

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

18 Dicembre 2014

Su mandato del *Ministro della Salute* al:



In collaborazione con:



Ministero della Salute

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

e



INTRODUZIONE

Premesse

In linea con quanto già fatto in altre nazioni, le *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1* (LG-HIV ITA) hanno l'ambizione 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 stesura dei contenuti, ha visto protagonisti, con entusiasmo e grande spirito di collaborazione, diversi organismi istituzionali, numerosi specialisti e le associazioni dei pazienti (il Ministero della Salute, il Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, la Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS, la Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS, l'Agenzia Italiana del Farmaco e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali). 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 HIV-positivi agli infettivologi, agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente sieropositivo in trattamento, 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.

Modalità di definizione degli argomenti chiave e dei principali quesiti clinici

Gli argomenti sono stati evinti dall'analisi della letteratura scientifica, dal confronto con 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 di 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 (MdS), e da specialisti 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 nella diagnosi e cura di HIV/AIDS e patologie associate, esperienza come appartenente ad associazioni pazienti o comunque associazioni operanti nel settore, *expertise* metodologica e di gestione in ambito socio-sanitario. E' stato redatto un piano di stesura dell'opera, dimensionando ciascun capitolo in base alla complessità e all'importanza dell'argomento specifico, di organizzazione metodologica ed editoriale. 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, supportati da esperti della materia trattata. MdS-CNAIDS-ISS e SIMIT hanno concordato sulle modalità di divulgazione dell'opera.

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 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*).

Forza delle raccomandazioni e livello delle evidenze

Le raccomandazioni, salvo diversa indicazione in parti specifiche 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").

Metodologia del processo di consenso

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. 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.

Strategia di divulgazione dell'opera e iniziative di applicabilità

Prevista la pubblicazione sui siti del Ministero della Salute e della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali nonché, eventualmente, una versione ridotta da inviare per pubblicazione a rivista internazionale specializzata *peer-reviewed*. Vanno inoltre favoriti progetti culturali di applicabilità nel contesto socio-assistenziale, che vedono protagoniste le associazioni dei pazienti con la maggior parte dei diversi organismi istituzionali prima citati e i numerosi specialisti (es.: *HIV Patient's Journey*).

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 significativo sulla pratica clinica).

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 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/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>

HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL

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

Responsabili Istituzionali

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

Coordinatore

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

Comitato Esecutivo

Andreoni Massimo, *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma*
Antinori Andrea, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Guerra Ranieri, *Ministero della Salute, Roma*
Ippolito Giuseppe, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Marcotullio Simone, *Istituto Superiore di Sanità - CNAIDS; Nadir Onlus, Roma*
Palù Giorgio, *Università degli Studi di Padova, Padova*
Pani Luca, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
Pompa Maria Grazia, *Ministero della Salute, Roma*
Ricciardi Walter, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
Vella Stefano, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*

Coordinatori Editoriali

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

Membri

Ammassari Adriana, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Angarano Gioacchino, *Università degli Studi di Bari, Bari*
Armignacco Orlando, *Ospedale Belcolle, Viterbo*
Babudieri Sergio, *Università degli Studi di Sassari, Sassari*
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*
Breviglieri Michele, *Arcigay, Verona*
Bruno Raffaele, *Policlinico San Matteo, Pavia*
Capobianchi Maria Rosaria, *Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani, Roma*
Cagarelli Roberto, *Regione Emilia-Romagna, 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, *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*
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, *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*
Finarelli Alba Carola, *Regione Emilia-Romagna, Sanità Pubblica, Bologna*
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*

Ivanovic Jelena, *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*
 Lichtner Miriam, *Sapienza Università di Roma Polo Pontino, Roma*
 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*
 Mazzotta Francesco, *Azienda Sanitaria di Firenze, Firenze*
 Mussini Cristina, *Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*
 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*
 Pascucci Maria Grazia, *Regione Emilia-Romagna, Sanità Pubblica, Bologna*
 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*
 Sighinolfi Laura, *Azienda Ospedaliera - Universitaria di Ferrara, Ferrara*
 Stagnitta Maria, *Coordinamento Nazionale delle Comunità di Accoglienza, Firenze*
 Starnini Giulio, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*
 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, 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*

Ringraziamenti

Caraglia Anna, *Ministero della Salute, Roma*
 Monarca Roberto, *Ospedale Belcolle di Viterbo, Viterbo*

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*
 Ferrazzi Enrico, *Università degli Studi di Milano, Milano*
 Filice Gaetano, *Università di Pavia, Pavia*
 Floridia Marco, *Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento del Farmaco, Roma*
 Gabrielli Eugenia, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Morrone Aldo, *Istituto Nazionale Migranti e Povertà, Roma*
 Murri Rita, *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
 Nasta Paola, *Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*
 Oleari Fabrizio, *Istituto Superiore di Sanità, Roma*
 Orlando Giovanna, *Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano*
 Pempinello Raffaele, *Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli*
 Rasi Guido, *Agenzia Italiana del Farmaco, 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*
 Sterrantino 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*
 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

- 7 Valutazione e Preparazione del paziente
- 9 Diagnostica Virologica
- 16 Diagnostica Immunologica
- 18 Perché e Quando iniziare
- 23 Come Iniziare
- 32 Ottimizzazione
- 40 Fallimento Terapeutico
- 45 Interruzione Terapeutica Strutturata
- 46 Aderenza
- 49 Mantenimento in cura
- 51 Qualità della Vita
- 53 Farmacologia Clinica, Interazioni Farmacologiche, Farmacogenomica

Sezione 2 - Patologie Associate all'Infezione da HIV/AIDS

Non Infettive

- 56 Concetti di carattere generale
- 59 Malattia Cardiovascolare
- 61 Lipodistrofia
- 62 Malattia Epatica
- 64 Malattia dell'Osso
- 66 Malattia Renale
- 67 Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
- 69 Salute Sessuale e Riproduttiva
- 72 Disturbi Neurocognitivi e/o Psichiatrici
- 75 Tumori

Infettive

- 78 Infezione da Virus Epatitici
- 85 Tubercolosi
- 88 Infezioni Opportunistiche

Sezione 3 - Popolazioni cui Porre Attenzione

- 93 Anziano
- 95 Bambino e Adolescente
- 101 Donna
- 103 Immigrato

Sezione 4 - Condizioni Particolari

- 105 Detenzione
- 108 Gravidanza
- 114 Uso di Sostanze stupefacenti/Alcol

Sezione 5 - Situazioni Specifiche

- 116 Profilassi Post Esposizione
- 119 Trapianti
- 122 Vaccinazioni

128 Costi della terapia antiretrovirale di combinazione e farmaci equivalenti

133 Dichiarazione sul Conflitto di Interessi

Alcune abbreviazioni utilizzate nel testo: AZT/ZDV: zidovudina, d4T: stavudina, ddI: didanosina, 3TC: lamivudina, FTC: emtricitabina, ABC: abacavir, TDF: tenofovir, 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(t)idici della trascrittasi inversa, NNRTI: Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, IP: Inibitori della proteasi, INI: inibitori dell'integrasi, "r": con booster di ritonavir, COBI: cobicistat impiegato come booster.

18. Bruce RD, Altice FL, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *Exp Rev Clin Pharm* 2008;1:115-127.
19. McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland GH. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:435-443.
20. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:241-248.
21. Clarke SM, Mulchahy FM, Tija J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001;33:1595-1597.
22. Scholler-Gyure M, van den Brink W, Kakuda TN, Woodfall B, De Smedt G, Vanaken H, Stevens T, Peeters M, Vandermeulen K, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol* 2008;48:322-329.
23. Crauwels HM, van Heeswijk RP, Vandevoorde A, Buelens A, Stevens M, Hoetelmans RM. The effect of rilpivirine on the pharmacokinetics of methadone in HIV-negative volunteers. *J Clin Pharmacol* 2013; doi: 10.1002/jcph.222.
24. McCance-Katz EF, Rainey PM, Smith P, Morse G, Friedland G, Gourevitch M, Jatlow P. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: interactions between methadone, LAAM and nelfinavir. *Am J Addict* 2004;13:163-180.
25. Friedland G, Andrews L, Schreiber T, Agarwala S, Daley L, Child M, Shi J, Wang Y, O'Mara E. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS* 2005;19:1635-1641.
26. Song I, Mark S, Chen S, Savina P, Wajima T, Peppercorn A, Bala U, Geoffroy P, Piscitelli S. Dolutegravir does not affect methadone pharmacokinetics in opioid-dependent, HIV-seronegative subjects. *Drug Alcohol Depend* 2013;133:781-784.
27. Bruce RD, Winkle P, Custodio JM, Wei X, Rhee MS, Kearney BP, Ramanathan S, Friedland GH. Investigation of the interactions between methadone and elvitegravir-cobicistat in subjects receiving chronic methadone maintenance. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6154-6157.
28. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, Ma Q, DiFrancesco R, Friedland G, Pade P, Rainey PM. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend* 2007;91:269-278.
29. Bruce RD, Winkle P, Custodio JM, Wei LX, Rhee MS, Kearney BP, Ramanathan S, Friedland GH. The pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between buprenorphine/naloxone and elvitegravir/cobicistat in subjects receiving chronic buprenorphine/naloxone treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:480-484.
30. McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum P, Ma Q, DiFrancesco R, Hochreiter J, Wallace PK, Faiman MD, Morse GD. Interaction of disulfiram with antiretroviral medications: Efavirenz increases while atazanavir decreases disulfiram effect on enzymes of alcohol metabolism. *Am J Addict* 2013;doi:10.1111/j.1521-0391.2013.12081.x.

SEZIONE 5

Situazioni Specifiche

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Criteria per l'offerta

La profilassi post-esposizione (PPE) con antiretrovirali (ART) è ormai parte integrante del complesso di misure disponibili per ridurre il rischio di infezione da 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 non rilevabile 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 come recentemente confermato da meta-analisi [2, 3] e dall'analisi ad interim dei risultati dello studio osservazionale PARTNER, che si concluderà nel 2017: su 767 coppie (485 eterosessuali, 50% delle quali con partner maschile infetto, e 282 coppie omosessuali maschili) con un partner in ART con HIV-RNA non rilevabile nel plasma, non è stato osservato alcun caso di trasmissione di HIV su 894 anni-coppia di follow-up (CYFU) e circa 44.500 atti sessuali non protetti.

L'analisi statistica ha evidenziato che, se la carica virale non è rilevabile, il rischio di trasmissione diminuisce del 99,5% in caso di sesso vaginale e del 99% in caso di sesso anale (del 96% quando c'è eiaculazione); il limite superiore di confidenza al 95% del rischio di trasmissione all'interno della coppia per 100 CYFU è di 0.4 in totale, 0.96 per i rapporti anali (combinando coppie eterosessuali e omosessuali maschili) e 4 per rapporti anali recettivi con eiaculazione [4].

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+*; 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 	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] [6]
Contaminazione congiuntivale con sangue o liquor.	HIV+*	0.09% (IC 95% 0.006-0.50)	[5]
Esposizione a materiale a elevata concentrazione virale con qualsiasi modalità.	Colture, sospensioni concentrate di HIV.		[7]
Non occupazionale			
Rapporto recettivo anale, vaginale, orale (fare una fellatio) con eiaculazione interna.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+*; 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: 1.43 (0.042–3.0%) Vaginale: 0.1 (0.004–0.32%) Fattori relativi alla fonte HIV+ <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 +log₁₀RNA: RR 2.89 Fattori relativi all'esposta HIV- <ul style="list-style-type: none"> IST -HSV2: RR 2.14 IST -T. vaginalis: RR 2.57 IST ulcerativa: RR 2.65 cervicite, vaginite: RR 3.63 Orale: 0.02 (0–0.04%) 	[8] [8] [9] [10] [10] [8]
Rapporto insertivo anale o vaginale.	HIV+*	<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+ <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 +log₁₀RNA: RR 2.89 	[8] [8] [10] [9] [10]
Rapporto recettivo anale o vaginale, senza eiaculazione interna.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+* Violenza sessuale. 	<ul style="list-style-type: none"> Anale: 0.65% (IC 95% 0.15–1.53) Vaginale: NA 	[8]
Scambio di siringa o altro materiale utilizzato in comune con altri per l'uso di sostanze stupefacenti.	A prescindere dallo stato sierologico della fonte.	0.8 (0.63-2.4%)	[11]
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.			
* La possibilità di trasmissione dell'infezione è altamente improbabile se la fonte è in ART con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi, per le esposizioni sessuali in assenza di IST o di lesioni genitali a rischio in entrambi i partner.			

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

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

Scelta del trattamento

Qualsiasi cART raccomandata per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV, che escluda la nevirapina, può essere utilizzata per la PPE, con le stesse controindicazioni. La scelta dei farmaci deve essere guidata dall'anamnesi clinica della fonte (storia farmacologica, resistenze) e dell'esposto (p.es altre infezioni quali HBV), e da eventuali interazioni farmacologiche. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, alcuni regimi di PPE ed in particolare TDF/FTC+RAL risultano meglio tollerati (Tab.1) e andrebbero pertanto preferiti.

Tabella 1 - Tasso di completamento di vari regimi di PPE negli ultimi 10 anni (modificata da Jain S e Mayer KH, AIDS 2014;28:1545-54.)

REGIME (28 GIORNI)	STUDIO	SOGGETTI ARRUOLATI	TIPO DI ESPOSIZIONE	INTERRUZIONI PER EFFETTI COLLATERALI	COMPLETAMENTO
AZT/3TC+LPV/RTV	Rabaud et al., 2005	121	Occupazionale e non	16.5%;	64.5%, (48.7% dei quali con effetti collaterali)
	Diaz-Brito et al., 2012	102	Occupazionale e non	15.7%;	
	IRAPEP, 2014	1806	Occupazionale e non	13.6%	
TDF/FTC+LPV/RTV	Tosini et al., 2010	188	Occupazionale e non	11.7%;	88.3%, (42.2% dei quali con effetti collaterali)
	IRAPEP, 2014	639	Occupazionale e non	12.8%	
TDF/FTC+RAL	Mayer et al., 2012	100	Sessuale	Nessuna	84%
	IRAPEP, 2014	122	Occupazionale e non	2.5%	
AZT/3TC+PI (sopr. NFV)	Mayer et al., 2008	119	Sessuale	N.R.	38.8%
AZT/3TC+FPV/RTV	Burty et al., 2008	46	Occupazionale e non	13.0%;	47.8%, (54.5% dei quali con effetti collaterali)
AZT/3TC+ATZ unboosted	Diaz-Brito et al., 2012	98	Occupazionale e non	17.3%;	64.3%
AZT/3TC+TDF	Burty et al., 2010	171	Occupazionale e non	12.9%	81.5%;
TDF/3TC+ATZ/RTV	Burty et al., 2010	152	Occupazionale e non	14.5%	79.0%

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]	[12]
I soggetti esposti che hanno intrapreso la PPE dovranno essere valutati 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.	[AIII]	[13]
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.		
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]	[14]
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 ricorso routinario a tecniche biomolecolari (RNA e DNA) ai fini dell'accertamento.	[AII]	[15]
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 (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]	
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]	
Sottoporre l'esposto a visita da ripetere dopo una settimana per verificare tollerabilità della PPE e aderenza.	[AII]	[16]
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.		

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 90 giorni dalla fine della PPE se viene utilizzato un test sierologico basato sulla rilevazione di antigene e anticorpo, o a 6 mesi se viene utilizzato un test anticorpale.	[AI]	[17]
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]	[15]
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), stavudina e didanosina (acidosi lattica), indinavir (iperbilirubinemia in prossimità del parto).	[AII]	[18]
In caso di contraccezione post-coitale, evitare regimi contenenti efavirenz o inibitori della proteasi con booster di ritonavir; è indicato raltegravir in quanto non interferisce con i livelli di levonorgestrel.	[AII]	[19]
Regimi consigliati		
2 N(t)RTI + INI (Inibitore dell'integrasi)^o ; oppure 2 N(t)RTI + IP/r ^o raccomandato se uso di contraccezione post-coitale, e indicato in caso di inizio tardivo della PPE. Preferibile in termini di tollerabilità	[AII]	[19-20]

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Haase AT. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. *Nature* 2010; 464:217-23.
- Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J.. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS* 2014;28:1509-19.
- Supervie V, Viard JP, Costagliola D, Breban R. Heterosexual Risk of HIV Transmission per Sexual Act Under Combined Antiretroviral Therapy: Systematic Review and Bayesian Modeling. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr 9. pii: ciu223.
- Rodger A et al. *HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER study*. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 153LB, 2014.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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
- Greub G, Gallant S, Zum P, et al. Spare non-occupational HIV post-exposure prophylaxis by active contacting and testing of the source person. *AIDS* 2002;16:1171-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, purché venga documentata infezione da HIV asintomatica, viremia non rilevabile e ricostituzione immunologica adeguata.

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 idoneità* indispensabili per la procedura. Nell'ambito dei *requisiti di idoneità* sono da intendersi: