

Sistema Sanitario Nazionale
Regione Lombardia

Protocollo per la Gestione della
Profilassi Post-Esposizione per HIV
a seguito di esposizione occupazionale e
non-occupazionale nell'adulto

A Cura di

*Dr. Davide Moschese
Ospedale "Luigi Sacco"
Milano*



Sommario

1. Introduzione	3
1.1 Gestione	3
2. Stima del rischio di trasmissione di HIV e valutazione clinica	4
2.1 Non rilevabile = Non trasmissibile (U=U).....	5
2.2 Valutazione clinica.....	6
3. Prescrizione della PEP	6
3.1 Regimi Consigliati	7
3.2 Esami di laboratorio negli utenti PEP	8
3.3 Risultati indeterminati al test HIV	8
3.4 PrEP	8
4. Esposizione ad altre condizioni.....	9
4.1 Epatite B (HBV).....	9
4.2 Infezioni Sessualmente Trasmesse Batteriche (IST)	9
4.3 Epatite C (HCV).....	9
4.4 Gravidanza	10
4.5 Allattamento.....	10
4.6 Tetano.....	10
5. Situazioni speciali	10
5.1 Dosi mancate.....	10
5.2 Persone che rifiutano PEP.....	11
5.3 Persone che richiedono PEP dopo un ciclo di PEP.....	11
5.4 Persone con esposizioni a rischio trascurabile che richiedono PEP	11
5.5 Persone con nuove esposizioni durante l'assunzione di PEP	12
5.6 Persone in PrEP.....	12
6. PEP in Popolazioni Speciali.....	13
6.1 Comunicazione del sanitario in merito alla identità di genere.....	13
6.2 Violenza sessuale in individuo adulto.....	14
6.3 Persone residenti in istituti di correzione o detenzione.....	14
7. Modello organizzativo per la PEP in Regione Lombardia	14
8. Consumo di PEP in Regione Lombardia	16
9. Bibliografia	17

1. Introduzione

Il presente documento ha lo scopo di fornire indicazioni utili e supportare gli operatori sanitari nel processo decisionale di valutazione e prescrizione della profilassi post-esposizione (PEP) per HIV sia in caso di esposizione (o sospetta tale) occupazionale sia non-occupazionale al virus HIV. Le indicazioni presenti nel documento non sostituiscono in alcun modo la valutazione e il giudizio del clinico che valuta il singolo caso. Ogni valutazione PEP deve essere condotta bilanciando attentamente il rapporto-rischio beneficio del trattamento per il caso specifico.

Ad oggi, non esistono dati da trial randomizzati sull'utilizzo della PEP e le evidenze su cui si basa tale impiego provengono da modelli animali, dati sulla trasmissione materno-fetale ed altri piccoli studi prospettici condotti in contesto di esposizione occupazionale in uomini HIV-negativi¹⁻⁵. Sebbene la PEP sia considerata altamente efficace nella prevenzione dell'infezione da HIV quando iniziata in tempi rapidi ed assunta correttamente secondo la prescrizione del clinico, casi di sieroconversione dopo PEP sono descritti, sia per l'esposizione occupazionale che non-occupazionale; fattori di rischio per tale circostanza sono stati identificati in prosecuzione di comportamenti ad alto rischio non appena interrotta la profilassi, ritardi nell'inizio della stessa e scarsa aderenza al regime prescritto. Sono riportati inoltre rari casi di infezioni già avvenute e misconosciute al momento dell'inizio della PEP e trasmissione di virus resistente ai farmaci impiegati nel regime⁶⁻¹⁰.

1.1 Gestione

Il semplice accesso ad un servizio per la PEP e la discussione di comportamenti a rischio può essere un'esperienza imbarazzante e stressante per l'utente. Un'esperienza negativa durante una valutazione PEP può determinare una riluttanza ad accedere al servizio in caso di riesposizione, esponendo l'utente ad una potenziale sieroconversione. Pertanto, risulta di estrema importanza che il personale sanitario approcci ogni situazione con un atteggiamento imparziale, evitando un linguaggio o un atteggiamento stigmatizzante¹¹⁻¹².

Per raggiungere la massima efficacia, la PEP deve essere iniziata il prima possibile, entro le 24 e non oltre le 72 ore. La formazione del personale sanitario deve pertanto assicurare l'assegnazione di un'appropriata classe di priorità per questo tipo di valutazione.

Storicamente, il completamento del ciclo di 28 giorni di PEP viene raggiunto solamente dal 48-88% delle prescrizioni; sebbene questo dato possa essere legato alla scarsa tollerabilità dei farmaci antiretrovirali (ARV) impiegati nelle decadi passate, oggi sostituiti da formulazioni orali ad alto profilo di tollerabilità, risulta comunque della massima importanza un corretto counseling da parte del clinico sull'aderenza e sulla necessità di completamento del ciclo profilattico, con l'indicazione a consultare tempestivamente il servizio PEP in caso di insorgenza di effetti collaterali al fine di evitare l'autosospensione da parte dell'utente¹³⁻¹⁸.

2. Stima del rischio di trasmissione di HIV e valutazione clinica

Un'attenta valutazione del rischio, eseguita caso per caso, è alla base del processo decisionale per la prescrizione della PEP.

Il rischio di trasmissione di HIV è determinato da:

- La natura dell'esposizione
- Il rischio che la fonte sia HIV positiva e viremica
- Fattori propri della fonte e dell'individuo esposto che possano aumentare il rischio di trasmissione:
 - soluzioni di continuo a livello delle mucose come ulcere genitali oppure conseguenti a trauma dopo violenza sessuale o debutto sessuale;
 - esposizioni multiple in un periodo di tempo limitato (i.e. sesso di gruppo);
 - presenza di infezioni sessualmente trasmesse (IST) concomitanti;
 - trauma profondo;
 - iniezione in bolo di sangue.

In caso di situazioni di incertezza o elevata complessità, il consulto con uno specialista nel campo deve essere eseguito il prima possibile ma NON deve determinare un ritardo nell'inizio della profilassi.

Fluidi corporei considerati a rischio di trasmissione di HIV¹⁹:

- sangue
- sperma
- secrezioni sessuali (uretrali, anali e vaginali)
- latte materno
- altri fluidi visibilmente contaminati con sangue

Fluidi corporei a potenziale rischio di trasmissione di HIV¹⁹:

- liquido cefalo-rachidiano
- fluido sinoviale
- liquido pleurico
- liquido peritoneale
- liquido pericardico
- liquido amniotico

Fluidi non considerati infettanti a meno che non visibilmente contaminati con sangue¹⁹:

- feci
- secrezioni nasali
- saliva
- secrezioni gastriche e vomito
- escreato
- sudore
- lacrime
- urina

In contesto occupazionale, un'esposizione si considera tale quando fluidi corporei o tessuti che espongono a rischio di trasmissione di HIV entrano in contatto con l'operatore attraverso¹⁹:

- ferite percutanee: punture o tagli con aghi o taglienti contaminati da sangue o fluidi corporei

- membrane mucose: schizzi o contatto con l'occhio o cute non intatta
- morsi profondi o multipli se la fonte è molto probabilmente HIV positiva ed è presente sangue visibile nella bocca

2.1 Non rilevabile = Non trasmissibile (U=U)

Ormai solide evidenze hanno dimostrato che il virus HIV non è trasmissibile attraverso l'attività sessuale quando l'individuo fonte è in trattamento antiretrovirale con stabile soppressione della carica virale. Tuttavia spesso nelle valutazioni PEP questo dato non è prontamente disponibile per il clinico. In caso di irreperibilità immediata del dato o di fonte non nota, il clinico potrà procedere senza determinare ritardi nell'inizio della profilassi. In caso di successiva acquisizione, la profilassi dovrà essere rivalutata alla luce dei dati acquisiti²⁰⁻²⁴.

La non rilevabilità della carica virale del paziente fonte (insieme al tipo di esposizione e ai presidi/strumenti coinvolti) è ritenuta concorrere alla riduzione del rischio di trasmissione di HIV in caso di esposizione di tipo occupazionale. Tuttavia, i dati riguardanti U=U in contesto occupazionale o per le persone che utilizzano droghe iniettive condividendo aghi o altri strumenti sono attualmente scarsi. Pertanto, al momento, si continua a supportare la valutazione PEP da parte di uno specialista in casi di esposizione occupazionale.

Tabella 1. Rischio stimato di trasmissione HIV per esposizione ^{16,25-33}

Esposizione	Rischio
Rapporto anale recettivo <ul style="list-style-type: none"> • con eiaculato • senza eiaculato 	1:70 1:155
Rapporto anale insertivo <ul style="list-style-type: none"> • non circonciso • circonciso 	1:160 1:900
Rapporto vaginale recettivo	1:1250
Rapporto vaginale insertivo	1:2500
Fellatio	Trascurabile
Cunnilingus	Trascurabile
Membrane mucose/cute non intatta	1:1000
Cute intatta	Trascurabile
Morso di umano	Trascurabile
Condivisione di presidi endovenosi	1:125
Puntura accidentale occupazionale	1:440
Puntura accidentale con ago abbandonato non-occupazionale	Trascurabile*
Trasfusione di sangue	1:1

*Non sono stati riportati casi di acquisizione di HIV da aghi abbandonati nell'ambiente. Rare acquisizioni di HBV e HCV sono state riportate in queste situazioni

N.B.: Le stime derivano da modelli e studi di coorte dove lo stato HIV e la carica virale della fonte o del partner sessuale erano non noti o auto-riportati. Le stime per i rapporti sessuali sono da considerarsi per rapporto in assenza di preservativo; si assume un rischio equiparabile in caso di rottura di preservativo. Le stime per i rapporti sessuali si riferiscono a rapporti consensuali.

2.2 Valutazione clinica

Al momento della valutazione sono pertanto da indagare:

1. Informazioni riguardo la fonte, quando identificabile;
2. Informazioni riguardo l'esposizione comprendenti:
 - a) data e ora dell'esposizione;
 - b) tipo di esposizione, specificando il sito coinvolto, i tipi di fluidi corporei, la presenza di lesioni traumatiche o ferite, la presenza di presidi di protezione individuale, le misure di primo soccorso eseguite e qualunque altro tipo di fattore che possa aver influito sul rischio di acquisizione.
3. Informazioni riguardo la persona esposta:
 - a) Ultimo test HIV eseguito;
 - b) Pregresso uso di PEP e sua tollerabilità;
 - c) Attuale utilizzo di PrEP;
 - d) Presenza di esposizioni a rischio di HIV negli ultimi 3 mesi;
 - e) Presenza di sintomi di IST;
 - f) Valutazione di altre infezioni e status vaccinale; tale valutazione non deve ritardare in nessun caso l'inizio di PEP
 - g) Per pazienti con cervice ed utero, presenza di attuale stato di gravidanza o allattamento; uso di contraccettivi (con conseguente valutazione per contraccezione di emergenza);
 - h) Storia clinica, comprendente allergie e terapie in corso (e loro potenziali interazioni).
4. Acquisizione di consenso informato scritto per test HIV e PEP.

3. Prescrizione della PEP

La PEP deve essere iniziata preferibilmente **entro 24 ore** dall'esposizione e **non oltre le 72 ore**. Tenendo conto che la massima efficacia del regime è ottenuta iniziando la profilassi entro 4 ore dall'esposizione, un ritardo nel suo inizio deve essere considerato come riducente l'efficacia del regime in maniera tempo-dipendente.

Laddove possibile, è preferibile l'immediata fornitura di farmaco per l'intero ciclo di PEP di **28 giorni**¹⁻⁵. Nel caso in cui sia necessaria una rivalutazione o si sia in attesa di esami di controllo della fonte che potrebbero portare all'interruzione della PEP, si può prendere in considerazione, dopo attenta valutazione, la consegna di una quantità di farmaco sufficiente al raggiungimento della successiva visita fornendo specifiche sul tipo di farmaco e modalità di assunzione. Andrà tenuto conto, tuttavia, che tale strategia può determinare l'interruzione prematura della profilassi qualora il paziente non si presentasse alla rivalutazione, inficiando l'efficacia dello schema profilattico³⁴⁻³⁵.

Data l'elevata tollerabilità dei regimi oggi impiegati in PEP, l'esecuzione di test emocromocitometrici o ematochimici non dovrà essere causa di ritardo nell'inizio della profilassi.

L'esposto andrà informato su possibili effetti collaterali del regime PEP, sebbene generalmente essi siano di entità modesta e legati ai primi giorni di assunzione del farmaco; andrà inoltre informato riguardo i sintomi di infezione acuta da HIV e istruito a ricercare attenzione medica in caso di loro comparsa.^{9,18,34,36-39}

Qualora il paziente fonte risultasse negativo ad un test di IV generazione per HIV e non presentasse esposizioni a rischio per acquisizione da HIV nelle precedenti 6 settimane, l'interruzione della PEP potrà essere concordata con l'individuo esposto.

Alla visita di follow-up, andrà informato il paziente sulla possibilità di intraprendere una Profilassi Pre-Esposizione per HIV (PrEP) ed indirizzato ad uno dei centri PrEP presenti sul territorio nazionale. Data la sua elevata efficacia e tollerabilità, in caso di esposizioni a rischio per HIV continue e non isolate, la PrEP potrà essere offerta immediatamente alla conclusione del ciclo di PEP.

3.1 Regimi Consigliati

E' preferibile che il regime di prima linea per la PEP comprenda 2 inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (NRTI) in associazione ad un inibitore dell'integrasi (INSTI)⁴⁰.

$$\begin{array}{c} \text{TDF 245mg o TAF 25mg /FTC 200mg} \\ + \\ \text{RAL 1200mg o DTG 50mg o BIC 50 mg} \end{array}$$

In caso di indisponibilità, interazioni farmacologiche o non tollerabilità di tali formulazioni potranno essere valutate diverse combinazioni da parte dello specialista esperto in materia.

Aggiustamenti del dosaggio o della frequenza di somministrazione sono da impiegarsi in base alla funzionalità renale⁴¹.

Al momento della prescrizione andranno tenuti presenti⁴²:

- la presenza di formulazioni generiche;
- profilo di tollerabilità del farmaco;
- penetrazione a livello del tessuto ano-genitale;
- l'efficacia (priorità), la compliance del paziente in relazione al numero di compresse necessarie (STR Vs MTR) ed il costo della terapia;

Tabella 2. Raccomandazioni per PEP

	Fonte HIV positiva		Fonte HIV non noto
	HIV-RNA >50 cp/ml	HIV-RNA <50cp/ml	
Esposizione sessuale			
Sesso anale recettivo	PEP	NR	PEP
Sesso anale insertivo	PEP	NR	PEP **
Sesso vaginale recettivo	PEP	NR	PEP***
Sesso vaginale insertivo	PEP	NR	PEP **
Fellatio	NR*	NR	NR
Cunnilingus	NR	NR	NR
Contatto sperma e occhio	NR	NR	NR
Esposizioni occupazionali o altre			
Condivisione di presidi per iniezioni endovenose	PEP	PEP	PEP
Puntura con ago o altro tipo di tagliente (occupazionale) contaminato da liquido potenzialmente infettante	PEP	PEP	PEP
Contatto tra mucose e liquidi corporei infettanti	PEP	NR	PEP
Morso di umano	NR [#]	NR	NR [#]
Puntura con ago (ambientale)	NR	NR	NR

PEP: raccomandata; **NR:** non raccomandata

*PEP può essere presa in considerazione in caso di sesso orale ricettivo con eiaculazione E significativa e visibile alterazione dell'integrità mucosa orale

[#]PEP può essere presa in considerazione in caso di evidenza di sangue visibile nella saliva o bocca E alto sospetto di paziente viremico E il morso abbia provocato lesioni multiple o profonde

** si specifica che le LG SIMIT 2017 non riportano indicazioni per questa casistica, quelle europee EACS 2023 riportano la raccomandazione solo in caso di partner/fonte con fattori di rischio HIV

*** si specifica che le LG SIMIT 2017 raccomandazione per i casi di HIV non noto con storia o patologia in atto indicative di esposizione molto recente

3.2 Esami di laboratorio negli utenti PEP

Qualora il paziente venga identificato come meritevole di PEP a seguito di esposizione a rischio di tipo non occupazionale, è consigliabile eseguire valutazioni laboratoristiche con cadenza periodica, come riportato in Tabella 3.

Si ribadisce che l'esecuzione dei test non deve, in nessun caso, ritardare l'inizio della PEP.

Il follow-up del paziente in seguito ad esposizione di tipo occupazionale, sia in caso venga prescritta la PEP sia nel caso non sia ritenuta necessaria, è da valutare caso per caso in relazione all'esposizione e alle analisi possibili sulla fonte.

Per ogni tipo di esposizione sessuale è consigliabile effettuare un counselling riguardo screening periodici per IST e HIV.

Tabella 3. Esami laboratoristici consigliati

Test	Baseline (BL)	Settimana 4-6	Settimana 12
HIV (Ag/Ab)	X	X	X
Epatite B (HBsAg, Anti-HBs and Anti-HBc)	X		X <i>(se non vaccinato o noto)</i>
Epatite C (Ab, e in caso di positività anticorpale ricerca di HCV RNA Qual PCR)	X	X	X
Chlamydia e gonorrea (NAAT o colturale)	X	X	X*
Sifilide (anticorpi o RPR/VDRL o TPHA/TPPA)	X	X	X
Test di funzionalità renale	X	X	
Test di funzionalità epatica	X	Solo se alterato a BL o sintomi	
Test di Gravidanza	X	X	

*da valutare sulla base delle esposizioni a rischio

3.3 Risultati indeterminati al test HIV

Qualora il test Ag/Ab per HIV risultasse indeterminato, si consiglia integrazione con un test di ricerca di HIV-RNA e la ripetizione del test a distanza di 1-2 settimane⁴³. Qualora il test Ag/Ab risulti positivo e la HIV Western Blot risulti negativa o indeterminata^{44,45}:

- ricercare sintomi clinici di sierconversione;
- riferire il paziente ad uno specialista infettivologo;
- informare l'utente di essere una potenziale fonte di trasmissione di HIV e pertanto impiegare strette misure di prevenzione per minimizzare il rischio di trasmissione ad altri;
- qualora HIV Ag/Ab ripetuto rimanga positivo e HIV WB persista negativo o indeterminato, il coinvolgimento di consulenti clinico e laboratoristico esperti in HIV è da considerarsi necessaria al fine di interpretare ed eventualmente integrare i suddetti test con HIV-RNA e HIV DNA provirale.

3.4 PrEP

Le persone che hanno assunto un ciclo di PEP presentano un rischio di acquisizione di HIV maggiore rispetto alla popolazione generale. Tutte le persone che accedono a PEP devono ricevere informazioni dettagliate ed indicazioni sulla transizione verso un percorso PrEP. In caso di individui ad elevatissimo rischio di acquisizione di HIV, valutare l'immediata transizione a PrEP al termine del

ciclo di 28 giorni di PEP.

4. Esposizione ad altre condizioni

4.1 Epatite B (HBV)

Determinazioni riguardo lo stato sierologico per HBV in caso di PEP sono già state indicate in Tabella 3.

Individui con pregressa immunizzazione verso HBV (HBsAb \geq 10 UI documentata dopo ciclo vaccinale o pregressa infezione se immunocompetenti) non necessitano di ulteriore follow-up.

Individui non immunizzati (anti-HBc e HBsAb negativi) necessitano di vaccinazione anti-HBV rapida e follow-up (a 6 mesi). Considerare HB Immunoglobuline se fonte HBsAg+.

Individui HBV-positivi (HbsAg positivi) già noti o di nuovo riscontro al baseline possono iniziare la PEP per HIV.

Se non già eseguite in precedenza, sono utili le determinazioni di HbeAg, anti-Hbe, HBV DNA, esame emocromocitometrico, indici di funzionalità epatica, INR ed alfa-fetoproteina.

Un consulente epatologo esperto in infezione da HBV andrà quindi coinvolto per la presa in carico quanto prima ed entro la fine della PEP per HIV, in modo da avere indicazioni riguardo l'interruzione della terapia ed il successivo follow-up⁴⁶.

Per i pazienti non già immunizzati si raccomanda alla fine del percorso di PEP in assenza di epatite B l'offerta di vaccinazione anti epatite B.

4.2 Infezioni Sessualmente Trasmesse Batteriche (IST)

Determinazioni riguardo testing per IST in caso di PEP sono già state indicate in Tabella 3.

Informare l'utente che qualora lamentasse sintomi riconducibili ad IST (disuria, perdite, ulcere o discomfort anogenitale) di accedere nuovamente al servizio di testing e terapia⁴⁷⁻⁴⁸.

4.3 Epatite C (HCV)

Non esistono attualmente evidenze a supporto dell'efficacia di un qualsiasi tipo di PEP per HCV.

Determinazioni riguardo testing per HCV in caso di PEP sono già state indicate in Tabella 3.

Negli utenti PEP, fattori di rischio aggiuntivi per una possibile acquisizione di HCV sono:

- individui che condividono aghi o presidi di iniezione endovenosa;
- punture accidentali o ferite da taglio in contesto occupazionale;
- MSM;
- persone vittime di violenze sessuali;
- persone in attuale o pregresso regime di detenzione.

Individui considerati ad alto rischio per HCV devono essere informati riguardo il lungo periodo di incubazione dell'infezione (da 2 settimane a 6 mesi) e la frequente asintomaticità della stessa infezione (80% dei casi). Qualora comparissero segni o sintomi come febbre, astenia, inappetenza, nausea, vomito, dolore addominale, urine ipercromiche, feci ipocromiche, dolori articolari ed ittero, istruire a ricercare immediatamente attenzione medica al fine di valutazione per eventuali terapie antivirali di alta efficacia⁴⁹⁻⁵².

4.4 Gravidanza

Data l'elevata viremia raggiunta in corso di sieroconversione, in caso di acquisizione di HIV in corso di gravidanza esiste un aumentato rischio di trasmissione intrauterina al feto. Sebbene laddove possibile sia consigliabile il consulto di un esperto, l'inizio della PEP in gravidanza non andrebbe ritardato.

Un regime a base di 2 NRTI + INSTI è da considerarsi preferibile.

Tutti gli individui a rischio di concepimento che accedono ai servizi PEP andrebbero informati riguardo:

- determinazione del rischio di gravidanza tramite anamnesi;
- eseguire un test di gravidanza (laddove possibile preferire beta-hCG sierica);
- ricevere l'offerta di contraccezione d'emergenza laddove indicata.

Se il rischio di gravidanza è elevato, ripetere il test di gravidanza a 3-4 settimane dall'esposizione⁵³.

L'accesso per PEP dovrebbe inoltre comprendere un counselling su:

- rapporto rischio/beneficio della PEP in gravidanza;
- rischio di trasmissione verticale;
- opzioni in corso di gravidanza e/o contraccezione a lungo termine.

4.5 Allattamento

Sebbene sia necessaria una pronta valutazione da parte di un esperto in materia, la PEP non deve essere ritardata in persone che allattano.

Gli antiretrovirali assunti durante l'allattamento possono passare nel latte materno ed essere quindi ingeriti dal neonato. L'esposizione del neonato varia a seconda di diversi fattori che includono lo stadio della lattazione, il dosaggio assunto dalla madre, la farmacocinetica del farmaco e il tipo di allattamento che riceve il neonato.

La maggior parte delle evidenze riguardanti TDF in donne che lo assumevano per la terapia o prevenzione di HIV hanno mostrato come l'esposizione dell'allattato sia trascurabile. Le poche evidenze disponibili per emtricitabina assunta in corso di PrEP, hanno mostrato che il neonato riceve solamente lo 0.5% della dose terapeutica in caso di assunzione prolungata da parte della madre e generalmente non vengono raggiunti livelli di farmaco rilevabili nel sangue del neonato.

In un trial randomizzato in corso di terapia con dolutegravir o efavirenz condotto in donne al terzo trimestre di gravidanza e due settimane dopo il parto, l'allattamento ha mostrato basse concentrazioni di dolutegravir nel plasma del neonato. Per raltegravir, i livelli raggiunti nel latte materno sono stati bassi e i livelli plasmatici negli allattati sono stati appena rilevabili⁵⁴⁻⁵⁹.

4.6 Tetano

Individui con ferite o lacerazione prone allo sviluppo di tetano devono essere inquadrati da uno specialista in materia e ricevere offerta di immunizzazione secondo le linee guida a riguardo.

5. Situazioni speciali

5.1 Dosi mancate

Le raccomandazioni dipenderanno dalle caratteristiche farmacocinetiche/dinamiche di ciascun farmaco impiegato in PEP, dal numero di dosi mancate e dal tempo dall'ultima assunzione⁶⁰⁻⁶².

In generale, si consiglia di:

- assumere la dose successiva il prima possibile;
- se è già l'orario della dose successiva, assumere la dose prevista dallo schema;
- non assumere una doppia dose per compensare la dose mancata;
- se sono trascorse più di 72 ore dall'ultima dose, interrompere PEP;

- se le dosi vengono saltate per effetti collaterali (entro 72 ore) eseguire una valutazione specialistica urgente.

5.2 Persone che rifiutano PEP

Le persone potrebbero rifiutare di intraprendere il regime PEP, nonostante il parere medico, per diverse ragioni. In tal caso, oltre ad esprimere esplicitamente il parere dell'utente nel referto della visita, il professionista sanitario dovrà accertarsi di aver chiarito con l'utente⁶³:

- il rischio di acquisizione di HIV a seguito dell'esposizione (Tabella 1);
- la verosimile alta efficacia tempo-dipendente del regime PEP quando assunta precocemente dopo l'esposizione;
- l'alta tollerabilità e scarsa durata della maggior parte dei regimi impiegati in PEP;
- la possibilità di regimi alternativi o dell'interruzione della PEP in caso di effetti collaterali/avversi;
- l'attuale impossibilità di una cura definitiva dell'infezione da HIV, una volta acquisito il virus;
- l'assenza di evidenze riguardo potenziali tossicità a lungo termine a seguito di ciclo di PEP di 28 giorni;
- la necessità di attenersi a rapporti protetti con metodo di barriera con la massima attenzione fino alla successiva valutazione con test HIV;
- l'intervallo massimo di 72 ore per l'inizio della PEP;
- porre attenzione e tornare a valutazione alla comparsa di sintomi di sierconversione HIV: febbre, astenia, mialgie, rash cutaneo, cefalea, faringite, adenopatie cervicali, artralgie, sudorazioni notturne e diarrea;
- fornire informazioni riguardo l'accesso al programma PEP in caso di ripensamento (entro le 72 ore).

5.3 Persone che richiedono PEP dopo un ciclo di PEP

Le persone che hanno assunto un ciclo di PEP presentano un rischio di acquisizione di HIV maggiore rispetto alla popolazione generale e, pertanto, potrebbero tornare per nuove valutazioni PEP⁶⁻⁷. Per tale motivo, il professionista sanitario deve:

- mantenere un atteggiamento neutro e non stigmatizzante nei confronti dell'utente
- eseguire un counselling PEP come riportato nelle precedenti sezioni
- valutare la transizione immediata in PrEP non appena concluso il ciclo di PEP

5.4 Persone con esposizioni a rischio trascurabile che richiedono PEP

Una richiesta insistente di accesso alla PEP nonostante un counselling riguardo la trascurabilità del rischio di acquisizione di HIV potrebbe essere legata ad ansia e paura ma anche ad un comportamento di maggior rischio che l'utente non ha riferito.

In questi casi il clinico può:

- ribadire e discutere la trascurabilità del rischio della pratica riferita (Tabella 1) e rassicurare le persone riguardo alla sovrastima del rischio;
- prestare particolare attenzione riguardo a persone che riferiscono comportamenti a rischio ma che sono identificabili come persone provenienti da contesti ad elevato stigma o discriminazione che potrebbero non aver rivelato l'effettivo rischio;
- ribadire l'efficacia dei metodi di prevenzioni delle pratiche condotte (uso del preservativo, PrEP, U=U).

Una review sistematica e meta-analisi di studi PEP condotti su animali ha mostrato l'assenza di

differenza in termini di efficacia dello schema PEP impiegando un singolo NRTI o INI , due NRTI oppure una triplice combinazione di 2 NRTI più inibitore della proteasi (PI), tuttavia alcuni di questi studi non sono stati disegnati per valutare una comparazione tra regimi⁵.

In questi casi, il clinico può valutare un rapido e contestuale inizio di PrEP con duplice attività di profilassi secondo lo schema:

TDF/FTC 245/200 mg, due compresse al tempo 0

a seguire

TDF/FTC 245/200 mg, una compressa ogni 24 ore

Il paziente andrà quindi indirizzato al centro PrEP per la prosecuzione del follow up e della profilassi. In questo caso, lo screening per infezione da HIV dovrà essere eseguito con HIV Ag/Ab + HIV-RNA al tempo 0 e dopo 30 giorni dall'inizio della profilassi.

5.5 Persone con nuove esposizioni durante l'assunzione di PEP

L'assunzione di (TDF 245mg o TAF 25mg) + FTC 200mg si è mostrata una strategia efficace per la prevenzione dell'infezione da HIV. Trial sullo schema TDF/FTC On Demand (2:1:1) hanno mostrato che l'assunzione per 48 ore dall'ultima esposizione risulta in un'elevata efficacia di protezione in caso di rapporti anali. Tuttavia, i livelli di tenofovir a livello di vagina e neovagina calano rapidamente dopo la cessazione dell'assunzione, per cui negli schemi PrEP è consigliata l'assunzione del farmaco per almeno una settimana dall'ultima esposizione.

Non esistono evidenze che possano guidare il clinico nella gestione delle persone a rischio di HIV per condivisioni di aghi o altri presidi per iniezioni endovenose durante un ciclo di PEP⁶⁴⁻⁶⁹.

In queste particolari situazioni si raccomanda:

- MSM cis-gender con ultima esposizione almeno o maggiore di 48 ore prima della fine del ciclo di PEP: non proseguire PEP; valutare possibilità di immediata transizione a PrEP
- MSM cis-gender con ultima esposizione meno di 48 ore prima della fine del ciclo di PEP: proseguire l'assunzione per 48 ore dopo l'ultimo rapporto a rischio (farmaco PEP o in alternativa TDF/FTC)
- donne cisgender, uomini e donne transgender e di genere non binario con rapporti a rischio nell'ultima settimana di PEP a livello di vagina/neovagina/organo genitale recettivo frontale: proseguire il farmaco PEP per 7 giorni dall'ultimo rapporto a rischio; considerare l'immediata transizione a PrEP.
- consumatori di sostanze endovenose: proseguire PEP per ulteriori 28 giorni dall'ultima esposizione; considerare transizione immediata a PrEP

5.6 Persone in PrEP

Un'adeguata aderenza allo schema PrEP prescritto rende la PEP non necessaria.

In situazioni di scarsa aderenza alla PrEP, può essere necessaria una transizione a PEP. Dati clinici e farmacocinetici hanno fornito evidenze sul livello di aderenza necessario alla prevenzione dell'acquisizione di HIV nei diversi tipi di rapporti sessuali. Alcune evidenze estrapolate dalle concentrazioni tissutali di farmaco permettono inoltre di valutare il livello di rischio in caso di rapporti con organo genitale recettivo frontale negli uomini trans e con neovagina nelle donne trans.

Il raggiungimento di livelli protettivi di TDF in termini di tempo, dal più breve al più lungo, va

dall'ultimo tratto gastrointestinale, alle cellule mononucleate del sangue periferico, all'apparato genitale femminile. Data la persistenza di tenofovir ed emtricitabina nel tessuto rettale, livelli di aderenza alla PrEP saranno più bassi in caso di rapporti anali rispetto a quelli vaginali, neovaginali o dell'organo genitale frontale recettivo (Tabella 4)⁶⁷⁻⁷³.

Per valutare il livello di rischio per transizione a PEP sarà quindi necessario conoscere:

- sito e natura dell'esposizione;
- numero e frequenza delle dosi di PrEP assunte negli ultimi 7 giorni dall'esposizione.

Tabella 4. Transizione a PEP in corso di PrEP

Tipo di esposizione	Aderenza a PrEP*	Raccomandazione [§]
Rapporto anale recettivo/insertivo	Almeno 4 dosi	Continuare schema PrEP
	Meno di 4 dosi oppure Aderenza incompleta a schema On Demand [#] prima o dopo il rapporto	Transizione a PEP
Sesso vaginale/neovaginale/organo genitale frontale recettivo	Almeno 6 dosi	Continuare schema PrEP
	Meno di 6 dosi	Transizione a PEP
Sesso vaginale/neovaginale/organo-genitale-frontale-recettivo insertivo	Almeno 4 dosi	Continuare schema PrEP
	Meno di 4 dosi oppure Aderenza incompleta a schema On Demand [#] prima o dopo il rapporto	Transizione a PEP

*Il numero di dosi si intende nei 7 giorni immediatamente precedenti l'esposizione a rischio.

[#]Se lo schema PrEP On Demand non è stato assunto correttamente prima o dopo il rapporto, raccomandare un successivo switch a schema continuativo (NB: PrEP On Demand non è raccomandata per persone con vagina, neovagina o organo genitale frontale recettivo).

[§]In caso di transizione a PEP, riprendere immediatamente lo schema PrEP al termine del ciclo PEP di 28 giorni.

6. PEP in Popolazioni Speciali

6.1 Comunicazione del sanitario in merito alla identità di genere

Rivelare dettagli riguardo la propria identità ed anamnesi di genere può essere un evento stressante per persone transgender, non binarie e di genere fluido⁷⁴. Un'esperienza negativa durante una valutazione PEP può determinare una riluttanza ad accedere al servizio in caso di riesposizione, esponendo l'utente ad una potenziale sierconversione¹¹⁻¹².

Il professionista sanitario che approccia questi utenti dovrebbe pertanto:

- chiedere il nome scelto dal paziente (anche se diverso da quello riportato sui documenti di identità), i pronomi corretti e le parole che preferiscono usare per descrivere i propri organi genitali (i.e. organo genitale frontale piuttosto che vagina);
- spiegare la necessità di conoscere il tipo ed il sito di esposizione per fornire una corretta valutazione PEP ed utilizzare delle domande aperte per lasciare all'utente la scelta di rivelare i dettagli necessari (i.e. cosa è successo?);
- evitare di fare assunzioni riguardo l'identità di genere, il tipo di esposizione o il livello di rischio associato all'esposizione;
- i regimi PEP raccomandati non presentano interazioni farmacologiche con terapie ormonali di affermazione di genere. Qualora ci fossero dubbi, è consigliabile consultare il sito web del Liverpool HIV Drug Interactions o similari.

6.2 Violenza sessuale in individuo adulto

Estrema cautela nel counselling HIV e PEP in un contesto di violenza sessuale deve essere utilizzata al fine di non aggiungere apprensione ed ulteriori conseguenze psicologiche alla già traumatizzata vittima. Qualora la vittima richiedesse valutazioni riguardo il possibile rischio di acquisizione di HIV, questi dovrà ricevere informazioni riguardo la stima del rischio (Tabella 1) ed eventuali fattori che possano influenzarlo (metodi di barriera, PrEP, presenza di traumi, ecc).

Va in ogni caso tenuto presente che in caso di violenza, la ricostruzione dei fatti possa essere non del tutto accurata e che lo stato di agitazione può determinare richieste di PEP anche per rapporti considerati a rischio trascurabile; in tali casi, un'iniziale prescrizione di PEP con rapida rivalutazione specialistica per eventuale conferma può essere impiegata⁷⁵⁻⁷⁶.

Per una completa valutazione, l'approccio multidisciplinare (ginecologico/urologico/chirurgico, infettivologico e di medicina legale) è da ritenersi necessario in questi casi sebbene l'inizio di PEP, qualora ritenuto necessario, non deve subire ritardi legati al completamento delle altre valutazioni.

Le persone a rischio di concepimento a seguito di violenza devono essere informate riguardo le possibili misure contraccettive d'emergenza⁷⁷.

6.3 Persone residenti in istituti di correzione o detenzione

Le persone con esposizione a rischio per HIV in un istituto correttivo o di detenzione hanno lo stesso diritto di accesso alla PEP della popolazione generale. Questo protocollo, incluso quanto sancito su consenso, confidenzialità e ragioni per l'esecuzione di test per HIV, valgono anche per questa popolazione. Essendo fondamentale il fattore temporale per massimizzare l'efficacia del regime PEP, le persone residenti in istituti devono avere la possibilità di accedere tempestivamente alla profilassi, esattamente come la popolazione generale.

Persone residenti in istituti di correzione o detenzione e potenzialmente esposte ad HIV per via sessuale o iniettiva dovrebbero ricevere counselling ed assistenza per iniziare un eventuale percorso PrEP il prima possibile.

7. Modello organizzativo per la PEP in Regione Lombardia

I Centri per la prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (Centri IST/MTS) di cui alla DGR 6968/2017 garantiscono un accesso libero alla PEP senza necessità di prescrizione medica in analogia alle attività di sorveglianza delle IST.

I Centri IST garantiscono per ogni ATS -anche accordandosi tra loro ove ci siano più ASST nella stessa ATS ovvero realizzando procedure ospedaliere interne per garantire il servizio – la disponibilità di accesso ogni giorno, ciò al fine di garantire le corrette tempistiche di somministrazione della terapia.

L'utente con una esposizione potenziale ad HIV, soprattutto in caso di esposizione di tipo non occupazionale, può avere punti di contatto diversi con il sistema sanitario regionale. È opportuno che tutti gli operatori che potrebbero potenzialmente valutare una persona che necessita di iniziare la PEP siano a conoscenza del presente documento e sappiano guidare l'utente nell'accedere alla visita specialistica, se necessaria.

In caso di esposizione professionale, l'operatore che ha subito l'infortunio deve seguire la procedura della propria azienda relativa alla gestione dell'infortunio con rischio biologico.

In caso di esposizione non professionale, l'utente potrebbe accedere al sistema sanitario in modi diversi ed interfacciarsi con operatori professionali con competenze differenti ed in presidi dotati di capacità eterogenee in merito alla possibilità di prescrizione immediata del farmaco e/o esecuzione

di test diagnostici.

L'utente che inizia la PEP o per il quale ci sia un dubbio rispetto alla necessità di prescrizione dovrebbe essere sempre valutato da uno specialista per valutazione e/o follow-up.

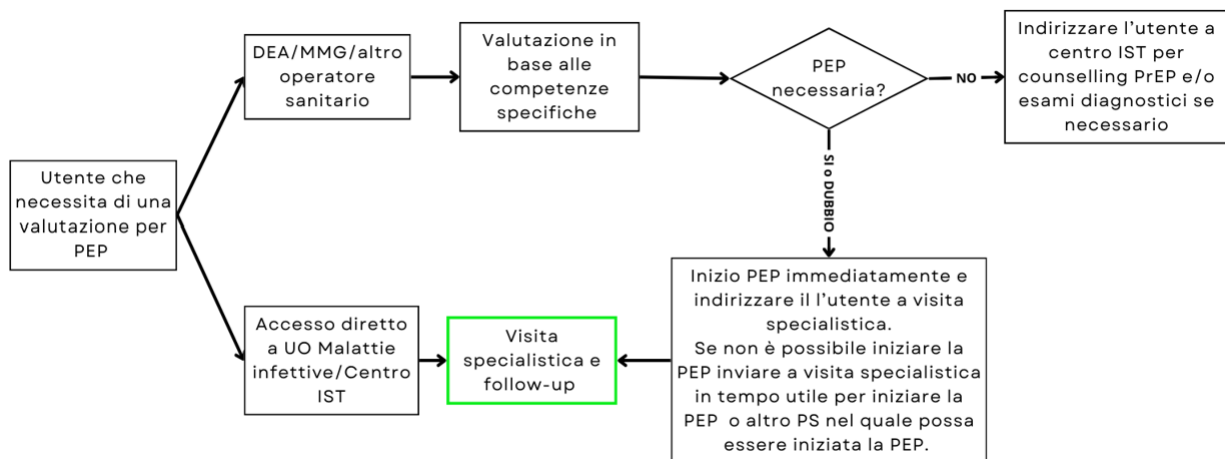
Escluso l'accesso diretto dell'utente ad un centro specialistico, uno dei punti di contatto più frequenti è sicuramente costituito dal pronto soccorso (PS), dove il personale sanitario dovrebbe essere sensibilizzato per riconoscere e valutare gli utenti che potrebbero beneficiare dell'inizio della PEP. A seconda dell'orario di accesso del paziente, delle competenze degli operatori, della dimensione e capacità del presidio (ad esempio la presenza di una UO di Malattie Infettive o specialista infettivologo), gli scenari possibili sono riassunti nella flowchart sottostante.

Come sottolineato dalle presenti linee guida, è di importanza fondamentale che l'inizio della PEP non sia subordinato alla visita specialistica e che nel caso la PEP sia necessaria questa venga iniziata il prima possibile rimandando allo specialista la possibilità di rivalutare la situazione ed eventualmente sospendere la PEP.

Nel caso in cui il PS al quale l'utente si rivolge non sia in grado di erogare il farmaco e gli esami necessari, gli operatori sanitari dovranno indirizzare l'utente a visita specialistica, nel caso in cui questa sia possibile entro un tempo congruo all'inizio della PEP, oppure ad altro PS dove possa effettuare una valutazione del rischio ed iniziare la PEP.

In caso di esposizione di tipo occupazionale, la PEP e tutte le prestazioni connesse devono essere erogate secondo le disposizioni previste dalla procedura per la gestione dell'infortunio sul lavoro con rischio biologico (es: codice L04).

Per le esposizioni di tipo non professionale è necessario utilizzare l'esenzione B01 per l'accertamento diagnostico dell'infezione da HIV e l'esenzione P01 per le altre prestazioni diagnostiche.



8. Consumo di PEP in Regione Lombardia

Si riportano in tabella i dati relativi al numero di PEP prescritte nel 2023 comunicati dagli enti.

ENTE	n° PEP 2023		Totale
	OCCUPAZIONALE	NON OCCUPAZIONALE	
ASST MELEGNANO MARTESANA			1
ASST NORD MILANO			1
ASST CREMA		2	2
ASST VALTELLINA ED ALTO LARIO	2	2	4
ASST LODI		5	5
IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO	2	6	8
ASST MANTOVA	2	10	12
ASST OVEST MILANESE	2	10	12
ASST LECCO		24	24
ASST LARIANA	7	18	25
ASST CREMONA			29**
ASST VALLE OLONA	14	20	34
ASST SETTE LAGHI	12	23	35
IRCCS SAN GERARDO	5	46	51
ASST SANTI PAOLO E CARLO	7	47	54
ASST NIGUARDA			86
ASST PAPA GIOVANNI XXIII	26	79	105
ASST SPEDALI CIVILI BRESCIA	75	87	162
IRCCS POLICLINICO MILANO	25	196	221
TOTALE	179	575	871

*il dato si riferisce alle PEP prescritte dal 1/1/2023 al 31/5/2024

9. Bibliografia

1. Tsai CC, Emau P, Follis KE, et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mne} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998;72:4265-73.
2. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol* 2000;74:9771-5.
3. Le Grand R, Vaslin B, Larghero J, et al. Post-exposure prophylaxis with highly active antiretroviral therapy could not protect macaques from infection with SIV/HIV chimera. *Aids* 2000;14:1864-6.
4. Bourry O, Brochard P, Souquiere S, et al. Prevention of vaginal simian immunodeficiency virus transmission in macaques by postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine and indinavir. *Aids* 2009;23:447-54.
5. Irvine C, Egan KJ, Shubber Z, Van Rompay KK, Beanland RL, Ford N. Efficacy of HIV postexposure prophylaxis: systematic review and meta-analysis of nonhuman primate studies. *Clin Infect Dis* 2015;60 Suppl 3:S165-9
6. Mitchell H, Furegato M, Hughes G, Field N, Nardone A. What are the characteristics of, and clinical outcomes in men who have sex with men prescribed HIV postexposure prophylaxis following sexual exposure (PEPSE) at sexual health clinics in England? *Sex Transm Infect* 2017;93(3):207-13.
7. Beymer MR, Kofron RM, Tseng CH, et al. Results from the post-exposure prophylaxis pilot program (P-QUAD) demonstration project in Los Angeles County. *Int J STD AIDS* 2018;29:557-62.
8. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis* 2005;41:1507-13.
9. Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al. Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for nonoccupational postexposure prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:494-9.
10. Johnson KA, Chen MJ, Kohn R, et al. Acute HIV at the time of initiation of pre-exposure or post-exposure prophylaxis: impact on drug resistance and clinical outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2021;87:818-25
11. Palich R, Martin-Blondel G, Cuzin L, et al. Experiences of HIV postexposure prophylaxis (PEP) among highly exposed men who have sex with men (MSM). *Sex Transm Infect* 2017;93:493-8.
12. Gianacas C, Down I, Ellard J, et al. Experiences of HIV: The Seroconversion Study Final Report 2007–2015. Monograph, The Kirby Institute, UNSW Australia; 2015.
13. Do AN, Ciesielski CA, Metler RP, Hammett TA, Li J, Fleming PL. Occupationally acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection: national case surveillance data during 20 years of the HIV epidemic in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:86-96.
14. Hawkins DA, Asboe D, Barlow K, Evans B. Seroconversion to HIV-1 following a needlestick injury despite combination post-exposure prophylaxis. *J Infect* 2001;43:12-5.
15. Woode Owusu M, Wellington E, Rice B, et al. Eye of the Needle United Kingdom surveillance of significant occupational exposures to bloodborne viruses in healthcare workers: data to end 2013. December 2014. Public Health England, London. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/385300/EoN_2014_-_FINAL_CT_3_sig_occ.pdf (last accessed 11 March 2023).
16. Beltrami EM, Luo CC, de la Torre N, Cardo DM. Transmission of drug-resistant HIV after an occupational exposure despite postexposure prophylaxis with a combination drug regimen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:345-8.
17. Kijak GH, Kim JH. Timing, adherence, resistance, and ... persistence? new insight into the mechanisms of failure of HIV type 1 postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2013;208:1542-4.
18. Jain S, Mayer KH. Practical guidance for nonoccupational postexposure prophylaxis to prevent HIV infection: an editorial review. *Aids* 2014;28:1545-54.
19. HIV exposure through contact with body fluids. *Prescrire Int* 2012;21(126):100-1, 103-5.
20. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016;375:830-9.
21. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019;393:2428-38.
22. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV* 2018;5:e438-e447.
23. Smith P, Buttenheim A, Schmucker L, Bekker LG, Thirumurthy H, Davey DLJ. Undetectable = Untransmittable (U = U) messaging increases uptake of HIV testing among men: results from a pilot cluster randomized trial. *AIDS Behav* 2021;25:3128-36.
24. Calabrese SK, Mayer KH, Marcus JL. Prioritising pleasure and correcting misinformation in the era of U=U. *Lancet HIV* 2021;8:e175-e180.
25. 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.
26. Jin 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;24:907-13.
27. del Romero J, Marincovich B, Castilla J, et al. Evaluating the risk of HIV transmission through unprotected orogenital sex. *Aids* 2002;16:1296-7.
28. Rothenberg RB, Scarlett M, del Rio C, Reznik D, O'Daniels C. Oral transmission of HIV. *Aids* 1998;12:2095-105.
29. 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.
30. Richman KM, Rickman LS. The potential for transmission of human immunodeficiency virus through human bites. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) 1993;6:402-6.
 31. Cresswell FV, Ellis J, Hartley J, Sabin CA, Orkin C, Churchill DR. A systematic review of risk of HIV transmission through biting or spitting: implications for policy. *HIV Med* 2018;19:532-40.
 32. Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, Jaffe HW, Curran JW. Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections. *JAMA* 1988;259:55-8. Erratum in: *JAMA* 1989;262:502.
 33. Baggaley RF, Owen BN, Silhol R, et al. Does per-act HIV-1 transmission risk through anal sex vary by gender? An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2018;80:e13039.
 34. Ford N, Shubber Z, Calmy A, et al. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2015;60 Suppl 3:S170-6.
 35. Ford, N, Venter F, Irvine C, Beanladn R, Shubber Z. Starter packs versus full prescription of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2015;60:S182-6
 36. 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
 37. McAllister J, Read P, McNulty A, Tong WW, Ingersoll A, Carr A. Raltegravir-emtricitabine-tenofovir as HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in men who have sex with men: safety, tolerability and adherence. *HIV Med* 2014;15:13-22
 38. Mulka L, Annandale D, Richardson C, Fisher M, Richardson D. Raltegravir-based HIV postexposure prophylaxis (PEP) in a real-life clinical setting: fewer drug-drug interactions (DDIs) with improved adherence and tolerability. *Sex Transm Infect* 2016;92:107
 39. McAllister JW, Towns JM, McNulty A, et al. Dolutegravir with tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine as HIV postexposure prophylaxis in gay and bisexual men. *Aids* 2017;31:1291-5
 40. EACS. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 12.0. October 2023
 41. Urbina AE, McGowan JP, Fine SM, et al. Selecting an initial ART regimen. Table 9: Recommended dose adjustments for use of selected fixed-dose combination antiretroviral medications in patients with hepatic or renal impairment [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; August 2022
 42. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011;3:112re4
 43. Smith DK, Switzer WM, Peters P, et al. A strategy for PrEP clinicians to manage ambiguous HIV test results during follow-up visits. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy180
 44. World Health Organization (WHO). Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults. Geneva: World Health Organization; 2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310688/> (last accessed 10 March 2023)
 45. Puro V, Calcagno G, Anselmo M, et al. Transient detection of plasma HIV-1 RNA during postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:529-31
 46. Gary Brook SB, Ranjababu Kulasegaram R, Adele Torkington, David Mutimer, Elizabeth Hodges. United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral 1 Hepatitides A, B & C 2015 2015
 47. Jamani S, Gulholm T, Poynten IM, Templeton DJ. Timing and frequency of chlamydia and gonorrhoea testing in a cross-sectional study of HIV postexposure prophylaxis recipients. *Sex Transm Infect* 2013;89:604-6
 48. de Vrieze NH, van Rooijen MS, van de Loeff MS, de Vries HJ. Additional gonorrhoea and Chlamydia infections found with rapid follow-up screening in men who have sex with men with an indication for HIV postexposure prophylaxis. *Sex Transm Dis* 2014;41:515-7
 49. Moorman AC, de Perio MA, Goldschmidt R, et al. Testing and clinical management of health care personnel potentially exposed to hepatitis C virus. CDC Guidance, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69:1-8
 50. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet* 2019;394:1451-66
 51. Lockart I, Matthews GV, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the evolving epidemic in HIV-positive and HIV-negative MSM. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:31-7
 52. Ward E, Carlisle N, Williams E, Heath SL, Meloun K, Walter LA. Prevalence of hepatitis C in sexual assault survivors presenting to a SANE clinic: A descriptive analysis. *J Viral Hepat* 2022;29:487-92
 53. Thomson KA, Hughes J, Baeten JM, et al. Increased risk of HIV acquisition among women throughout pregnancy and during the postpartum period: a prospective per-coital-act analysis among women with HIV-infected partners. *J Infect Dis* 2018;218:16-25.
 54. Hodel EM, Marzolini C, Waitt C, Rakhmanina N. Pharmacokinetics, placental and breast milk transfer of antiretroviral drugs in pregnant and lactating women living with HIV. *Curr Pharm Des* 2019;25:556-76
 55. Tenofovir. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006
 56. Emtricitabine. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006
 57. Waitt CJ, Garner P, Bonnett LJ, Khoo SH, Else LJ. Is infant exposure to antiretroviral drugs during breastfeeding quantitatively important? A systematic review and meta-analysis of pharmacokinetic studies. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1928-41
 58. Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DOLPHIN-1 study). *PLoS Med* 2019;16:e1002895
 59. Raltegravir. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
 60. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Dolutegravir. Available at: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004834_048058_RCP.pdf&sys=m0b113
 61. Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Tenofovir Disoproxil/Emtricitabina. Available

- at: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/111.335077.1141989650891f997.pdf>
62. Krishna R, Rizk ML, Larson P, Schulz V, Kesisoglou F, Pop R. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of oncedaily formulations of raltegravir. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018;7:196-206
 63. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1988;148:945-9
 64. Grulich AE, Bavinton BR. Scaling up preexposure prophylaxis to maximize HIV prevention impact. *Curr Opin HIV AIDS* 2022;17:173-8
 65. Grulich AE, Jin F, Bavinton BR, et al. Long-term protection from HIV infection with oral HIV pre-exposure prophylaxis in gay and bisexual men: findings from the expanded and extended EPIC-NSW prospective implementation study. *Lancet HIV* 2021;8:e486-e494
 66. Molina JM, Ghosn J, Assoumou L, et al. Daily and ondemand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. *Lancet HIV* 2022;9:e554-e562
 67. Deutsch MB, Glidden DV, Sevelius J, et al. HIV preexposure prophylaxis in transgender women: a subgroup analysis of the iPrEx trial. *Lancet HIV* 2015;2:e512-e519
 68. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, et al. A translational pharmacology approach to predicting outcomes of preexposure prophylaxis against HIV in men and women using tenofovir disoproxil fumarate with or without emtricitabine. *J Infect Dis* 2016;214:55-64
 69. Louissaint NA, Cao YJ, Skipper PL, et al. Single dose pharmacokinetics of oral tenofovir in plasma, peripheral blood mononuclear cells, colonic tissue, and vaginal tissue. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29:1443-50
 70. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387:53- 60
 71. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46
 72. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, et al. Emtricitabine/tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med* 2012;4:151ra125
 73. Hendrix CW, Andrade A, Bumpus NN, et al. Dose frequency ranging pharmacokinetic study of tenofovir-emtricitabine after directly observed dosing in healthy volunteers to establish adherence benchmarks (HPTN 066). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32:32-43
 74. Costa AB, Viscardi LH, Feijo M, Fontanari AMV. HIV voluntary counseling and testing (VCT-HIV) effectiveness for sexual risk-reduction among key populations: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022;52:101612
 75. Freedman E. Clinical management of patients presenting following a sexual assault. *Aust J Gen Pract* 2020;49:406-11
 76. Fernández I, Lazzari E, Inciarte A, Diaz-Brito V, Milinkovic A, Arenas-Pinto A, et al. Network meta-analysis of post-exposure prophylaxis randomized clinical trials. *HIV Med* 2021;22:218-24
 77. Black KI, Hussainy SY. Emergency contraception: oral and intrauterine options. *Aust Fam Physician* 2017;46:722- 6