomandata” solo in seguito a rapporto anale recettivo e “non raccomandata” per altre modalità di esposizione sessuale [27].

Un recente documento dell’ECDC di valutazione nel contesto europeo della politica “terapia come prevenzione” (Treatment as Prevention; TasP) riassume le evidenze disponibili a riguardo; specifici capitoli sono dedicati alla PPE e alla profilassi pre-esposizione [2]. Questo documento conclude che il rischio di trasmissione in rapporti non protetti vaginali o anali con persone con *viral load* plasmatico soppresso non è chiaramente definito, ed è pertanto necessario valutare i risultati degli studi in corso per poter formulare un giudizio consolidato in merito.

Comunque i risultati degli studi disponibili sono in parte contrastanti e non sembrano aver individuato un limite **di viremia** certo al di sotto del quale la trasmissione non risulta più possibile [2, 28]. Inoltre, anche nei casi di soppressione virale plasmatica al di sotto della soglia di rilevazione, una pur bassa replicazione virale persiste, può essere evidenziato virus integrato nel DNA cellulare e possono verificarsi fasi di maggiore carica virale spontanee (blips) o in associazione con infezioni concomitanti [2, 29].

Inoltre, la carica virale nelle secrezioni genitali non corrisponde necessariamente a quella ematica. Negli studi disponibili la proporzione di soggetti in ARV con HIV RNA non rilevabile nel plasma ma evidenziabile nel seme o nei fluidi cervico-vaginali è estremamente variabile, così come il livello della carica virale nei diversi compartimenti [2, 30-36].

I diversi ARV si concentrano diversamente nei diversi compartimenti e pertanto un loro utilizzo in caso di PPE che tenga conto anche di questa caratteristica appare logico anche se l’efficacia di tale approccio non è dimostrabile [37].

Per quanto riguarda tollerabilità e tossicità della PPE è invece disponibile un maggior numero di studi osservazionali, dati di registri, serie e segnalazioni di casi. Nei primi studi, effetti collaterali erano riscontrabili nel 50% circa dei trattati e causa di interruzione prematura della PPE nel 20-30% dei casi [4, 5, 38- 41]. 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. L’incidenza di effetti collaterali gravi per i quali si è resa necessaria l’ospedalizzazione è stata stimata in circa lo 0.7% .

La frequenza e la gravità degli effetti collaterali dipendono dal regime utilizzato, e farmaci di ultima generazione e/o classe o più recenti combinazioni hanno dimostrato una minore tossicità anche nei regimi di PPE [42-50], **senza peraltro modificare significativamente il completamento del periodo di PPE** [4, 5, 38- 50].

Vi sono inoltre diverse esperienze di una buona tollerabilità anche di PPE “estese” con 4 o 5 farmaci appartenenti a classi diverse, inclusi inibitori dell’integrasi o dell’ingresso, utilizzate in caso di esposizione a paziente fonte multi resistente, evenienza che è stata documentata in studi di

prevalenza condotti in soggetti fonte di esposizioni occupazionali ed è risultata associata a fallimento della PPE [51, 52].

Molti effetti collaterali possono peraltro essere controllati con adeguati farmaci sintomatici. Alcuni ARV determinano, anche in soggetti sani e per trattamenti di breve periodo, alterazioni del metabolismo glucidico e/o lipidico; la possibilità di danni importanti e irreversibili appare però minima [53].

Non sono praticamente disponibili dati che permettano di stabilire la possibile tossicità a lungo termine derivante dall'uso dei farmaci ARV in soggetti non infetti per un periodo di 4 settimane.

Più recentemente, è stato evidenziato come possano verificarsi eventi avversi anche gravi per interazioni farmacologiche della PPE, soprattutto comprendente inibitori della proteasi/RTV, con trattamenti concomitanti già intrapresi dall'esposto per comorbidità [54].

Tra le interazioni da tenere presenti nella scelta del regime di PPE va considerata quella con i contraccettivi orali, soprattutto nella componente progestinica, rinforzando ulteriormente la necessità di utilizzo di metodi di barriera. Questa interazione è di particolare importanza in caso di contraccezione post-coitale, per es. a seguito di violenza. Le evidenze disponibili mostrano, infatti, che efavirenz e ritonavir (e quindi tutti gli IP con booster) determinano una riduzione della concentrazione del levonorgestrel. Non sono state evidenziate interazioni con raltegravir, che è pertanto suggerito nei casi in cui si somministri la contraccezione di emergenza [55-58].

Circa lo sviluppo di resistenze per i soggetti che assumono PPE, non è stata finora dimostrata alcuna associazione significativa [59, 60], né in soggetti successivamente infettatisi, né in casi di fallimento, né infine nei casi non infrequenti, di persone risultate già infette da HIV a tempo zero e che hanno interrotto la PPE dopo alcuni giorni.

Un'ulteriore evenienza da tenere in considerazione è rappresentata dalla somministrazione di PPE a persone in fase di infezione acuta asintomatica per esposizioni precedenti; analogamente a quanto è stato osservato in seguito a trattamenti eseguiti durante la fase acuta, è ipotizzabile il riscontro di una bassa viremia associata ad un ritardo nella maturazione dell'avidità delle IgG specifiche anti-HIV e ad una ritardata siero conversione [9, 38, 39].

Secondo diversi modelli di valutazione economica disponibili, la costo-efficacia della PPE dipende dal contesto in cui viene impiegata, risultando costo-efficace solo nei casi a rischio più elevato di infezione per la modalità di esposizione ad elevata probabilità di trasmissione e/o perché la fonte è nota come infetta; un'offerta più ampia della PPE post-esposizione sessuale comporterebbe un investimento di fondi ingiustificato [11, 61-66].

L'accesso alla PPE non sembra aver incrementato i comportamenti a rischio, ma anzi essere associato ad una diminuzione degli stessi, verosimilmente correlata con i ripetuti interventi di counselling associati alla gestione della PPE e al follow-up clinico e sierologico [67-70]. Soprattutto nei casi di esposizione sessuale si consiglia pertanto di fornire all'esposto una scorta iniziale di farmaci (prima settimana); in occasione delle successive visite potranno essere forniti i farmaci necessari a completare la PPE, nonché valutare l'aderenza e gestire eventuali effetti collaterali, anche al fine del completamento del trattamento e del follow-up previsto. Nel percorso di counselling va ribadita l'importanza di astenersi da pratiche sessuali non sicure e che la PPE non è la pillola del giorno dopo, non va considerata misura di prevenzione e non è infallibile. [71-75].

Particolare attenzione dovrà essere posta a riguardo in caso di ricorso "ripetuto" per il quale è stato proposto un percorso di counselling specifico e ove possibile una gestione affidata sempre allo stesso medico [76, 77].

Le evidenze disponibili, incluse quelle del Registro Italiano, mostrano che l'efficienza dell'offerta della PPE sia in ambito occupazionale che soprattutto in quello non occupazionale necessita di importanti interventi di miglioramento; in particolare nella maggior parte delle PPE per esposizione sessuale il paziente fonte non è disponibile e una proporzione significativa di soggetti che intraprendono la PPE non si ripresentano ai controlli previsti [4, 5, 38, 39, 73, 77, 78]. Da recenti osservazioni, infatti, sembra emergere un maggior rischio di sieroconversione fra gli esposti che intraprendono una PPE rispetto ad altri con analogo fattore di rischio, soprattutto nei primi 12 mesi dopo la fine del trattamento [78-80]. Questo sottolinea l'importanza di considerare la PPE come una parte di un percorso di prevenzione integrato, invitando l'esposto a ripresentarsi per verificare l'efficacia del trattamento e degli altri interventi proposti (vaccinazione anti epatite A e B, follow-up clinico e sierologico per altre ITS), nonché per rafforzare i messaggi preventivi.

Sulla base delle evidenze disponibili, nella maggior parte dei paesi dotati di risorse economiche sono state elaborate raccomandazioni per il ricorso alla PPE in larga parte basate sulla opinione di esperti (Tabella 3).

L'offerta della PPE nel nostro paese potrà vedere coinvolti in particolare i servizi di medicina preventiva per il personale, i centri di counselling ed esecuzione del test, le cliniche per le malattie sessualmente trasmesse, i consultori, i servizi di pronto soccorso, i SERT e i medici di medicina generale. La specificità e complessità dell'argomento rendono raccomandabile che la PPE sia gestita presso i centri di malattie infettive o comunque da medici con elevata esperienza di valutazione del rischio di infezione da HIV, assistenza ai pazienti e utilizzo degli ARV. Per tali motivi le aziende sanitarie pubbliche o private dovranno stilare un protocollo di gestione e, in caso, di riferimento ad altra struttura al fine di assicurare entro il tempo raccomandato la valutazione del rischio, incluso il test alla fonte [73, 81], l'eventuale somministrazione della PPE e la successiva adeguata gestione clinica degli esposti da parte di esperti.

Indicazioni

- La PPE deve essere iniziata al più presto, preferibilmente entro 1-4 ore, e non oltre le 48 [AII].
- I soggetti esposti che hanno iniziato la PPE dovranno essere comunque valutati da un esperto entro 48-72 ore dall'inizio [AIII].
- Nei casi in cui lo stato sierologico per HIV della fonte non sia noto e la fonte sia disponibile, va condotta un'indagine epidemiologica mirata e comunque effettuato l'esame sierologico, previo consenso; il risultato deve essere disponibile rapidamente, ricorrendo a test rapidi [AIII].
- Nel caso in cui 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 [AIII].
- Il paziente fonte che neghi il consenso all'esame deve essere considerato come infetto [AIII].
- Sono da preferire i test basati sulla rilevazione di antigene e anticorpo. Non è indicato il ricorso a tecniche biomolecolari (HIV RNA e HIV DNA) ai fini dell'accertamento dell'infezione [AII].
- L'esecuzione ad hoc dei test per la determinazione della resistenza agli ARV non è raccomandata [AIII].
- Durante l'iniziale *counselling* dell'esposto vanno illustrati i rischi connessi alla specifica esposizione inclusa la valutazione della contagiosità della fonte (ARV, 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 (Tabelle 1 e 2) [AIII].
- 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].

Raccomandazioni per l'offerta

A) ESPOSIZIONI OCCUPAZIONALI	
Modalità di esposizione	Paziente fonte
Puntura con ago usato in vena o arteria Lesione profonda con ago o tagliente solido visibilmente contaminato da sangue	HIV+* oppure HIV negativo ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (per esempio epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro) oppure che rifiuta di sottoporsi alla sierologia per HIV
Contaminazione congiuntivale con sangue o liquor Esposizione a materiale ad elevata concentrazione virale (per esempio colture, sospensioni concentrate di virus) con qualsiasi modalità	HIV+*
*Il rischio è significativamente ridotto se la fonte è in terapia ARV con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi. In situazioni diverse da quelle indicate, la PPE può essere presa in considerazione da un esperto sulla base di una attenta valutazione del rischio che tenga conto della efficienza di trasmissione propria della modalità di esposizione e della contagiosità della fonte.	

B) ESPOSIZIONI NON OCCUPAZIONALI	
Modalità di esposizione	Paziente fonte
Rapporto anale, vaginale, orale recettivo (fellatio) con eiaculazione interna	HIV+* oppure HIV negativo ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (per esempio epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro) oppure Sierologia per HIV non nota in soggetto con comportamenti ad alto rischio oppure in caso di violenza sessuale
Rapporto anale o vaginale insertivo senza protezione o con protezione inefficace	HIV+*
Rapporto anale, vaginale, orale recettivo (fellatio) senza eiaculazione interna senza protezione	HIV+* oppure in caso di violenza sessuale
Scambio di siringa o altro materiale utilizzato in comune con altri per l'uso di droga	A prescindere dallo stato sierologico della fonte
* Il rischio è significativamente ridotto se la fonte è in terapia ARV con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi; aumentato se si verificano traumi (es. traumatismi in seguito a violenza), se c'è presenza di sangue o IST in atto soprattutto se con malattia ulcerativa. In situazioni diverse da quelle indicate, la PPE può essere presa in considerazione da un esperto sulla base di una attenta valutazione del rischio che tenga conto della efficienza di trasmissione propria della modalità di esposizione e della contagiosità della fonte.	

Esami di base e controlli

- Durante il contatto iniziale vanno indagate eventuali esposizioni precedenti, nonché sintomi riferibili all'infezione da HIV, ed effettuato un counselling pre-test mirato ai comportamenti a rischio riportati dall'esposto [AIII].
- L'esposto deve essere sottoposto a: sierologia per HIV; test per altre patologie (esposizioni 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].

- 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 dallo stato clinico, immunologico e virologico del paziente [AIII].
- L'esposto donna in età fertile che non usi mezzi contraccettivi efficaci deve essere sottoposto a test per β -HCG [AIII].
- L'esposto deve essere sottoposto a valutazione clinica da ripetere dopo una settimana per verificare tollerabilità della PPE e aderenza [AIII].
- Il medico può prescrivere altre indagini biochimiche e sierologiche in base all'anamnesi patologica dell'esposto e della fonte quando disponibile [BIII].
- Un controllo clinico deve essere effettuato al termine della PPE, completata o meno, e al termine del follow-up sierologico [AIII].
- I controlli sierologici per HIV devono essere effettuati a 3 mesi dalla fine della PPE se viene utilizzato un test sierologico basato sulla rilevazione di antigene e anticorpo, o a 6 mesi dal termine della PPE se viene utilizzato un test anticorpale [AI].
- L'esposto deve essere attivamente richiamato per completare il follow-up [AII].
- L'opportunità di eseguire indagini di laboratorio per evidenziare eventuali alterazioni indotte dalla PPE deve essere valutata dall'esperto [AII].
- Non è indicato il ricorso a metodiche biomolecolari, se non su indicazione dell'esperto [AII].
- 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 [AIII].
- La PPE va proseguita per 28 giorni [AIII].
- In caso di fonte HIV positiva la scelta dei farmaci deve essere guidata dal profilo di resistenza risultante dal genotipo, se disponibile, o dall'anamnesi farmacologica [AII].
- Nella scelta dei farmaci vanno tenute in considerazione l'anamnesi patologica dell'esposto ed eventuali interazioni con altri farmaci [AIII].
- In caso di contraccezione post-coitale, sono da evitare regimi contenenti efavirenz o inibitori della proteasi con booster di ritonavir [AII].
- Qualsiasi combinazione di farmaci ARV approvata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV può essere utilizzata per la PPE, con le stesse controindicazioni, inclusi eventuali nuovi farmaci che si rendano disponibili in futuro [AIII].
- La nevirapina è al momento l'unico farmaco il cui utilizzo è sconsigliato, in presenza di alternative, per la potenziale grave tossicità. L'uso della stavudina e dell'abacavir è da riservare solo ai casi in cui non siano disponibili alternative valide, per la possibilità di reazioni gravi [AII].
- 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), stavudina e didanosina (acidosi lattica), indinavir (iperbilirubinemia in prossimità del parto) [AII].

REGIMI	
Regime consigliato	2 N(t)RTI + IP/r
Regime alternativo *	2 N(t)RTI + INI (Inibitore dell'integrasi)
* soprattutto nei casi di uso di contraccezione post-coitale	

Note finali

I centri clinici sono invitati a segnalare i casi di PPE al Registro Italiano delle Profilassi Post Esposizione ad HIV con Antiretrovirali, con centro di coordinamento presso l'UO Centro di Riferimento AIDS dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma.

Per facilitare la compilazione delle schede di Profilassi post esposizione sono state create delle schede direttamente compilabili sul PDF. Le schede, le istruzioni per la compilazione e per l'uso del formato PDF, eventuali aggiornamenti e notizie sul Registro Italiano di Profilassi Post- Esposizione sono disponibili all'indirizzo http://www.inmi.it/progetto_IRAPEP.html

Una volta completata la scheda, il file pdf può essere salvato (si consiglia di modificare il nome del file aggiungendo alla fine il nome del vostro centro) ed inviato via mail all'indirizzo irapep@inmi.it oppure la scheda può essere stampata e quindi può essere spedita via fax al numero 06-5582825.

È in corso l'upgrade del database che permetterà agli utenti di collegarsi via web e inserire direttamente i dati dei trattamenti nell'archivio, di visionarli, modificarli ed integrarli ad esempio con i risultati del follow-up, e di scaricare in Excel i dati relativi ai trattamenti eseguiti presso il proprio Centro. Si ringraziano tutti coloro che contribuiscono al Registro.

Tabella 1 - Rischio di sieroconversione (SC) per singola esposizione (esp) occupazionale con fonte infetta da HIV (fonte: Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV (SIROH) 1986-2011)

TIPO DI ESPOSIZIONE	SC/esp	Tasso %	I.C. 95%
<i>Percutanea (punture, tagli)</i> Pre-HAART (1986-1996) *2 punture con ago cavo pieno di sangue, 1 taglio profondo con bisturi con contatto diretto della lesione con sangue, non PPE	3*/2066	0.14	0.03-0.42
Post-HAART (1997-2011) **1 puntura con ago cavo pieno di sangue, non PPE [ref. 82]	1**/1162	0.09	0.002-0.48
<i>Contaminazione mucosa</i> Pre-HAART (1986-1996) † sangue su congiuntiva, un fallimento della PPE con ZDV	2†/486	0.41	0.05-1.48
Post-HAART (1997-2011)	0/835	0	-0.44
<i>Contaminazione di cute lesa</i> Pre e post-HAART	0/792	0	-0.40
Fattori che aumentano il rischio di SC [ref. 2]			
	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
* indicativa di alta viremia			

Tabella 2 - Rischio di sieroconversione per singola esposizione non occupazionale con fonte infetta da HIV(*)

TIPO DI ESPOSIZIONE	RISCHIO STIMATO	RIFERIMENTO
Scambio di siringa/ago con fonte infetta	0.67% (1 su 150)	[83]
Rapporto anale recettivo con fonte infetta ⁽¹⁾	1.4% (3 su 200)	[14-15]
Rapporto vaginale recettivo con fonte infetta	0.1% (1 su 1000) - 0.2% (2 su 1000)	[14]
Rapporto anale insertivo con fonte infetta ⁽²⁾	0.065% (1 su 1500)	[15]
Rapporto vaginale insertivo con fonte infetta ⁽²⁾	0.05% (1 su 2000)	[14]
Rapporto orale (fellatio) recettivo con fonte infetta (1)	0-0.04% (1 su 2500)	[16]
Rapporto orale (fellatio) insertivo con fonte infetta	0	[16]
FATTORI CHE INFLUENZANO IL RISCHIO DI INFEZIONE [ref. 14]	ODDS RATIO	I.C. 95%
Nessuna IST	1	
Non malattia genitale ulcerativa	1.11	0.3-4.14
Malattia genitale ulcerativa	5.29	1.43-19.58
Rapporto non con <i>sex worker</i>	1	
Rapporto con <i>sex worker</i> (paesi ad alta endemia e basso reddito)	11.08	3.47-35.35
Esposizione a fonte HIV asintomatica	1	
Esposizione a fonte HIV nei primi 5 mesi dalla sieroconversione	9.17	4.47-18.81
Esposizione a fonte HIV nei 6-15 mesi precedenti il decesso	7.27	4.45-11.88
*Il rischio è significativamente ridotto se la fonte è in terapia ARV con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi e non presenta IST.		
⁽¹⁾ Il rischio è ridotto in assenza di eiaculazione		
⁽²⁾ Il rischio sembra essere minore nei soggetti circoncisi.		

Tabella 3 - Documenti di linee-guida e raccomandazioni per la PPE occupazionale e/o non occupazionale

RACCOMANDAZIONI	CONSULTABILI SU:
Europa, 2004	http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=470 http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=471
Stati Uniti (CDC), 2005	http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5402a1.htm
WHO, 2007	http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596374_eng.pdf
Regno Unito, DHHS 2008 occupazionali BHIVA 2011 sessuali	http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_088185 http://www.bhiva.org/PEPSE.aspx
European AIDS Clinical Society (EACS), Guidelines, Version 6.0. Ottobre 2011	www.europeanaidscinicalociety.org
Italia, 2002 e 2008, 2010, 2011	http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf http://www.inmi.it/progetto_IRAPEP.html

PROFILASSI POST ESPOSIZIONE

1. Haase AT. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. *Nature* 2010; 464:217-23.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Evaluating HIV treatment as prevention in the European context. Stockholm: ECDC; 2012. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/HIV-treatment-as-prevention.pdf>
3. 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.
4. Lunding S, Katzenstein TL, Kronborg G, et al. The Danish PEP registry: experience with the use of postexposure prophylaxis (PEP) following sexual exposure to HIV from 1998 to 2006. *Sex Transm Dis* 2010;37:49-52.
5. Tissot F, Erard V, Dang T, Cavassini M. Nonoccupational HIV post-exposure prophylaxis: a 10-year retrospective analysis. *HIV Med* 2010;11:584-92.
6. Health Protection Agency. Occupational transmission of HIV – summary of published reports. March 2005 Edition. London: Health Protection Agency, March 2005. Available at: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947320156
7. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis* 2005;41:1507-13.
8. 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.
9. Prada N, Davis B, Jean-Pierre P, et al. Drug susceptible HIV-1 infection despite intermittent fixed-dose combination tenofovir/emtricitabine as prophylaxis is associated with low-level viremia, delayed seroconversion, and an attenuated clinical course. *JAIDS* 2008;49:117-22
10. Bryant J, Baxter L, Hird S. Non-occupational postexposure prophylaxis for HIV: a systematic review. *Health Technol Assess* 2009;13:iii, ix-x, 1-60.
11. Camacho-Ortiz A. Failure of HIV Postexposure prophylaxis after a work-related needlestick injury. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:646-7.
12. 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.
13. Nielsen-Saines K, Watts H, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012;366:2368-79.
14. Baggaley RF, White RG, Boily MC. Systematic review of orogenital HIV-1 transmission probabilities. *Int J Epidemiol* 2008;37:1255-65.
15. Boily MC, Baggaley RF, Wang L, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 2009;9:118-29.
16. Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* 2010;39:1048-63.
17. Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:553-63.
18. Cohen MS, Gay CL. Treatment to Prevent Transmission of HIV-1. *Clin Infect Dis* 2010; 50(S3):S85– S95.
19. 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.
20. 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.
21. Jina F, Jansson J, Law M, et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS* 2010;24:907–913
22. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV

in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2. Art. No.: CD003362. DOI: 10.1002/14651858.CD003362.pub2.

23. Wiysonge CS, Kongnyuy EJ, Shey M, Muula AS, Navti OB, Akl EA, Lo YR. Male circumcision for prevention of homosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 6. Art. No.: CD007496. DOI:10.1002/14651858.CD007496.pub2.
24. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antiretroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Med Suisses* 2008; 89: 165–69.
25. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *NEJM* 2011;365:493-505.
26. Anglemyer A, Rutherford GW, Baggaley RC, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 8. Art. No.: CD009153. DOI:10.1002/14651858.CD009153.pub2.
27. 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.
28. 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.
29. Grennan JT, Loutfy MR, Su D, et al. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. *J Infect Dis* 2012;205:1230-8.
30. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet* 2008;372:314–20.
31. Garnett GP, Gazzard B. Risk of HIV transmission in discordant couples *Lancet* 2008;372:270-1.
32. Cu-Uvin S, DeLong AK, Venkatesha KK, et al. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *AIDS* 2010;24:2489–97.
33. 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.
34. Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey. *AIDS* 2012;26:971-5.
35. Politch JA, Mayer KH, Welles SL, et al. Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. *AIDS* 2012 Mar 23. [Epub ahead of print]
36. Kalichman SC, Di Berto G, Eaton L. Human immunodeficiency virus viral load in blood plasma and semen: Review and implications of empirical findings. *Sexually Transmitted Diseases* 2008;35:55–60.
37. 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.
38. Puro V, De Carli G, Schifano E, Piselli P, Ippolito G on behalf of IRAPEP. Antiretroviral prophylaxis following Sexual Exposure to HIV in Italy. The Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis (IRAPEP). Presented at Best Poster Discussion, 12th European AIDS Conference/EACS, Cologne, Germany, 11-14 November 2009. *HIV Med* 2009;10 (Suppl.2): 38-39 (abstract BPD1/5)
39. Puro V, De Carli G, Pittalis S, Piselli P, Schifano E, Agresta A, Cimaglia C and Ippolito G on behalf of Italian Registry of Antiretroviral Post-Exposure Prophylaxis. Changing patterns in HIV Post-Exposure Prophylaxis in Italy (1996-2011). Presented at the ICAR 2012. Abstract P 44
40. 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.
41. 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.
42. 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. *JAIDS* 2008;47:494-9.

43. Mayer KH, Mimiaga MJ, Gelman M, Grasso C. Raltegravir, tenofovir DF, and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability, and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:354–9.
44. Diaz-Brito V, León A, Knobel H, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther* 2012;17:337-46.
45. Sonder GJ, Prins JM, Regez RM, et al. Comparison of two HIV postexposure prophylaxis regimens among men who have sex with men in Amsterdam: adverse effects do not influence compliance. *Sex Transm Dis* 2010;37:681-6.
46. Tosini W, Muller P, Prazuck T, et al. Tolerability of HIV postexposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir tablet formulation. *AIDS* 2010;24:2375-80.
47. Mechai 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.
48. Siegel MO, Kan VL, Benator DA. Raltegravir for postexposure prophylaxis following occupational exposure to HIV. *AIDS* 2008;22:2552-3
49. Burty C, Pavel S, Ghomari K, et al. Tolerability of fosamprenavir/ritonavir associated with zidovudine-lamivudine used as postexposure prophylaxis for HIV infection. *J AIDS* 2008;49:334-6.
50. Burty C, Prazuck T, Truchetet F, et al. Tolerability of two different combinations of antiretroviral drugs including tenofovir used in occupational and nonoccupational postexposure prophylaxis for HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24:1-3.
51. Baraboutis IG, Papastamopoulos V, Georgiou O, et al. Expanded postexposure prophylaxis for simultaneous multiple source HIV exposure in a health-care worker. *Int J STD AIDS* 2010;21:147-8.
52. De Carli G, Pittalis S, Schifano E, Puro V. Expanded Postexposure Prophylaxis: The IRAPEP experience. *Infection* 2011; 39 (suppl. 1) S49 (abstract PP12)
53. 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.
54. Puech R, Gagnieu MC, Planus C, et al. Extreme bradycardia due to multiple drug-drug interactions in a patient with HIV post-exposure prophylaxis containing lopinavir-ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:621-3.
55. Carten M, Kiser J, Kwara A, MaWhinney S, Cu-Uvin S.. Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel, and Efavirenz. *CROI 2010 Paper 934*.
56. Sevinsky H, Eley T, Persson A, et al. The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy HIV-negative women. *Antivir Ther* 2011;16:149-56.
57. 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.
58. Zhang J, Chung E, Yones C et al. The effect of atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy women. *Antivir Ther* 2011;16:157-64.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.

64. 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.
65. Desai K, Sansom SL, Ackers ML, et al. Modeling the impact of HIV chemoprophylaxis strategies among men who have sex with men in the United States: HIV infections prevented and cost-effectiveness. *AIDS* 2008;22:1829–39.
66. Guinot D, Ho MT, Poynten IM, et al. Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. *HIV Med* 2009;10:199-208.
67. Pierce AB, Yohannes K, Guy R, et al. HIV seroconversions among male non-occupational postexposure prophylaxis service users: a data linkage study. *Sexual Health* 2011; 8: 179–183.
68. 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. *JAIDS* 2004;35:519-25.
69. 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.
70. Donnell D, Mimiaga MJ, Mayer K, Chesney M, Koblin B, Coates T. Use of non-occupational post-exposure prophylaxis does not lead to an increase in high risk sex behaviors in men who have sex with men participating in the EXPLORE trial. *AIDS Behav* 2010; 14:1182-9.
71. 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.
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, Neilands TB, Krone MR, et al. A randomized noninferiority trial of standard versus enhanced risk reduction and adherence counseling for individuals receiving post-exposure prophylaxis following sexual exposures to HIV. *Clin Infect Dis* 2011;53:76-83.
74. 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.
75. Llewellyn C, Abraham C, Miners A, et al. Multicentre RCT and economic evaluation of a psychological intervention together with a leaflet to reduce risk behaviour amongst men who have sex with men (MSM) prescribed post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (PEPSE): A protocol. *BMC Infect Dis* 2012;12:70.
76. Armishaw J, Hoy JF, Watson KM, Wright EJ, Price BG, Pierce AB. Non-occupational post-exposure prophylaxis in Victoria, Australia: responding to high rates of re-presentation and low rates of follow-up. *Int J STD & AIDS* 2011; 22:714–18.
77. Pierce A, Armishaw J, Price B, et al. Nonoccupational post-exposure prophylaxis source tracing: is it really feasible in Australia? *HIV Med*.2012 Jan 25. doi: 10.1111/j.1468-1293.2011.00986.x. [Epub ahead of print].
78. Zablotska IB, Prestage G, Holt M, et al. Australian gay men who have taken nonoccupational postexposure prophylaxis for HIV are in need of effective HIV prevention methods. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:424-8.
79. Heuker J, Sonder GJB, Stolte I, Geskus R, van den Hoek A. High HIV incidence among MSM prescribed postexposure prophylaxis, 2000–2009: indications for ongoing sexual risk behavior. *AIDS* 2012; 26:505–512.
80. Puro V, De Carli G, Piselli P, Sciarrone MR, Schifano E, Pittalis S, Ippolito G. HIV incidence among men who have sex with men prescribed postexposure prophylaxis. *AIDS* 2012, 26:000–000 [in press].
81. 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.
82. Gibellini D, Borderi M, Bon I, et al. HIV-1 infection of a nurse from a newborn with an unknown HIV infection: a case report. *J Clin Virol* 2009;46:374-7.
83. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1116-8.