

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia



TESI DI LAUREA

**“PrEP: Profilassi Pre Esposizione.
Descrizione e Analisi di una Coorte Ligure”**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Antonio Di Biagio

Correlatore:

Dott.ssa Laura Labate

Candidato:

Francesca Rismondo

Anno accademico 2024-2025

INDICE

1. HIV	3
1.1 CENNI STORICI	3
1.2 GENERALITA' SULL'HIV	4
1.3 PATOGENESI E STORIA NATURALE	4
1.4 MODALITA' DI TRASMISSIONE	6
2. EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE	8
2.1 EPIDEMIOLOGIA NEL MONDO	8
2.2 EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA	10
2.3 PREVENZIONE DELL'INFEZIONE DA HIV: PRINCIPALI STRATEGIE.....	11
3. PrEP: PROFILASSI PRE ESPOSIZIONE DELL'HIV.....	15
3.1 DEFINIZIONE.....	15
3.2 TDF/FTC: IL FARMACO	15
3.2.1 COMPOSIZIONE.....	15
3.2.2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE	16
3.2.3 MECCANISMO D'AZIONE.....	16
3.2.4 FARMACOCINETICA	16
3.2.5 MODALITA' DI ASSUNZIONE.....	17
3.3 CRITERI DI IDONEITA' E POPOLAZIONI A RISCHIO	17
3.4 PRESCRIZIONE E FOLLOW UP DELLA PrEP.....	18
3.5 EFFICACIA.....	20
3.6 L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA	23
3.7 FALLIMENTI E RESISTENZE.....	23
3.8 PROFILO DI SICUREZZA ED EFFETTI COLLATERALI	25
3.9 COMPENSAZIONE DEL RISCHIO E INCIDENZA DI MST	27
3.10 PrEP E VACCINAZIONI.....	27
3.11 ALTERNATIVE A TDF/FTC E IL FUTURO DELLA PrEP	29
4. LO STUDIO	32
4.1 MATERIALI E METODI	32
4.1.1 DISEGNO DELLO STUDIO.....	32

4.1.2 CRITERI DI AMMISSIBILITA'	32
4.1.3 OBIETTIVI	32
4.1.4 MATERIALI	33
4.1.5 RACCOLTA DATI.....	33
4.1.6 ANALISI STATISTICA E DEFINIZIONI.....	34
4.2 RISULTATI.....	35
4.2.1 POPOLAZIONE INCLUSA E PERIODO DI FOLLOW-UP.....	35
4.2.2 PERSONE PERSE AL FOLLOW-UP E RIENTRI	36
4.2.3 DESCRIZIONE DELLA COORTE.....	38
4.2.4 ANAMNESI PATOLOGICA E FARMACOLOGICA DELLA COORTE.	39
4.2.5 CARATTERISTICHE COMPORTAMENTALI E ASSUNZIONE DI SOSTANZE.....	41
4.2.6 EFFICACIA e ADERENZA.....	42
4.2.7 TOLLERABILITA' ED EFFETTI COLLATERALI	43
4.2.8 MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI.....	44
4.2.9 SITUAZIONE VACCINALE E IMMUNIZZAZIONE.....	45
4.3 DISCUSSIONE	45
4.4 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO	48
4.5 CONCLUSIONI.....	48
5. BIBLIOGRAFIA	49
6. RINGRAZIAMENTI	66

1. HIV

1.1 CENNI STORICI

Nell'estate del 1981 Michael Gottlieb, ricercatore dell'università di California, descrisse, sulla rivista statunitense dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta, un fatto inusuale: nel periodo tra ottobre 1980 e maggio 1981 cinque giovani omosessuali maschi furono trattati per polmonite da *Pneumocystis carinii*, un patogeno opportunistico. Tutti e cinque i soggetti riportavano precedenti o concomitanti infezioni da Cytomegalovirus (CMV) e da candida. Tre di questi avevano un titolo di linfociti T estremamente basso. Tutto questo suggerì che si trattasse di un nuovo tipo di immunodeficienza acquisita che predisponesse a infezioni opportunistiche. ⁽¹⁾

A seguito di questa prima segnalazione il numero di casi osservati andò aumentando. Già nel Luglio 1981 furono riportati 26 casi di sarcoma di Kaposi, un raro tumore maligno. In diversi di questi casi erano associate altre concomitanti infezioni opportunistiche (tra cui *Pneumocystis carinii*) ⁽²⁾.

Successivamente, nel 1982, fu utilizzato per la prima volta l'acronimo "AIDS" (Acquired Immune Deficiency Syndrome) per indicare la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita ⁽³⁾. L'andamento epidemiologico e il riconoscimento della sindrome anche in altre categorie di soggetti (quali tossicodipendenti, emotrasfusi ed emofilici) fece sospettare una possibile trasmissione sessuale e parenterale ⁽⁴⁾.

Nel 1983, un nuovo retrovirus umano, all'epoca coniato virus associato alla linfadenopatia (LAV) ⁽⁵⁾, venne isolato presso il laboratorio di virologia dell'Istituto Pasteur di Parigi da una coltura derivata da un campione biotico linfonodale di un soggetto con AIDS ⁽⁶⁾: era l'HIV.

Nel 1987 si dimostrò che la zidovudina, un farmaco pensato per la terapia del cancro, era in grado di bloccare la trascrittasi inversa dell'HIV, diminuendo così la mortalità e le infezioni opportunistiche in persone con AIDS. Ben presto si svilupparono, però, resistenze da parte del virus. E la ricerca andò avanti ⁽⁵⁾.

Nel 1996, quasi un decennio dopo, la prima terapia antiretrovirale (ART) costituita da diverse classi di farmaci antiretrovirali in combinazione si dimostrò efficace nel ridurre la carica virale in soggetti sieropositivi ⁽⁷⁾. Ciò determinò un forte cambiamento nel trend dei contagi a livello globale ⁽⁸⁾. La nuova terapia di combinazione dimostrò non solo di aumentare la sopravvivenza delle persone che vivevano con HIV ⁽⁹⁾ e di ridurre e rallentare

la storia naturale della malattia, ma anche di essere un'arma efficace per la prevenzione riducendo la trasmissione dell'HIV ⁽¹⁰⁾. Nonostante i grandi progressi avvenuti, le infezioni e le morti continuano ad esistere e ad esigere investimenti e studio a livello mondiale ⁽¹¹⁾. Ogni anno, il 1° Dicembre, si celebra la Giornata Mondiale contro l'AIDS affinché la sensibilità sociale sull'argomento sia sempre presente e per ricordare alla popolazione l'importanza della prevenzione ⁽¹²⁾.

1.2 GENERALITA' SULL'HIV

Il Virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è un virus a RNA appartenente alla famiglia Retroviridae, sottofamiglia *Lentiviridae*. Sono noti 2 sierotipi principali: HIV-1 e HIV-2 ⁽¹³⁾. Il virus HIV-1 è ulteriormente diviso in 3 gruppi: M (main), N e O (questi ultimi identificati solo in Camerun e in Gabon). Nel 2009 venne anche identificato il gruppo P in una donna camerunense, che però ad oggi è stato riscontrato solo in un'altra persona anch'essa originaria del Camerun ⁽¹³⁾.

Il gruppo M a sua volta si suddivide in 9 sottotipi (A-D, F-H, J,K). ⁽¹³⁾ Il sottotipo B è il più frequente in Europa e in America ⁽¹⁴⁾.

L'HIV-2, un virus con una maggiore omologia evolutiva con il virus dell'immunodeficienza delle scimmie ⁽¹³⁾, presente principalmente in Africa occidentale ⁽¹⁴⁾ determina un'infezione meno aggressiva ⁽¹³⁾, anche se intrinsecamente è resistente agli inibitori della trascrittasi inversa ⁽¹⁵⁾, una sottoclasse di terapia antiretrovirale.

Per quanto riguarda la struttura virale dall'esterno verso l'interno HIV presenta un envelope fosfolipidico, che origina per gemmazione dalle cellule infettate, con delle proteine virus-specifiche ancorate: la gp120 e la gp41. Più internamente troviamo il capsido a forma conica costituito dalla proteina p24. Questo involucro contiene diversi elementi essenziali per la sua replicazione: due molecole di RNA virale a singolo filamento, molecole di tRNA, utilizzate come primer per la retrotrascrizione, e alcuni enzimi virali: la trascrittasi inversa, l'integrasi e la proteasi ⁽¹⁶⁾.

1.3 PATOGENESI E STORIA NATURALE

HIV colpisce come bersaglio principale alcuni costituenti del sistema immunitario: i linfociti T-helper ⁽¹⁷⁾. Affinché il virus possa infettare il linfocita è necessario che su di esso sia espresso l'antigene CD4 ⁽¹⁸⁾ e alcuni corecettori: CXCR4 o CCR5, espressi rispettivamente

sui linfociti T-helper e sui monociti-macrofagi, oltre che su alcune altre popolazioni cellulari (19).

L'infezione del virus avviene in più fasi:

1. **Adesione.** La glicoproteina gp120 si lega dapprima all'antigene CD4 e successivamente al co-recettore CXCR4 o CCR5. Il virus stabilizza poi il suo legame grazie alla glicoproteina gp41 (18).
2. **Invasione.** La membrana virale si fonde con quella della cellula bersaglio (18) e il capsido virale viene inoculato nel citoplasma di quest'ultima. Esistono diverse teorie sul fatto che il capsido venga disassemblato nel citosol, prima dell'azione della trascrittasi inversa, o nel nucleo, dopo. In ogni caso il materiale liberato è responsabile delle successive fasi dell'infezione (20).
3. **Retrotrascrizione.** La trascrittasi inversa retrotrascrive l'RNA virale in DNA (21).
4. **Integrazione nella cellula ospite.** Il DNA retrotrascritto si integra per mezzo dell'enzima integrasi con il DNA della cellula (22) dove rimarrà latente fino a quando specifici segnali attivano un programma di proliferazione cellulare (24).
5. **Replicazione.** Una volta attivata la cellula trascrive il genoma virale assieme al proprio. (23)
6. **Assemblaggio.** I sistemi enzimatici della cellula provvedono a sintetizzare le proteine del virus e il virione viene assemblato grazie alla proteasi virale (23).
7. **Gemmazione.** Il virione pronto esce dalla cellula gemmando dalla stessa e da essa ricava il suo envelope (23).

Per quanto il linfocita T-helper sia il principale bersaglio del virus la distruzione dello stesso dipende solo in minima parte dall'azione citopatica diretta del virus: la maggior parte, infatti, viene eliminata a causa dello stato pro-infiammatorio cronico determinato dall'infezione stessa. Quest'ultimo infatti costituisce una condizione pro-apoptotica e favorisce fenomeni di autoreattività sia anticorpo che cellula mediati contro i linfociti T CD4+ (25)

L'infezione da HIV può essere distinta in tre fasi principali:

1. **Infezione primaria.** Nelle prime settimane successive all'infezione vi è una rapida comparsa dei marcatori di replicazione virale nel sangue periferico e può manifestarsi una sindrome clinica acuta molto simile ad una sindrome simil-influenzale. Nelle settimane successive alla comparsa dei sintomi compare una risposta HIV-specifica che si associa, nella maggior parte dei casi, a una risoluzione della sintomatologia, un

recupero parziale del numero di linfociti T CD4+ e ad una marcata riduzione della viremia plasmatica ⁽²⁶⁾.

2. **Periodo di latenza clinica.** Il periodo di latenza dura in media una decina di anni ⁽²⁷⁾ e qui si assiste alla progressiva diminuzione dei linfociti T CD4+. Il lento e continuo deterioramento del sistema immunitario conduce infine all'ultima fase ⁽²⁶⁾.
3. **Fase sintomatica.** Quando il numero di linfociti T CD4+ scende al di sotto del valore di 200/microlitro il decorso dell'infezione si complica con infezioni opportunistiche che rappresentano la principale causa di morte in soggetti con AIDS ^{(26) (28)}.

1.4 MODALITA' DI TRASMISSIONE

Esistono 3 meccanismi principali di trasmissione dell'infezione da HIV:

- Trasmissione sessuale
- Trasmissione parenterale
- Trasmissione verticale

Ai fini di questa tesi viene approfondita solamente la:

Trasmissione sessuale

L'HIV è considerata una malattia sessualmente trasmissibile (MST) ⁽²⁹⁾.

Ad oggi i rapporti sessuali non protetti rappresentano la principale via di trasmissione a livello globale ⁽³⁰⁾. La maggior dei rapporti responsabili di trasmissione di HIV nel mondo risultano essere di natura eterosessuale. I rapporti eterosessuali sono infatti il principale mezzo di trasmissione in Africa, il continente che vede il maggior numero assoluto di persone che vivono con HIV (PWH). Nel resto del mondo la maggior parte delle infezioni trasmesse per via sessuale vedono invece come protagonisti uomini che fanno sesso con altri uomini (MSM) ⁽³¹⁾.

Il virus si trova sia nel liquido seminale che nelle secrezioni cervicovaginali. La trasmissione è dunque possibile sia con rapporti omosessuali che eterosessuali. L'HIV è presente in questi secreti sia sotto forma di virioni liberi che all'interno di cellule infettate. ⁽³²⁾

Passando attraverso la mucosa rettale, genitale e orale il virus può infettare l'individuo.

La probabilità di trasmissione varia notevolmente in base alla mucosa presa in esame a causa di diversi fattori quali: i diversi tipi di epitelio (mono o pluristratificati), le giunzioni intercellulari e il numero e la tipologia di cellule suscettibili ad infezione (come linfociti T CD4+, cellule di Langerhans, cellule dendritiche) presenti in quel distretto. Comparando per

esempio la mucosa rettale alla mucosa orofaringea la prima è rappresentata da un unico strato di cellule mentre la seconda è costituita da un epitelio pluristratificato rendendo dunque la prima più suscettibile alle infezioni da HIV. ⁽³²⁾

Secondo una revisione narrativa del 2019 ⁽³²⁾ le diverse mucose implicate hanno rispettivamente un rischio pari a:

- epitelio anorettale: da 0.3 a 5%
- epitelio genitale femminile: 0.05-0.5%
- epitelio genitale maschile: 0.04-0.14%
- epitelio della mucosa orale: 0.01%

Parlando invece di rischio sessuale per singolo atto non protetto da profilattico una revisione sistematica ha stimato che il rischio di trasmissione di HIV varia da 138 per 10.000 esposizioni (95% CI 102-186) nel rapporto anale ricettivo, 11 per 10.000 esposizioni (95% CI 6-11) nel rapporto anale insertivo, 8 per 10.000 (95% CI 6-11) esposizioni nel rapporto vaginale ricettivo, 4 per 10.000 esposizioni (95% CI 1-19) nel rapporto vaginale insertivo con un rischio stimato come basso (95% CI 0-4) per quanto riguarda il rapporto orale ⁽³³⁾.

Oltre al tipo di mucosa diversi altri fattori possono influire sulle probabilità di infezione. In seguito, ne vengono riportati alcuni che determinano un aumentato rischio:

- **Prepuzio intatto:** l'epitelio che riveste la parte interna del prepuzio risulta essere maggiormente suscettibile all'infezione da HIV. Con la circoncisione il prepuzio interno viene rimosso riducendo, tra le altre cose, anche la superficie di esposizione. ⁽³⁴⁾ La circoncisione, dunque, come dimostrato anche da una metanalisi del 2008 ⁽³⁵⁾, riduce il rischio in maniera importante ⁽³⁵⁾.
- **Variazione del pH e del microbiota vaginale:** una condizione fisiologica, con pH acido e una più elevata presenza di lattobacilli, risulta essere un fattore protettivo rispetto alle infezioni. Le due condizioni sono relate tra loro in quanto un ambiente ricco di lattobacilli determina un pH più acido. Un pH acido è utile per una corretta capacità di intrappolamento dell'HIV da parte del muco cervicale. La prevalenza di lattobacilli, invece, indica tra le altre cose assenza di disbiosi ⁽³²⁾.

- **Inflammation:** un maggiore stato infiammatorio determina, oltre a tutto, una maggiore attivazione dei linfociti T CD4+ che, di conseguenza, porteranno a una maggiore replicazione virale se infettati ⁽³²⁾.
- **Coinfezioni** da parte di altre malattie sessualmente trasmesse (MST) ⁽³²⁾.
- **Carica virale elevata:** Esiste una forte associazione tra l'aumento della carica virale e il rischio di trasmissione in rapporti eterosessuali dell'HIV. In uno studio si è visto come ogni aumento logaritmico della carica virale è correlato con un aumento del rischio di trasmissione pari a 2.45 volte ⁽³⁶⁾.
- **Ormoni correlati al ciclo mestruale:** L'immunità a livello della mucosa dell'apparato riproduttivo femminile è correlata anche alle oscillazioni ormonali che possono determinare anche un maggior rischio di acquisizione dell'infezione da HIV ⁽³²⁾. Uno studio ha proposto un tempo finestra di 7-10 giorni dopo l'ovulazione in cui il rischio infettivo è aumentato ⁽³⁷⁾.

2. EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE

2.1 EPIDEMIOLOGIA NEL MONDO

Negli ultimi 20 anni l'epidemia da HIV ha un trend in diminuzione a livello globale e nel 2023 i dati sono molto promettenti. Continuano tuttavia a sussistere diverse sfide da affrontare ⁽³⁸⁾.

Per questo motivo il programma delle Nazioni Unite per l'HIV e l'AIDS (UNAIDS) nel 2020 ha definito un nuovo importante obiettivo per il 2025: il 95-95-95:

- Il 95% di PWH dovrebbero essere a conoscenza del loro stato di sieropositività;
- Il 95% di questi dovrebbe ricevere e assumere la terapia antiretrovirale (ART);
- Il 95% di questi ultimi dovrebbe raggiungere la soppressione virale;

Dall'inizio della pandemia 88.4 milioni di persone sono state infettate e 42.3 milioni sono morte per cause AIDS relate ⁽³⁹⁾.

Nel 2023 nel mondo vivevano 39.9 milioni di PWH (nel 1997 erano 22 milioni ⁽¹¹⁾). Di questi 38.6 milioni erano adulti (età superiore ai 15 anni) mentre 1.4 milioni erano bambini (tra 0 e 14 anni). Il 53% donne e ragazze.

La maggioranza di tutti i PWH vive in Africa: risiedono infatti in Africa orientale e settentrionale 20.8 milioni di PWH a cui si possono aggiungere gli ulteriori 5.1 milioni di PWH dell'Africa centrale e occidentale ⁽³⁹⁾.

Nel 2023 sono state segnalate globalmente 1.3 milioni nuove infezioni da HIV ⁽³⁹⁾. Si è però ancora lontani dall'obiettivo fissato dall'UNAIDS per il 2025 ovvero un numero di nuove diagnosi di HIV inferiore a 370.000 all'anno ⁽³⁹⁾.

Di queste nuove infezioni 120.000 sono bambini, rispetto alle 300.000 nuove infezioni del 2010 con una riduzione del 62% ⁽³⁹⁾.

Globalmente il 44% delle nuove infezioni ha riguardato le donne. Anche in questo caso vi è una discrepanza tra i dati dell'Africa subsahariana (dove le nuove infezioni hanno interessato per un 62% donne) rispetto al resto del mondo (dove gli uomini hanno rappresentato la prevalenza delle nuove infezioni (73%)) ⁽³⁹⁾.

Nel 2023 630.000 persone sono morte a causa dell'AIDS. Il target per il 2025 dell'UNAIDS è inferiore a 250.000 morti in un anno ⁽³⁹⁾.

La prevalenza mediana adulta di PWH risulta essere globalmente dello 0.8%.

Esistono però delle popolazioni in cui questa risulta essere più alta e sono infatti considerate come categorie più a rischio, tra queste troviamo:

- Persone transgender (mediana più alta del 9.2%)
- MSM (mediana più alta del 7.7%)
- Persone che fanno uso di droghe per via endovenosa (PWID) (mediana più alta del 5%)
- Sex worker (mediana più alta del 3%)
- Giovani donne tra i 15 e i 24 anni in Africa orientale e del sud (mediana più alta del 2.3%)
- Carcerati (mediana più alta del 1.3%) ⁽³⁹⁾

La ragione per la quale queste categorie risultano essere maggiormente colpite va ricercata in una maggiore vulnerabilità e in comportamenti maggiormente rischiosi delle suddette popolazioni ma anche per problematiche di stigmatizzazione, sociali e legislative nei vari Paesi. Le iniquità sistemiche diffuse in tutto il mondo sono indubbiamente tra le cause che determinano e guidano l'epidemia ⁽³⁹⁾.

Oltre alla questione sociale altri aspetti vanno considerati per il futuro della pandemia:

Il numero di persone anziane che vive con HIV (i PWH over 50 oscillano tra il 17% in Sudafrica e il 50% in America e in Europa) sono in aumento. Con l'età aumentano anche patologie tipicamente correlate all'invecchiamento come malattie cardiovascolari, tumori, sindromi neurocognitive che entrano dunque a far parte della gestione dei PWH. ⁽³⁸⁾

La mortalità per cause cardiovascolari in PWH aumenta del 50% rispetto alle persone sieronegative nonostante l'utilizzo di un'efficace terapia antiretrovirale che sopprime adeguatamente la carica virale. Nel caso in cui la carica virale non sia adeguatamente soppressa la mortalità aumenta del 350% ⁽³⁸⁾.

Aumenta inoltre anche l'incidenza e la mortalità da tumori non AIDS definiti (cancro anale, linfoma di Hodgkin, epatocarcinoma, tumore polmonare e melanoma) ⁽⁴⁰⁾.

La tubercolosi è ancora la causa principale di morte tra i PWH. Nel 2015 è stata responsabile di più di un terzo di morti AIDS relate ⁽¹¹⁾.

Si capisce dunque come la situazione globale relativamente alla pandemia da HIV sia decisamente migliorata rispetto al passato ma rappresenta, ancora al giorno d'oggi, una sfida sotto molteplici punti di vista ⁽³⁸⁾.

2.2 EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Per quanto riguarda l'Italia, secondo dati riportati dall'ISS, nel 2022 sono state effettuate 1888 nuove diagnosi. Si ha quindi un'incidenza di 3.2 nuove diagnosi ogni 100.000 residenti, incidenza inferiore rispetto a quella europea ⁽⁴¹⁾.

È importante segnalare che il sistema di rilevazione a partire dal 2020, in seguito alla pandemia da SARS-CoV-2, ha registrato un decremento sostanzioso del numero di nuove diagnosi. Si sospetta dunque che un certo numero di nuove diagnosi non siano state registrate ⁽⁴²⁾.

Le regioni con incidenza più elevata nel 2022 risultavano Lazio, Toscana, Abruzzo e Campania. ⁽⁴¹⁾ L'età mediana delle nuove diagnosi è risultata 43 anni per gli uomini e 41 per le donne. L'incidenza risulta essere maggiore nelle fasce d'età tra i 30 e i 39 anni (7.3 nuove diagnosi ogni 100.000 residenti) e tra i 25 e i 29 anni (6.5/100.000 residenti) ⁽⁴¹⁾.

La maggior parte delle nuove diagnosi (83.9%) avevano come fattore di rischio i rapporti sessuali (40.9% rapporti MSM, 25.1% eterosessuali maschi e 17.9% eterosessuali femmine). Le nuove diagnosi riguardavano maschi per il 78.7% dei casi. Le nuove diagnosi tra le persone non italiane come percentuale sono stabili intorno al 30% dal 2012 ⁽⁴¹⁾.

A partire dal 2015 è aumentata la quota di persone con diagnosi tardiva. Il 40.6% delle nuove diagnosi sono persone con una conta di linfociti T CD4+ inferiore alle 200 cellule/microlitro ⁽⁴¹⁾.

Un ulteriore trend in crescita è il numero di nuove diagnosi in età avanzata. Si evidenzia infatti come, mentre nelle altre classi di età il numero di nuove diagnosi è in diminuzione, quello delle persone con età superiore ai 40 anni sia maschi che femmine è in aumento e quello degli over 50 rappresenta quasi un terzo dei casi segnalati ⁽⁴³⁾.

Nel 2022 ci sono state 403 nuove diagnosi di AIDS con un'incidenza pari a 0.7/100.000 abitanti. Nel 75.4% le nuove diagnosi di AIDS non avevano mai assunto ART prima e l'83.7% ignorava la sua sieropositività. ⁽⁴¹⁾ Dal 2014 il numero di decessi AIDS è stabile con 528 decessi ⁽⁴¹⁾.

L'obiettivo UNAIDS 90-90-90 è stato raggiunto in Italia nel 2017 e ci sono buone probabilità di raggiungere presto il nuovo obiettivo 95-95-95 in quanto nel 2021 il 94% dei PWH aveva ricevuto una diagnosi, di questi il 94% aveva accesso all'ART e il 93% di questi ultimi aveva raggiunto la soppressione virale ⁽⁴⁴⁾.

Bisogna comunque ricordare come al momento in Italia circa 25.000 PWH non abbiano raggiunto la soppressione virale, contribuendo quindi al diffondersi del virus ⁽⁴⁴⁾.

2.3 PREVENZIONE DELL'INFEZIONE DA HIV: PRINCIPALI STRATEGIE

La prevenzione è un cardine fondamentale nella lotta ad HIV ⁽¹¹⁾.

Le strategie che possono essere adottate sono diverse e devono essere applicate tutte associate per poter essere realmente efficaci. La prevenzione può essere suddivisa in:

a. Prevenzione della trasmissione sessuale

- Contraccettivi di barriera: preservativi maschili, femminili e dental dams. È stato dimostrato che l'utilizzo costante dei preservativi maschili in ogni rapporto riduce dell'80% l'incidenza dell'HIV e di più del 70% se utilizzato con regolarità da coppie

sierodiscordanti. Rispetto ad altri metodi contraccettivi sono molto efficaci nel ridurre anche l'incidenza di altre MST ⁽⁴⁵⁾.

- Circoncisione. La circoncisione maschile volontaria riduce l'incidenza di HIV in rapporti eterosessuali in un ambiente con elevata prevalenza nella popolazione ⁽⁴⁵⁾. Uno studio condotto in Sud Africa ha riportato una riduzione del rischio di trasmissione del 60% in uomini circoncisi rispetto a coloro che non lo erano ⁽⁴⁶⁾.

b. Prevenzione della trasmissione parenterale:

1. Prevenzione occupazionale.

Il rischio derivante da esposizione professionale al virus dell'HIV, sebbene non sia particolarmente elevato, è comunque presente. La trasmissione può avvenire attraverso contatto percutaneo con aghi e oggetti taglienti contaminati, oppure tramite contatto con membrane mucose o cute non intatta ⁽⁴⁷⁾. Il rischio di trasmissione medio stimato si attesta allo 0.3% in caso di un'esposizione percutanea a sangue infetto da HIV ⁽⁴⁸⁾ e allo 0.09% dopo un'esposizione di sangue infetto attraverso membrane mucose ⁽⁴⁷⁾. Attualmente, l'utilizzo della profilassi post-esposizione (PEP) per tutti gli operatori sanitari che subiscono un'esposizione accidentale ⁽⁴⁷⁾, e il rispetto di precauzioni universali ⁽⁴⁹⁾, ha consentito di ridurre drasticamente la trasmissione del virus correlata all'assistenza sanitaria ⁽⁴⁷⁾.

2. Prevenzione della trasmissione tramite sangue o emoderivati

La World Health Organisation (WHO) raccomanda delle strategie integrate per garantire la sicurezza delle trasfusioni di sangue e di prodotti derivati dal sangue. Tra queste lo screening di HIV e di altre infezioni trasmissibili tramite trasfusione sul sangue donato. Lo screening raccomandato dalla WHO riguarda, oltre all'HIV, epatite B (HBV), epatite C (HCV), sifilide e, qualora necessario, altri agenti infettivi (come il Trypanosoma cruzi). ⁽⁵⁰⁾ Grazie allo screening sierologico obbligatorio il rischio di infezione da HIV tramite trasfusioni e trapianti si è notevolmente ridotto nei paesi occidentali. ⁽⁵¹⁾ Rimane un problema significativo in alcuni paesi in via di sviluppo, dove lo screening non è ancora sufficientemente implementato ⁽⁵²⁾.

3. Prevenzione della trasmissione in PWID

L'uso di droghe iniettabili costituisce un rischio significativo per la trasmissione di HIV ⁽³¹⁾. Questa può verificarsi attraverso la condivisione di aghi, siringhe, acqua utilizzata per miscelare le droghe e filtri. ⁽⁵³⁾ Il rischio di trasmissione per singolo atto è dello 0.6% ⁽³³⁾. Vi sono programmi di prevenzione (programmi di scambio di aghi

e siringhe) che si occupano di fornire un'ampia gamma di servizi al fine di prevenire il diffondersi di malattie e di tutelare i PWID. Tra i servizi inclusi si riscontrano: accesso a siringhe sterili e a materiale da iniezione sterile, test per malattie infettive, vaccinazioni, accesso a trattamenti per disturbi da utilizzo di sostanze e collegamenti a centri o reparti per la cura di malattie infettive ⁽⁵⁴⁾.

c. Prevenzione della trasmissione verticale:

La trasmissione verticale è responsabile di oltre il 95% delle infezioni da HIV 1 nei bambini ⁽⁵⁵⁾. In assenza di terapia antiretrovirale la probabilità di trasmissione è in un range tra il 15 e il 45% ⁽⁵⁶⁾. Il CDC ha posto un obiettivo: meno di 1 bambino infetto ogni 100.000 nati da madri sieropositive. Al fine di raggiungere tale obiettivo attualmente molteplici strategie preventive sono state adottate arrivando nel 2015 a 1.3 bambini infetti ogni 100.000 ⁽⁵⁵⁾. Tra le strategie preventive:

- Screening di ogni donna durante la gravidanza ed eventuale terapia ART in caso di sieropositività sia durante la gravidanza che dopo ⁽⁵⁷⁾. Il farmaco attualmente di prima linea in gravidanza è il dolutegravir (che viene somministrato in combinazione con altri farmaci). Alternativa valida risulta essere il Biktarvy (combinazione di bictegravir, emtricitabina e tenofovir) in quanto può essere somministrato in una sola compressa aumentando l'aderenza. ⁽⁵⁷⁾
- Somministrazione di zidovudina endovenosa nel caso in cui la viremia nella madre sia maggiore a 1000 copie del virus su ml in vicinanza del parto. Nel caso in cui si riscontri la suddetta carica virale è raccomandato anche il parto cesareo, che andrebbe eseguito tra la 38 settimana e 6 settimane dopo ⁽⁵⁷⁾.
- Trattamento profilattico del neonato con antiretrovirali (da iniziare preferibilmente entro sei ore dalla nascita) ⁽⁵⁸⁾.
- Allattamento artificiale. Quest'ultimo è in realtà sconsigliato in paesi più poveri a causa del maggior rischio di infezioni derivante dall'acqua che verrebbe utilizzata. Nei paesi ricchi si preferisce consigliare l'allattamento artificiale in quanto il rischio di trasmissione, per quanto inferiore all'1%, non è nullo ⁽⁵⁷⁾.

d. **Altre strategie preventive:**

- **Screening della popolazione:** Secondo il CDC ogni persona di età compresa tra i 13 e i 64 anni dovrebbe essere testata almeno una volta per HIV. Le categorie a rischio aumentato (MSM, PWID, sexworkers) dovrebbero essere testate almeno una volta all'anno, soprattutto in caso di rapporti a rischio di qualsiasi genere o se è stata diagnosticata un'altra MST, epatiti o tubercolosi ⁽⁵⁹⁾.
- **Antiretrovirali come strumento di prevenzione:** Le due forme nelle quali gli antiretrovirali vengono intesi come forma preventiva sono: la “Terapia come Prevenzione” (TasP) e la “Profilassi Pre Esposizione” (PrEP).
 - TasP: Si basa sul concetto di U=U: se il livello di viremia non è rilevabile il virus non è trasmissibile. Si considera “non rilevabile” un numero inferiore a 200 copie di DNA di HIV 1 per ml di sangue. ⁽⁴⁵⁾ I dati clinici supportano in particolare il concetto di U=U per quanto concerne la trasmissione sessuale. Alcuni studi condotti tra il 2011 e il 2019 (come HPTN 052 ⁽⁶⁰⁾, Opposite Attract ⁽⁶¹⁾, PARTNER ⁽⁶²⁾) hanno mostrato come vi sia un'efficacia nella prevenzione in rapporti sia eterosessuali che MSM prossima al 100% se viene raggiunta la soppressione virale tramite la ART. Si comprende dunque l'importanza di iniziare la terapia antiretrovirale il più precocemente possibile (e comunque entro sette giorni dalla diagnosi) e mantenere il più alto livello di aderenza possibile ad essa ⁽⁴⁵⁾.
 - PrEP: Per PrEP si intende l'utilizzo di farmaci antiretrovirali a scopo profilattico e non di cura ⁽⁶³⁾. Su quest'ultimo metodo di prevenzione verte il corpo principale di questa tesi. Verrà quindi maggiormente approfondito nei prossimi paragrafi.

Per far sì che tutte queste strategie preventive diventino il più possibile capillari nella società, è necessario implementare diverse misure, quali:

- Promozione di informazione e formazione efficaci che raggiungano il maggior numero possibile di persone, incluso il personale sanitario in modo che lo stesso possa contribuire a un'ulteriore diffusione dell'informazione;
- Counseling mirato e non giudicante nei confronti di ogni soggetto;
- Accesso a cure di qualità per tutti i richiedenti ⁽⁴⁵⁾.

3. PrEP: PROFILASSI PRE ESPOSIZIONE DELL'HIV

3.1 DEFINIZIONE

La Profilassi Pre Esposizione (PrEP) dell'HIV consiste nell'utilizzo di due farmaci antiretrovirali in persone senza HIV con lo scopo di prevenirne l'infezione ⁽⁶⁴⁾. Nel 2012 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo di una combinazione di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil fumarato per la prevenzione dell'HIV ⁽⁶³⁾. Grazie alla documentata efficacia della PrEP, nel 2015, la World Health Organisation (WHO) ne ha raccomandato l'utilizzo come ulteriore strategia preventiva nelle categorie a rischio. Nello stesso anno l'ECDC ha consigliato agli stati membri dell'Unione Europea di integrare la PrEP nei percorsi preventivi dell'HIV in soggetti particolarmente a rischio ⁽⁶⁴⁾.

Attualmente negli Stati Uniti la PrEP è disponibile in commercio in diverse formulazioni. Due formulazioni orali composte da emtricitabina e tenofovir disoproxil (TDF/FTC) ed emtricitabina e tenofovir alafenamide. È stato approvato come farmaco utilizzabile per la PrEP nel 2021 dall'FDA anche un antiretrovirale iniettabile a lunga durata d'azione, già precedentemente utilizzato per la cura dell'HIV: il cabotegravir ⁽⁶³⁾.

In Europa l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato TDF/FTC ⁽⁶⁵⁾ e, nel 2023, Cabotegravir LA iniettabile ⁽⁶⁶⁾.

A partire dal 2023 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ammesso la rimborsabilità dell'associazione emtricitabina-tenofovir disoproxil per la PrEP ⁽⁶⁷⁾. Ai fini di questa tesi i prossimi paragrafi verteranno su quest'ultima.

3.2 TDF/FTC: IL FARMACO

3.2.1 COMPOSIZIONE

TDF/FTC è il farmaco attualmente utilizzato in Italia per la prevenzione dell'HIV è costituito da compresse rivestite con film contenenti 200 mg di FTC e 240 mg di TDF ⁽⁶⁸⁾.

3.2.2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Il farmaco è indicato per:

- La “terapia antiretrovirale di associazione per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1”⁽⁶⁸⁾
- Profilassi Pre Esposizione dell’HIV (PrEP)⁽⁶⁸⁾

3.2.3 MECCANISMO D’AZIONE

FTC è un analogo sintetico nucleosidico della citidina. Il TDF è un analogo nucleosidico monofosfato (nucleotide) dell’adenosina monofosfato. TDF viene convertito in vivo nella sostanza attiva tenofovir. Sia emtricitabina che tenofovir vengono fosforilati per mezzo degli enzimi cellulari diventando rispettivamente emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato. La loro azione è quella di inibire competitivamente la trascrittasi inversa dell’HIV-1, provocando l’interruzione della catena di DNA. Sia FTC che TDF hanno un’attività specifica nei confronti del virus dell’immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2) e del virus dell’epatite B⁽⁶⁸⁾.

3.2.4 FARMACOCINETICA

A seguito della somministrazione orale in soggetti sani, TDF/FTC vengono rapidamente assorbiti. Le concentrazioni massime dei due composti sono state osservate nel siero entro 0.5-3 ore dall’assunzione a digiuno. Con i pasti si registra un aumento dell’AUC e C max del 35% (se il pasto è ricco di grassi) o del 15% (se il pasto è leggero). In seguito, TDF/FTC vengono ampiamente distribuiti nel corpo. FTC viene escreta principalmente dai reni e la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore. Anche TDF viene eliminato principalmente per via renale sia tramite filtrazione che per mezzo di un sistema di trasporto tubulare attivo; la sua emivita di eliminazione è risultata di circa 12-18 ore⁽⁶⁸⁾.

3.2.5 MODALITA' DI ASSUNZIONE

Vi sono due modalità di assunzione della PrEP:

- **CONTINUA:** In questo caso l'utente assume una dose del farmaco ogni giorno ⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾.
- **ON DEMAND:** Solo per MSM. È stato ideato per quelle persone che hanno un numero di atti sessuali non protetti non particolarmente elevato. È possibile assumere la terapia orale con uno schema 2-1-1:
 - 2 dosi tra le 2 e le 24 ore prima dell'atto a rischio
 - 1 dose 24 ore dopo le prime due
 - 1 dose 48 ore dopo le prime due ⁽⁷⁰⁾

Secondo le linee guida italiane del 2017 in caso di rapporti in giorni consecutivi o se vi sono pause inferiori ai tre giorni è necessario prendere una dose al giorno per tutto il periodo interessato seguito dalle due dosi post esposizione ⁽⁶⁹⁾.

Due studi, IPERGAY ⁽⁷¹⁾ e Prévenir ⁽⁷²⁾, hanno dimostrato l'efficacia di questa modalità solo negli MSM.

3.3 CRITERI DI IDONEITA' E POPOLAZIONI A RISCHIO

L'accesso alla PrEP è consentito a persone senza HIV che appartengono a specifiche categorie a rischio che possono essere definite da linee guida ⁽⁶⁷⁾.

Secondo il WHO vi sono alcune popolazioni chiave su cui la prevenzione risulta essere prioritaria. Queste sono:

- **MSM:** Uomini che fanno sesso con altri uomini. Questa categoria è particolarmente interessata da MST. Questo a causa di diversi fattori tra cui il mancato utilizzo del preservativo durante i rapporti anali, la maggiore suscettibilità all'HIV in soggetti che presentano già altre MST, l'utilizzo diffuso di pratiche quali il chemsex. Per chemsex si intende l'utilizzo di droghe stimolanti, spesso utilizzate in contesti dove sono presenti molteplici partner sessuali allo stesso tempo, aumentando in maniera esponenziale il rischio di trasmissione ⁽⁷³⁾.
- **TRANSGENDER e PERSONE CON IDENTITA' DI GENERE DIVERSA:** Con questo termine ombrello si intendono tutte quelle persone la cui identità di genere e la

sua modalità di espressione non si conforma con quella tradizionalmente accettata dalla popolazione generale ⁽⁷³⁾.

- **SEXWORKERS:** Persone di età superiore ai 18 anni che ricevono denaro o beni in cambio di servizi sessuali, sia in maniera occasionale che regolare. Il sesso tra adulti nel contesto del sexworking, pur variando nelle forme, nella regolarità o irregolarità, è sempre consensuale ⁽⁷³⁾.
- **PERSONE CHE FANNO USO DI DROGHE PER VIA INIETTIVA (PWID):** Persone che fanno utilizzo di sostanze psicoattive a scopo non medico per via iniettiva. La via iniettiva non si estende solamente all'intravenosa ma può includere intramuscolare, sottocutanea ⁽⁷³⁾.
- **PERSONE NELLE CARCERI E IN ALTRI AMBIENTI CHIUSI.** In questi ambienti un insieme di cause determinano l'alta percentuale di persone affette da MST, HIV e in questo caso anche TB. In parte a causa dell'illegalità riferita alle pratiche e alle popolazioni sopracitate queste sono sovrarappresentate in un ambiente come quello delle carceri dove, inoltre, altri comportamenti a rischio avvengono come violenze sessuali, sesso senza preservativo, tatuaggi ⁽⁷³⁾.

Queste popolazioni sono accomunate da una discriminazione sociale e, talvolta, legale, che rende particolarmente difficile instaurare programmi preventivi efficaci ⁽⁷³⁾.

3.4 PRESCRIZIONE E FOLLOW UP DELLA PrEP

Secondo le linee guida dei CDC del 2021 sarebbe buona norma integrare in un'anamnesi generale clinica anche l'anamnesi relativa alle abitudini sessuali. Quest'ultima è comunque indicata nel caso in cui una persona faccia richiesta di iniziare un percorso PrEP (per quanto, a prescindere da ciò che il soggetto dichiara, è comunque consigliato dare la PrEP a ogni richiedente viste le possibili difficoltà nel rivelare al medico curante determinati dati sensibili) ⁽⁷⁰⁾.

In supporto al medico vi sono diversi strumenti che possono aiutare a individuare il rischio di un soggetto.

In una breve flow chart rappresentata sulle linee guida dei CDC del 2021 per determinare l'indicazione alla PrEP in persone sessualmente attive, dopo aver determinato se nei sei mesi

precedenti si abbiano avuto rapporti anali o vaginali si possono indagare tre ulteriori dati anamnestici.

- Se i rapporti si sono avuti con un partner HIV positivo non soppresso negli ultimi sei mesi o con un partner la cui sieropositività non sia nota.
- Se i rapporti sono stati consumati con uno o più partner la cui sieropositività non sia nota senza l'uso di un preservativo.
- Se nei precedenti sei mesi siano state riferite diagnosi o sintomatologia di altre malattie sessualmente trasmissibili (quali sifilide e gonorrea).

Risposte positive alle seguenti domande sono indicative per un inizio della PrEP il prima possibile ⁽⁷⁰⁾.

Un altro strumento utilizzabile per determinare il rischio sessuale in individui MSM è il “Calcolo dello score per la valutazione del rischio per esposizione sessuale negli MSM” (adattato da Smith DK). Qui come termine temporale si prediligono tre mesi anziché sei. Quando il punteggio supera 10 ciò è sufficiente per proporre la PrEP e se supera 15 si può parlare di cost-effectiveness ⁽⁶⁹⁾.

Dopo aver eseguito un'anamnesi accurata e aver optato assieme alla persona l'avvio della PrEP sono necessari ulteriori passi per poter iniziare la terapia:

1. **Test HIV:** È indicato testare ogni persona che voglia accedere alla PrEP per un'eventuale positività all'HIV al fine di evitare la formazione di eventuali resistenze in soggetti sieropositivi. Tale monitoraggio va effettuato ogni tre mesi durante tutto il percorso preventivo ⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾.
2. **Test per MST:** Molto spesso un'eventuale positività per malattie sessualmente trasmissibili è correlata con un maggiore rischio di contrarre l'HIV. Per quanto riguarda le donne si è visto che la Chlamydia non è in realtà un determinante di rischio a differenza di gonorrea e sifilide. Nelle popolazioni MSM invece gonorrea, chlamydia e sifilide sono tutti fattori di rischio. Sono consigliati dei test NAAT con campionamento in tre siti target: faringeo, rettale e urinario. È indicato un test di screening al primo incontro da ripetere una volta ogni tre mesi per quanto riguarda MSM e TGW, altrimenti, una volta ogni sei mesi ⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾.
3. **Sierologia per HBV.** La sierologia per HBV (HBsAb, HBsAg, HBcAg) è richiesta in quanto tenofovir emtricitabina è utilizzato anche per trattare HBV e di conseguenza un'interruzione della PrEP potrebbe causare una riacutizzazione dell'epatite B. Nel caso

in cui risulti positivo allo screening per l'HBV all'inizio della terapia PrEP va informato di questa evenienza. Il test andrebbe ripetuto ogni 12 mesi. È, inoltre, opportuno consigliare la vaccinazione nel caso in cui il soggetto non abbia una protezione anticorpale adeguata ⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾.

4. **Sierologia per HCV:** Questa è indicata solamente in MSM, TGW e PWID a causa dei rischi maggiori per queste categorie. Va ripetuto ogni 12 mesi ⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾.
5. **Sierologia per epatite A.** Anche in questo caso se risulta negativa è consigliata la vaccinazione ⁽⁶⁹⁾.
6. **Funzione renale:** è stato riscontrato in diversi trial un decremento della funzionalità renale con l'utilizzo prolungato di TDF/FTC. Si è visto che questo evento avverso è reversibile con la sospensione del farmaco. La combinazione risulta comunque essere indicata solamente per persone con CrCl superiore a 60 ml/min. Di conseguenza è indicato il dosaggio della creatinina e il calcolo della clearance renale tramite Cockcroft-Gault come screening. Questa successivamente va ripetuta ogni 6 mesi in caso di età superiore ai 50 anni o eGFR inferiore ai 90 ml/min. Negli altri casi il controllo può essere effettuato ogni 12 mesi. In Italia viene effettuato per tutti il primo controllo a 3 mesi e successivamente con una cadenza di 6 mesi ⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾.
7. **Test di gravidanza:** indicato in Italia per le donne che richiedono la PrEP ⁽⁶⁹⁾.

3.5 EFFICACIA

A partire dal 2010 numerosi studi sono stati condotti sull'efficacia di TDF/FTC.

Per quanto riguarda gli MSM i principali studi sono:

IPREX: trial randomizzato di fase 3, multicentrico, randomizzato in doppio cieco. In questo studio sono stati inclusi 2.499 uomini o donne transgender che fanno sesso con uomini. Questi sono stati randomizzati a TDF-FTC o placebo. Si è vista una riduzione relativa dell'incidenza del 44% del gruppo che assumeva TDF-FTC rispetto al gruppo che assumeva placebo (95%CI 15-63; p=0.005). Tra i soggetti TDF-FTC vi è stata una riduzione relativa del rischio del 92% (95%CI 1,7-99,3; p<0.001) in coloro che avevano un livello di farmaco rilevabile rispetto a coloro che non lo avevano ⁽⁷⁴⁾.

IPREX OLE: Estensione del trial IPREX. Ha arruolato 1.603 soggetti (MSM o TGW) HIV negativi. Si è riscontrata una riduzione relativa del rischio di acquisizione di HIV del 49%

(95% CI 1-74) di coloro che facevano utilizzo di PrEP rispetto a chi aveva scelto di non utilizzarla. Non sono state riscontrate infezioni quando l'utilizzo delle pillole era compreso tra le 4 e le 7 volte a settimana ⁽⁷⁵⁾.

PROUD: trial randomizzato di fase 3, multicentrico. Sono stati arruolati 544 partecipanti MSM che hanno assunto TDF/FTC immediatamente o a distanza di un anno. Prima del raggiungimento dei sei mesi, basandosi sulle prime evidenze di efficacia, la PrEP è stata offerta a tutti coloro che avrebbero dovuto assumere TDF/FTC in differita. La riduzione relativa del rischio tra il gruppo ad assunzione immediata rispetto alla differita è risultato del 86% (95% CI 64-96) ⁽⁷⁶⁾.

IPERGAY: trial randomizzato in doppio cieco di fase 3. In questo studio 414 soggetti MSM sono stati randomizzati a TDF-FTC on demand o a placebo con una riduzione relativa del rischio dell'86% (95% CI 40-98, p=0,002). I partecipanti avevano assunto una mediana di 15 pillole per mese ⁽⁷¹⁾.

IPERGAY OLE: Un'estensione dello studio ANRS IPERGAY. 361 partecipanti MSM sono stati arruolati e seguiti per una mediana di 18,4 mesi. I partecipanti hanno assunto TDF/FTC on demand. L'incidenza di HIV è stata di 0.19 persone per 100 anni-persona (95% CI 0.01–1.08) che, comparato con i 6.60 per 100 anni-persona (3.60–11.05) del gruppo placebo dello studio randomizzato, determina una riduzione relativa del rischio del 97% (95% CI 81–100). I partecipanti hanno utilizzato una mediana di 18 pillole al mese. Si è dunque dimostrata in questo studio una grande efficacia della modalità on demand di TDF/FTC in soggetti MSM quando la mediana di pillole assunte in una settimana è di 4 ⁽⁷⁷⁾

STRAND-IPREX: Uno studio che ha quantificato la concentrazione di TDF/FTC efficace per ottenere una protezione nei confronti dell'acquisizione di HIV in soggetti MSM. Si sono valutate anche la quantità di dosi necessarie a settimana per raggiungere quella concentrazione. Si è riscontrata una riduzione del rischio del 76% (95% CI: 56 - 96%) per 2 dosi a settimana, del 96% (95% CI: 90 - >99%) per 4 dosi a settimana e del 99% (95% CI: 96 - >99%) per 7 dosi a settimana ⁽⁷⁸⁾.

L'efficacia in rapporti eterosessuali è stata evidenziata da questi studi:

PARTNERS PREP: Studio multicentrico randomizzato su 4.758 coppie eterosessuali in Kenya e Uganda. Un individuo della coppia era positivo e uno negativo all'HIV. I partner sieronegativi sono stati randomizzati a TDF, a TDF/FTC o a placebo in modalità continua e

sono stati seguiti mensilmente per 36 mesi. I partner sieropositivi non erano eleggibili per una terapia antiretrovirale secondo le linee guida nazionali. Si è riscontrata una riduzione relativa del rischio del 67% per coloro che hanno assunto il solo TDF (95% CI 44-81, $p < 0.001$) e del 75% per TDF/FTC (95% CI 55 - 87, $p < 0.001$) senza che vi fosse una differenza statisticamente significativa nell'efficacia di TDF/FTC o del solo TDF ($p = 0.23$). L'efficacia è stata importante sia negli uomini che nelle donne ⁽⁷⁹⁾.

TDF 2: Studio randomizzato multicentrico in Botswana. 1.219 soggetti, donne e uomini, sono stati randomizzati a ricevere TDF/FTC o placebo in modalità continua. Si è dimostrata un'efficacia di TDF/FTC del 62.2% (95% CI, 21.5 - 83.4; $P = 0.03$). L'efficacia è stata più alta quando le analisi interessavano solamente quei soggetti che hanno riportato una maggiore aderenza ⁽⁸⁰⁾.

FEM-PrEP: Studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco. 2.120 donne sono state reclutate in Kenya, Tanzania e Sud Africa. Hanno assunto TDF/FTC o placebo una volta al giorno. In questo studio il farmaco non ha avuto un'efficacia statisticamente significativa nel ridurre l'acquisizione di HIV. Analisi sui livelli di farmaco hanno rivelato che meno del 40% delle donne che non avevano acquisito HIV aveva assunto TDF/FTC in prossimità della visita. Data la bassa aderenza riscontrata, è probabile che lo studio non abbia potuto determinare la reale efficacia del farmaco ⁽⁸¹⁾.

VOICE: In questo studio multicentrico randomizzato 5.029 donne sono state arruolate e assegnate a TDF da solo, TDF/FTC in combinazione o un gel vaginale con Tenofovir (TFV) 1%. Anche in questo caso, a causa di una bassa aderenza, nessuno dei farmaci utilizzati è risultato efficace in una riduzione del rischio di acquisizione di HIV ⁽⁸²⁾.

L'efficacia in PWID ha come principale studio il **BANGKOK TENOFOVIR STUDY**. È uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco. I 2.413 partecipanti hanno riportato utilizzo di sostanze per via iniettiva nell'anno precedente e avevano età compresa tra i 20 e i 60 anni. 1.204 persone hanno assunto tenofovir; 1.209 persone hanno assunto placebo. Si è riscontrata una riduzione nell'incidenza di HIV del 48,9% (95% CI 9.6–72.2; $p = 0.01$) ⁽⁸³⁾.

In una revisione sistematica del 2019 che ha incluso 14 trial randomizzati controllati (RCT), 8 studi osservazionali e 7 studi di accuratezza diagnostica si è visto che la PrEP è associata a una diminuzione del rischio rispetto al placebo o all'assenza di PrEP. Il rapporto di rischio (RR) è infatti pari a 0.46 (95% CI, 0.33-0.66) ⁽⁸⁴⁾.

3.6 L'IMPORTANZA DELL'ADERENZA

L'aderenza nei vari trial clinici viene valutata in diversi modi: conta delle pillole, dichiarazione del soggetto, concentrazione del medicinale nel sangue ⁽⁸⁵⁾.

In una revisione sistematica del 2017 sono stati analizzati 15 RCT e 3 Open Label Extraction (OLE) ⁽⁸⁶⁾.

L'infezione HIV era stata misurata in 11 RCT comparando la PrEP con il placebo; 3 comparavano la PrEP con la non PrEP e 3 erano studi osservazionali.

Nei trial placebo-controllo la metanalisi condotta ha visto come la PrEP riduca il rischio del 51% rispetto al placebo (RR 0.49, 95% CI 0.33-0.73) ⁽⁸⁶⁾.

Conducendo successivamente una meta regressione si è visto come, stratificando per l'aderenza, l'eterogeneità dei risultati diminuisse in maniera importante: l'aderenza è dunque risultata parametro significativo rispetto all'efficacia della PrEP.

Si è visto infatti come, dove è risultata un'alta aderenza, la riduzione del rischio fosse del 70% (RR=0.3, 95% CI 0.21-0.45). Il rischio è ridotto in maniera significativa anche nelle coorti con livelli di aderenza medi mentre laddove i livelli erano particolarmente bassi la PrEP non aveva quasi influenza nella riduzione del rischio ⁽⁸⁶⁾.

Ulteriori valutazioni effettuate dalla revisione sistematica mostrano come non vi siano importanti differenze di efficacia nella PrEP prendendo in esame i diversi regimi, dosaggi, generi sessuali e età ⁽⁸⁶⁾.

L'efficacia della PrEP non cambia in maniera significativa nemmeno per quanto riguarda la modalità di trasmissione. Risulta infatti un RR=0.34 (95% CI 0.15-0.80) per quanto riguarda l'esposizione anale e RR=0.54 (95% CI 0.32-0.90) per l'esposizione vaginale o peniena. La differenza di protezione tra le diverse modalità non risulta essere dunque statisticamente significativa nonostante alcuni studi avessero suggerito differenze biologiche che avrebbero potuto determinare differenze nella protezione poiché si sono trovati livelli più elevati di farmaco nella mucosa rettale rispetto a quella vaginale.

Il principale determinante del successo della PrEP risulta essere dunque l'aderenza ⁽⁸⁶⁾.

3.7 FALLIMENTI E RESISTENZE

Non esiste al momento attuale una definizione univoca di "fallimento" per quanto riguarda la PrEP. Alcuni autori la intendono come un qualsiasi caso di nuova infezione di HIV occorsa durante il periodo di assunzione di PrEP ⁽⁸⁷⁾.

Vi sono tre principali motivi per cui si possono verificare fallimenti:

- Un'infezione non riconosciuta presente prima di iniziare l'assunzione di PrEP
- Bassa aderenza
- Acquisire un virus resistente ai medicinali utilizzati nella PrEP ⁽⁸⁷⁾.

La diagnosi precoce di un'infezione acuta da HIV è fondamentale per evitare un trattamento inadeguato. Nel caso in cui il soggetto risulti essere HIV positivo è infatti necessario passare a un trattamento ART per assicurare la corretta soppressione della viremia ed evitare di selezionare resistenze. ⁽⁸⁷⁾.

Le resistenze al farmaco per quanto riguarda il TDF sono rappresentate dalla K65R (l'amminoacido lisina in posizione 65 della trascrittasi inversa viene sostituito dall'amminoacido arginina) mentre per FTC sono due: M184V e M184I (La metionina in posizione 184 della trascrittasi inversa viene sostituita con valina o con isoleucina) ⁽⁸⁸⁾.

In una revisione narrativa del 2019 sono stati analizzati 13 studi randomizzati in cui si investigava l'efficacia e/o il dosaggio ottimale di TDF/FTC. In questi studi sono state riscontrate 699 sieroconversioni. Concentrandosi sulle sieroconversioni correlate a mutazione si è riscontrato che:

- La selezione è infrequente e avviene più facilmente nel caso in cui la PrEP è utilizzata impropriamente a causa di una infezione acuta da HIV non riconosciuta (AHI). Coloro che avevano un AHI durante la PrEP presentavano mutazioni più frequentemente di coloro che assumevano il placebo (RR: 3.34, 95% CI 1.11-10.06, P=0.03).
- L'acquisizione di resistenze in un periodo di scarsa aderenza non è comune, probabilmente perché non vi è una concentrazione farmacologica tale da selezionarne di nuove.
- Le resistenze più comuni sono quelle per FTC ⁽⁸⁸⁾.

Per quanto non sia possibile al momento attuale distinguere con certezza tra una resistenza primaria (già presente nel virus infettante) o secondaria (selezionata tramite PrEP) modelli matematici hanno comunque evidenziato come, per quanto l'utilizzo della PrEP porti a un maggior numero di infezioni da ceppi farmaco resistenti, contemporaneamente riduca

notevolmente l'incidenza del virus e di conseguenza il rischio annuale di resistenze associato ad un terapia che, in caso di infezione, dovrebbe necessariamente durare tutta la vita ⁽⁸⁷⁾.

3.8 PROFILO DI SICUREZZA ED EFFETTI COLLATERALI

L'associazione TDF/FTC ha una robusta evidenza di sicurezza nell'utilizzo a breve termine (2-3 anni) ⁽⁸⁵⁾. Una metanalisi ⁽⁸⁹⁾ ha dimostrato che non vi è differenza nella proporzione di eventi avversi tra PrEP e placebo (OR 1.01, 95% CI 0.99-1.03, p=0.27). I più comuni effetti collaterali riportati dagli studi sono stati disturbi gastrointestinali mal di testa e nausea ⁽⁸⁵⁾. Nonostante TDF/FTC sia generalmente ben tollerato, alcuni studi ⁽⁹⁰⁻⁹³⁾ hanno associato al suo utilizzo un lieve aumento della creatinina sierica e/o una lieve diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, statisticamente significative e reversibili con l'interruzione del farmaco. Uno studio di laboratorio ha dimostrato come il tenofovir determini una tossicità a livello mitocondriale nelle cellule dei tubuli prossimali del rene. Ciò a causa dell'accumulo del farmaco nelle cellule renali, accumulo favorito dall'escrezione renale dello stesso ⁽⁹⁴⁾.

Una metanalisi ha incluso oltre 18.000 individui. Di questi oltre 14.000 sono stati inclusi nell'analisi longitudinale. È emerso come meno del 3% dei soggetti siano andati incontro, nel corso del follow-up, a un declino significativo della funzione renale (inteso come un eGFR inferiore a 60 ml/min) e che più dell'80% di coloro che presentavano dati di follow up successivi siano tornati a livelli superiori di eGFR. Si è inoltre riscontrato come il rischio aumenti con l'età: i soggetti con età superiore a 50 anni hanno infatti un rischio significativamente maggiore (aHR 6.05, 95% CI 1.41-26). Altri fattori di rischio individuati dalla metanalisi sono: una clearance della creatinina al basale tra 60 ml/min e 89.99 ml/min (aHR 8.49, CI 6.44-11.20) e inferiore a 60 ml/min (aHR 20.83, CI 12.83-33.82) ⁽⁹⁵⁾.

Un ulteriore studio, basato sulla coorte di ANRS-PREVENIR PrEP, ha osservato come la modalità on demand avesse avuto un impatto inferiore sulla clearance della creatinina rispetto alla modalità continua senza però che questa differenza fosse clinicamente rilevante ⁽⁹⁶⁾.

Un altro fattore che potrebbe determinare un aumento della creatinina nei soggetti in PrEP sono gli integratori per migliorare l'aspetto e le prestazioni (APES in inglese). In uno studio

del 2023, svolto su individui MSM, i prodotti APES più comuni assunti dai soggetti sono stati: proteine, integratori amminoacidici e steroidi anabolizzanti, principalmente con lo scopo di aumentare la massa muscolare. Nello studio si sono riscontrate alterazioni laboratoristiche con aumenti sia di AST/ALT che di creatinina sierica, corrispondente a una ClCr prossima ai 60 ml/min ⁽⁹⁷⁾.

In letteratura sono presenti alcuni casi di sindrome di Fanconi associate ad utilizzo della PrEP reversibili con la sospensione del farmaco ⁽⁹⁸⁻⁹⁹⁾

L'uso di TDF è stato anche associato a una diminuzione della densità ossea (BMD). Meccanismi potenzialmente implicati sono la tossicità del farmaco sulle cellule del tubulo prossimale renale, che determinerebbe ipofosfatemia, la riduzione nell'espressione genica e nella funzione degli osteoblasti ⁽¹⁰⁰⁾; inoltre il TDF potrebbe determinare un aumento di ormone paratiroideo (PTH), una diminuzione del fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) e variazioni nei livelli di alcuni marcatori sierici del turnover osseo ⁽¹⁰¹⁾.

Uno studio, effettuato su 220 partecipanti maschi e femmine eterosessuali HIV negativi in Botswana randomizzati a TDF/FTC o placebo, ha evidenziato che una diminuzione della BMD superiore al 3% successivamente al baseline è stata significativamente maggiore per il gruppo con TDF-FTC rispetto al placebo. Inoltre, la percentuale di differenza media della BMD rispetto al baseline era significativamente maggiore nel gruppo TDF-FTC rispetto al placebo (-0.84% (p=0.01) per l'avambraccio, -1.62% (p=0.0002) per le vertebre e -1.51% (p=0.003) per l'anca) ⁽¹⁰²⁾.

In un altro studio, effettuato su 210 individui MSM HIV negativi randomizzati a TDF o placebo, vi è stata una diminuzione del 1.1% nella BMD media del collo femorale (95% CI 0.4-1.9%) nel gruppo che assumeva TDF rispetto al gruppo in placebo, e una diminuzione dello 0.8% nella BMD media dell'anca (95% CI 0.3-1.3%). In entrambi i casi la diminuzione è risultata significativa. Dallo stesso studio è inoltre risultato che un 10% dei soggetti al baseline presentavano già una BMD bassa (con uno Z-score inferiore a 2), percentuale superiore a quella della popolazione generale. Metanfetamine e inalanti erano significativamente associati a una bassa BMD ⁽¹⁰⁰⁾. Lo stesso studio mette in evidenza come sarebbe importante in successivi trial determinare la BMD dei soggetti in PrEP al baseline e in misurazioni successive ⁽¹⁰⁰⁾.

3.9 COMPENSAZIONE DEL RISCHIO E INCIDENZA DI MST

Una delle preoccupazioni principali relative all'utilizzo della PrEP è la “compensazione del rischio”. Con questo concetto si intende l'aumento di pratiche sessuali non sicure a causa di una maggiore sicurezza percepita. Nel caso della PrEP questa sicurezza deriva dal fatto che l'assunzione della stessa è protettiva nei confronti dell'acquisizione di HIV. Questo porterebbe ad un aumento di MST nei soggetti in PrEP ⁽¹⁰³⁾. Diversi studi e metanalisi ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾ condotti su coorti di soggetti MSM in PrEP hanno dimostrato una correlazione tra l'assunzione della PrEP e una maggiore incidenza di malattie sessualmente trasmissibili.

Già a partire dagli anni 90 si è osservato un aumento importante delle MST in soggetti MSM. Questo aumento è coinciso con l'introduzione di terapie antiretrovirali efficaci e cambiamenti nelle abitudini sessuali della popolazione MSM tra cui un diminuito utilizzo del preservativo o l'avvento di meccanismi elettronici per incontrare partner sessuali ⁽¹⁰⁷⁾.

L'attuale trend epidemiologico in crescita di MST in soggetti MSM presenta importanti implicazioni sia per il singolo individuo che per la salute pubblica ⁽¹⁰⁷⁾ e, tra le altre cose, ha un impatto economico sulla società ⁽¹⁰⁸⁾. Le MST, inoltre, possono aumentare il rischio di acquisizione di HIV ⁽¹⁰⁷⁾.

Al fine di contrastare questo trend diverse strategie possono essere adottate. Tra queste risulta fondamentale aumentare lo screening, la diagnosi e il trattamento di MST ⁽¹⁰⁷⁾. Nelle linee guida del CDC sono indicati screening periodici MST ai soggetti in PrEP ⁽⁷⁰⁾.

Ulteriori strategie da adottare sono: la promozione di pratiche sessuali più sicure come l'utilizzo di preservativi; la promozione dell'innovazione scientifica; un accesso più facile ad ambulatori per la salute sessuale e a screening per MST; una maggiore attenzione anamnestica sul genere e sulle abitudini sessuali delle persone, per individuare le persone a rischio ⁽¹⁰⁷⁾.

3.10 PrEP E VACCINAZIONI

Il Calendario Nazionale Vaccinale raccomanda la vaccinazione per epatite A (HAV), epatite B (HBV) e papillomavirus umano (HPV) in soggetti MSM ⁽¹⁰⁹⁾.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità le epatiti rappresentano uno dei principali problemi di sanità pubblica a livello mondiale. Nel 2022 sono avvenute circa 1.2 milioni di

nuove infezioni da HBV a livello globale e 1.1 milioni di persone nel mondo sono morte a causa del virus. Nonostante questi numeri importanti, la tendenza globale relativamente all'incidenza e mortalità nel mondo è in diminuzione, grazie a una combinazione di campagne vaccinali, screening sierologici e trattamento dell'infezione ⁽¹¹⁰⁾. Diversi studi ⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾ mostrano come la prevalenza di HBV in MSM e PWID sia particolarmente elevata.

L'HAV è la principale causa di epatite virale acuta nel mondo. Sono stimate 100 milioni di infezioni all'anno di cui 1,5 milioni sintomatici e dai 15 000 ai 30 000 decessi. ⁽¹¹⁴⁾. È endemica in paesi a basso reddito. Nei paesi sviluppati alcune popolazioni sono più a rischio: MSM, viaggiatori, PWID, persone senza fissa dimora ⁽¹¹⁵⁾. La prevenzione avviene per mezzo di adeguata igiene, accesso ad acqua potabile, un controllo attento del cibo e, non da ultimo, la vaccinazione. Sono disponibili due tipologie di vaccini: quello in forma inattiva, e quello vivo attenuato. In diversi stati la vaccinazione universale di massa per bambini è stata introdotta con successo ⁽¹¹⁴⁾. Una revisione sistematica del 2023 mostra come, nell'ultimo ventennio, in Europa, le popolazioni più interessate dall'HAV siano cambiate. Infatti, se dal 1998 al 2010 i focolai di infezione da HAV avvenivano prevalentemente in asili e ambienti scolastici, nell'ultimo decennio sono gli MSM ad essere maggiormente interessati ⁽¹¹⁶⁾.

L'HPV è la più comune MST nel mondo. Interessa soprattutto donne sessualmente attive che, nel corso della loro vita, andranno incontro ad infezione da HPV almeno una volta senza che questo porti necessariamente allo sviluppo di qualche patologia. L'HPV viene diviso in due categorie: ceppi a basso rischio (che determinano lo sviluppo di papillomi in diversi distretti del corpo), e ceppi ad alto rischio (responsabili di tumori orofaringei ed anogenitali). Un altro gruppo che presenta una prevalenza elevata di HPV sono gli MSM ⁽¹¹⁷⁾. Uno studio italiano effettuato su 288 MSM che utilizzavano PrEP, ha mostrato una prevalenza particolarmente elevata (87.2%). Ceppi ad alto rischio sono stati riscontrati nel 72.9% dei soggetti ⁽¹¹⁸⁾. Anche in questo caso la vaccinazione rappresenta un'importante strategia preventiva ⁽¹¹⁷⁾.

Alla luce di tutto questo si conferma la necessità di un'attenzione particolare alla prevenzione di queste MST in soggetti appartenenti a categorie a rischio, in particolar modo MSM. Diversi studi mostrano come gli ambulatori PrEP possano essere dei sistemi efficaci

per consigliare attivamente la vaccinazione a soggetti a rischio, e per aumentare significativamente la copertura vaccinale degli utenti afferenti ⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾.

3.11 ALTERNATIVE A TDF/FTC E IL FUTURO DELLA PrEP

Come riportato nei paragrafi precedenti altre alternative sono attualmente approvate da EMA e/o FDA: la combinazione orale tenofovir alafenamide-emtricitabina (TAF/FTC) e cabotegravir a lunga durata d'azione (CAB-LA) ⁽⁶³⁾.

TAF/FTC: La combinazione è efficace come PrEP nella modalità orale e presenta un rischio inferiore rispetto al TDF/FTC di tossicità renale o diminuzione della densità ossea ⁽¹²²⁾, anche se presenta una maggiore incidenza di ipertensione e di alterazioni lipidiche che portano all'avvio di una terapia con statine ⁽¹²³⁾. Lo studio Discover, un non-inferiority trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco di fase 3, ha comparato l'efficacia del TAF/FTC rispetto a TDF/FTC. La coorte presa in considerazione è risultata complessivamente essere di 5335 partecipanti. Di questi 2670 assumevano TAF/FTC mentre 2665 TDF/FTC. Dallo studio è risultato che l'efficacia di TAF/FTC non fosse inferiore a quella di TDF/FTC in quanto l'Incidence Rate Ratio è risultato inferiore del prestabilito margine di non inferiorità ⁽¹²⁴⁾.

CABOTEGRAVIR LA: Nel 2023 l'EMA ha approvato, per la PrEP, cabotegravir long acting (CAB-LA) sia iniettabile che orale in compresse ⁽⁶⁶⁾. La formulazione orale in compresse viene utilizzata per brevi periodi e principalmente in due occasioni: iniziare la terapia e verificare la tollerabilità del soggetto al farmaco prima di passare alla via iniettiva o nel caso in cui avvenga un ritardo superiore ai 7 giorni nella somministrazione per via iniettiva ⁽¹²⁵⁾. Due studi, HPTN 083 ⁽¹²⁶⁾ e HTPN 084 ⁽¹²⁷⁾, sono stati alla base dell'approvazione di CAB-LA iniettabile. In entrambi gli studi si è comparata l'efficacia di CAB-LA iniettabile rispetto a TDF/FTC orale ⁽¹²⁶⁾.

L'HPTN 084 è un trial multicentrico di superiorità randomizzato controllato in doppio cieco effettuato in Africa subsahariana dal novembre 2017 al novembre 2020.

Sono stati arruolati 3.224 partecipanti. Questi sono stati randomizzati in due bracci: TDF/FTC orale con CAB-LA placebo oppure CAB-LA con TDF/FTC placebo. L'incidenza di nuove infezioni da HIV è stata di 0.2 casi per 100 anni-persona (95% CI 0.06-0.52) per il braccio CAB-LA e di 1.85 casi per 100 anni-persona (95% CI 1.3-2.57) per il braccio

TDF/FTC. Si nota dunque un'efficacia maggiore di CAB-LA nella riduzione del rischio di nuove infezioni da HIV ⁽¹²⁷⁾.

L'HPTN 083 è un trial multicentrico randomizzato controllato in doppio cieco che ha valutato l'incidenza di nuove infezioni HIV in soggetti MSM e TGW in Africa, Asia, America latina e Stati Uniti. A partire da maggio 2020 lo studio prosegue come OLE ⁽³¹⁾. Sono stati arruolati 4.566 partecipanti all'inizio dello studio. Di questi i dati di 4.488 hanno contribuito alle analisi del periodo in cieco e di 3.290 del periodo OLE. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a TDF/FTC o a CAB-LA con i rispettivi placebo. Anche in questo caso si è vista una maggiore efficacia nella riduzione del rischio di nuove infezioni da HIV di CAB-LA rispetto a TDF/FTC orale ⁽¹²⁶⁾.

Oltre ai farmaci già approvati numerose alternative sono attualmente in studio. Di seguito se ne riportano brevemente alcune.

LENACAPAVIR. Le donne cisgender rappresentano una percentuale importante delle nuove infezioni da HIV ⁽¹¹⁾. L'aderenza alla combinazione orale TDF/FTC delle donne in Africa, in diversi studi ⁽⁸¹⁻⁸²⁾ è risultata insufficiente. Spesso a causa dello stigma ⁽¹¹⁾. Una via di somministrazione alternativa della PrEP è necessaria ⁽¹²⁸⁾. Il lenacapavir è un farmaco antiretrovirale, inibitore del capsido, potente e con una lunga emivita che consente la somministrazione sottocutanea due volte l'anno. Sono stati disegnati differenti studi ⁽¹²⁹⁾. Tra questi il PURPOSE 1 ⁽¹²⁸⁾, studio di fase 3 randomizzato controllato in doppio cieco svolto in giovani donne del Sud Africa e in Uganda, ha assegnato lenacapavir sottocutaneo ogni 26 settimane, TDF/FTC o TAF/FTC orale in modalità continua e il corrispettivo placebo. Nessun partecipante ha acquisito un'infezione da HIV nel periodo di assunzione di lenacapavir e l'incidenza di HIV con lenacapavir è stata significativamente inferiore rispetto a quella con TDF/FTC e con TAF/FTC ⁽¹²⁸⁾. Un ulteriore studio, PURPOSE 2, è attualmente in corso con il fine di dimostrare l'efficacia di lenacapavir come PrEP anche in uomini, TGW e MSM ⁽¹²⁹⁾.

DAPIVIRINA ANELLO VAGINALE. Come detto nel paragrafo precedente è necessario ricercare soluzioni alternative alla somministrazione orale della PrEP soprattutto in Africa ⁽¹³⁰⁾. L'anello vaginale con dapivirina, essendo a ricambio mensile, aiuta l'aderenza delle donne migliorando l'efficacia della PrEP ⁽¹²⁹⁾. La dapivirina è un NNRTI insolubile nell'acqua e con una scarsa biodisponibilità per via orale. Le sue proprietà farmacologiche

ne fanno un farmaco interessante per un utilizzo per via non orale. Attualmente, infatti, esistono sia formulazioni topiche in gel che l'anello vaginale. Quest'ultimo è al momento attuale il più promettente, per quanto riesca ad avere un effetto protettivo solamente a livello vaginale facendo sì che gli altri siti rimangano scoperti da protezione ⁽¹²⁹⁾. Al momento attuale diversi studi (REACH ⁽¹³¹⁾, ASPIRE ⁽¹³²⁾, Ring ⁽¹³³⁾, DREAM ⁽¹³⁴⁾, HOPE ⁽¹³⁵⁾) sono stati condotti per verificare efficacia, sicurezza e aderenza.⁽¹³¹⁻¹³⁵⁾.

DDP: Dual Prevention PrEP. Le donne in età riproduttiva necessitano di strumenti che contemporaneamente prevengano l'HIV e le gravidanze. Attualmente diverse soluzioni sono in fase di studio in differenti forme di somministrazione (iniezzabile LA, orale, anelli vaginali, impiantabili sottocutanei ...) ⁽¹³⁰⁾. Una combinazione dei principi attivi levonorgestrel ed etinilestradiolo, presenti in un generico contraccettivo orale, con i principi attivi contenuti in TDF/FTC rappresenta la prima soluzione. Visto che entrambi i prodotti sono già autorizzati e commercializzati uno studio di bioequivalenza è sufficiente ⁽¹³⁶⁾.

IMMUNOPROFILASSI CON ANTICORPI MONOCLONALI: L'utilizzo di anticorpi monoclonali neutralizzanti ad ampio spettro è attualmente in studio. Attualmente esistono cinque tipi di anticorpi in studio:

1. diretti contro il sito di legame per il CD4 (tra cui i più studiati ad oggi sono stati il 3BNC117-CS e il VRC01).
2. diretti contro la regione glicano-v3 (il più studiato tra questi è il 10-1074)
3. diretti contro le regioni variabili 1 e 2 dell'apice
4. diretti contro l'interfaccia gp120-gp41
5. diretti contro la regione esterna prossimale alla membrana

Gli studi di fase uno e due ne dimostrano attualmente un buon profilo di sicurezza ma un'efficacia non ancora ottimale. Gli anticorpi monoclonali rimangono comunque un interessante opzione da indagare ulteriormente per la PrEP soprattutto in assenza di un vaccino efficace contro l'HIV ⁽¹²⁹⁾.

4. LO STUDIO

4.1 MATERIALI E METODI

4.1.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Questo è uno studio retrospettivo prospettico monocentrico che ha incluso soggetti che hanno iniziato la PrEP orale con TDF/FTC nel periodo compreso tra febbraio 2018 e giugno 2024 presso l'ambulatorio di malattie infettive dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

4.1.2 CRITERI DI AMMISSIBILITA'

Sono stati inclusi quei soggetti di età superiore ai 18 anni, con sierologia per HIV negativa, con almeno un follow-up dopo la prima visita, a cui la PrEP orale sia stata prescritta e che abbia dichiarato di averla effettivamente assunta in almeno una visita successiva alla prima. I soggetti non inclusi sono stati: coloro che avevano una sierologia HIV positiva prima dell'inizio della PrEP, soggetti a cui la PrEP orale non sia stata prescritta, coloro che non hanno mai dichiarato di avere effettivamente iniziato la PrEP.

4.1.3 OBIETTIVI

OBIETTIVO PRIMARIO: Lo studio si è posto l'obiettivo di descrivere le caratteristiche della coorte di utenti PrEP afferenti all'ambulatorio di malattie infettive dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

OBIETTIVI SECONDARI: definire efficacia, aderenza e tollerabilità della PrEP; determinare l'incidenza delle MST nei soggetti PrEP; descrivere la frequenza di vaccinazione per HAV, HBV, HPV e virus monkeypox (MPOX).

4.1.4 MATERIALI

Nell'ambulatorio di Malattie Infettive dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova gli utenti PrEP vengono seguiti secondo le linee guida Italiane ⁽⁶⁹⁾.

Vengono dunque effettuati test sierologici HIV per escludere la presenza di infezione, effettuate valutazioni dello stato sierologico nei confronti dell'epatite B (HBsAb, HBsAg, HBcAb, HBV-DNA), dell'epatite C (HCVAb), e dell'epatite A (IgG anti HAV). Vengono inoltre effettuati degli screening per MST tramite tamponi molecolari per la ricerca di *N. gonorrhoea*, *C. trachomatis* e *M. genitalium* su urine per la rilevazione di MST genitali e su retto e faringe per la rilevazione di MST extragenitali. Per la diagnosi di sifilide viene effettuata una sierologia comprensiva di TPHA e VRDL. Viene inoltre determinata la creatininemia per seguire effetti collaterali a livello renale.

4.1.5 RACCOLTA DATI

I dati sono stati raccolti retrospettivamente dalle visite dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

I suddetti dati sono stati inseriti in maniera anonima sulla piattaforma RedCap, un'applicazione web per la creazione e la gestione di database di ricerca.

Per ogni soggetto è stata creata una scheda, anonimizzata tramite l'identificatore numerico dell'ospedale. Questa scheda è suddivisa in:

- Scheda anagrafica: qui è riportato il codice utente anonimizzato, la data di nascita, l'età, il sesso ("maschio", "femmina", "transgender MtF" o "transgender FtM"), l'orientamento sessuale ("omosessuale", "eterosessuale", "bisessuale" o "altro"), l'etnia, la situazione relazionale al baseline ("single", "relazione esclusiva" o "coppia aperta"), se ha uno o più partner regolari ("sì" o "no"), la scolarità ("elementari-medie", "superiori", "università, master, altro" o "non nota"), l'occupazione ("disoccupato", "lavoratore" o "studente").
- Scheda prima visita: questa riporta i dati del primo colloquio. Qui vengono riportati i dati relativi a: anamnesi patologica remota (presenza di osteoporosi, malattia o insufficienza renale, epatite B cronica, eventuali altre malattie rilevanti, circoncisione e visite proctologiche nel passato), pregresse epatiti A, B e C sintomatiche, situazione vaccinale al momento della prima visita (vaccinazione per HAV, HBV, HPV, MPOX), anamnesi farmacologica (uso regolare di infiammatori, uso almeno 3 volte alla settimana di

integratori proteici, uso di steroidi anabolizzanti, pregresse PrEP e PEP, terapia domiciliare eventuale).

- Schede incontro: A ogni incontro vengono registrati: la data dell'incontro, la modalità prevalente di assunzione di PrEP, la situazione relazionale all'incontro, se si hanno partner regolari (e se questi sono HIV positivi ed eventualmente soppressi o se fanno uso di PrEP), se si è fatto uso di sostanze, popper, sildenafil o simili, fisting dall'ultimo incontro, qual è lo schema in corso a quell'incontro, se la PrEP è ben tollerata, se sono stati commessi errori nell'assunzione.
- Schede esami: Ogni volta che l'utente si reca in ambulatorio, se vengono portati o richiesti esami questi vengono segnati nelle schede esame. Qui si possono riportare: la data degli esami; la positività o negatività a HIV, sifilide, *N.gonorrhoea* (su tampone faringeo, rettale e uretrale), *C. trachomatis* (su tampone rettale e uretrale) e *M. genitalium* (su tampone rettale e uretrale); valore della creatinina.
- Scheda vaccinazioni: qui sono riportate le date dei vaccini eseguiti dall'utente: HAV, HBV, HPV; se l'utente ha avuto MPOX o se è stato vaccinato per MPOX
- Scheda "Drop": qui è indicato se il soggetto ha mai interrotto la PrEP (se possibile con la motivazione riportata) e se, eventualmente è tornato successivamente all'interruzione.

4.1.6 ANALISI STATISTICA E DEFINIZIONI

La popolazione totale è stata divisa a seconda della modalità prevalente di assunzione della PrEP. Diversi utenti nel corso del follow up hanno fatto ricorso a entrambe le modalità di assunzione. La modalità prevalente per cui sono state divise le variabili è stata considerata come quella utilizzata per il maggior numero di mesi dal soggetto nel corso del follow-up.

Le variabili continue sono state descritte con mediana e range interquartile (IQR), le variabili categoriche sono state descritte con frequenza assoluta e percentuale. Il confronto tra le due popolazioni è stato effettuato tramite il test Wilcoxon Rank Sum per le variabili continue con distribuzione non normale; per le variabili categoriali, invece, è stato utilizzato il test Chi-quadrato o il test esatto di Fisher, laddove più appropriato.

L'efficacia della PrEP è stata definita in base al numero di diagnosi di HIV-1 durante il follow-up.

L'aderenza è stata definita in base agli errori di assunzione auto riportati almeno una volta nel corso del follow-up dagli utenti PrEP.

La tollerabilità è stata definita in base agli effetti collaterali comparsi almeno una volta riportati dagli utenti durante il follow up e all'aumento dei valori di creatinina nel corso del follow up.

Per l'aumento di valori di creatinina si è considerato l'incremento massimo del valore di creatinina rispetto al basale (il basale considerato come la prima misurazione disponibile della creatinina). In questo caso le due modalità on demand e continua sono state considerate separatamente si è considerato l'incremento massimo registrato in entrambe le modalità (nel caso in cui il soggetto abbia fatto ricorso alla modalità on demand o continua per i tre mesi precedenti all'incremento). È stato considerato un incremento significativo di creatinina un valore superiore a 0.3 mg/dl (secondo i criteri KDIGO ⁽¹³⁷⁾ per l'IRA). Si è descritto l'aumento medio con la modalità on demand e continua riportando la deviazione standard (sd) e si sono riportati i casi di aumento di creatinina superiore alla soglia indicata.

L'incidenza delle MST è stata definita in base alla positività di almeno un tampone/sierologia per ciascuna MST incidente, dipendentemente e indipendentemente dal sito anatomico e stratificando per modalità prevalente di assunzione della PrEP.

L'uscita dallo studio è stata definita come interruzione dell'utilizzo della PrEP o perdita al follow-up per un periodo superiore ai 6 mesi.

4.2 RISULTATI

4.2.1 POPOLAZIONE INCLUSA E PERIODO DI FOLLOW-UP

Nel periodo in esame 214 persone si sono recate almeno una volta all'ambulatorio di Malattie Infettive dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova ed hanno avuto un counselling sulla PrEP. Di queste 184 sono tornate almeno una volta a una seconda visita di follow up. La PrEP è stata prescritta a 182. Infine, 147 hanno effettivamente dichiarato di aver utilizzato la PrEP almeno una volta e sono quindi stati inclusi nello studio. Di questi 147, 2/147 (1.4 %) persone nel 2018 hanno effettuato la prima visita per la PrEP, 9/147 (6.1 %) nel 2019, 8/147 (5.4 %) nel 2020, 18/147 (12.2 %) nel 2021, 43/147 (29.3 %) nel 2022, 59/147 (40.1 %) nel 2023, 8/147 (5.4 %). Sul totale delle persone incluse 93 (63.3 %) hanno

fatto utilizzo di PrEP prevalentemente in modalità on demand mentre 54 (36.7 %) prevalentemente in modalità continua.

La mediana della durata di follow-up è di 404 giorni (Q1-Q3 211-725). Si è riscontrata una mediana significativamente maggiore per i soggetti in prevalente modalità continua (p=0.0016).

Tabella 1. Numero di incontri per persona e durata del follow-up in giorni

	Totali, n=147	On demand , n=93	Continua, n=54	p value
Numero incontri per persona, mediana (Q1-Q3)	5 (3-8)	4 (3-7)	7 (4-11)	<0.0001
Durata follow-up (giorni), mediana (Q1-Q3)	404 (211-725)	341 (173-599)	509 (273-1139)	0.0016

Nella Tabella 1. si possono vedere: 1. il numero di incontri per persona. 2. La durata del follow-up in giorni. Sono indicati la mediana e l'IQR sul totale dei soggetti, sulla coorte di utenti in modalità on demand e sulla coorte di utenti in modalità continua. La p value è riferita al confronto tra queste ultime.

4.2.2 PERSONE PERSE AL FOLLOW-UP E RIENTRI

Durante il periodo di follow-up 52 (35.6%) utenti sono usciti dallo studio, 1 (1.9 %) è uscito nel 2018, 0 (0.0) nel 2019, 2 (3.9 %) nel 2020, 4 (7.7 %) nel 2021, 16 (30.8 %) nel 2022, 29 (55.8 %) nel 2023. Di questi 52: 4 (7.7%) sono usciti a causa di una relazione stabile, 2 (3.8%) a causa di effetti collaterali, 3 (5.8%) perché hanno dichiarato di non avere più rapporti a rischio, 2 (3.8%) si sono trasferiti in un'altra città o nazione, 39 (75.0%) sono stati persi al follow up senza specificarne la motivazione, 2 (3.8%) per altri motivi. 15 sono tornati: 1 (6.7 %) nel 2019, 7 (46.7 %) nel 2023, 7 (46.7 %) nel 2024.

Come si vede dalla **tabella 2** la maggior parte delle persone che è uscita dallo studio era nel braccio che utilizzava prevalentemente la modalità on demand mentre solo 13 in quelli che hanno utilizzato prevalentemente la modalità continua. Questa differenza ha una significatività statistica.

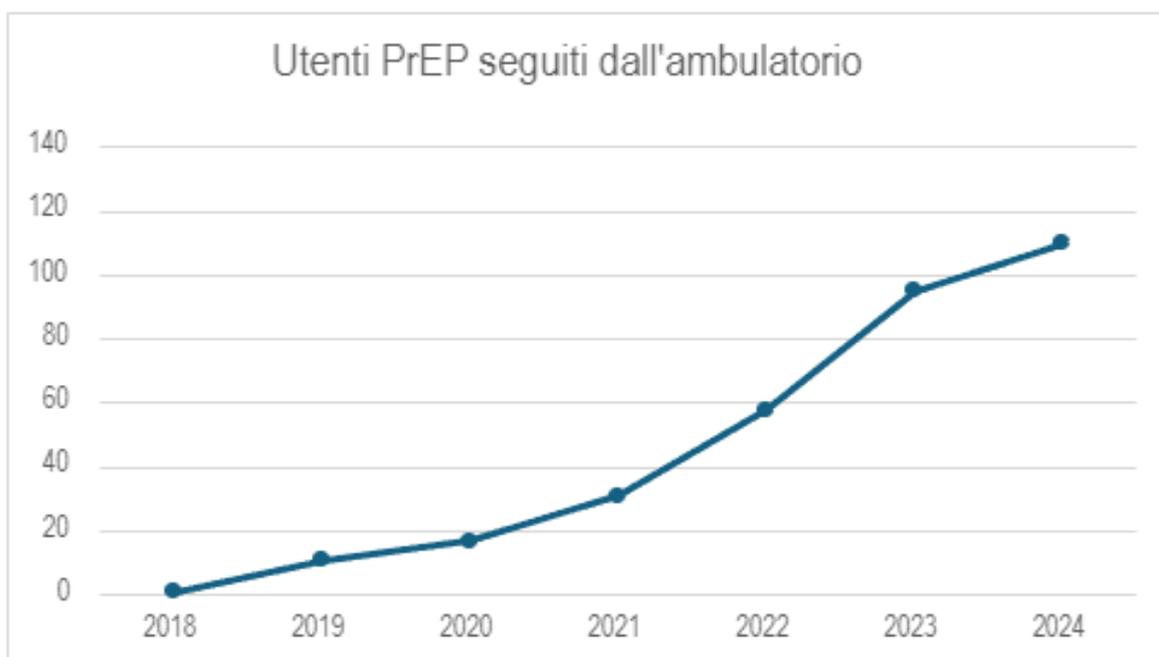
Tabella 2. Uscite dallo studio

	Totali, n=147	On demand, n=93	Continua, n=54	p value
Uscite dallo studio, n(%)	52 (35.4)	39 (41.9)	13 (24.1)	0.0290

Nella Tabella 2. Sono indicati il numero di utenti usciti dallo studio nella coorte totale, nella coorte in modalità on demand e nella coorte in modalità continua. La p value è riferita al confronto tra queste ultime. Test Chi-quadrato.

Nel grafico sottostante si può vedere il numero di soggetti PrEP seguiti regolarmente dall'ambulatorio (considerando abbandoni e rientri). Si vede un aumento costante e sempre maggiore negli anni di soggetti seguiti. Per un andamento reale del 2024 si dovrebbe aspettare dicembre 2024.

Grafico 1. Utenti PrEP seguiti dall'ambulatorio negli anni



Nel Grafico 1. è indicato il numero di soggetti totali seguiti dall'ambulatorio alla fine dei vari anni (o alla fine di giugno nel caso del 2024). Il numero in questione esclude il numero di utenti che è uscito dallo studio quell'anno e include quei soggetti che sono rientrati.

4.2.3 DESCRIZIONE DELLA COORTE

Tabella 3. Caratteristiche sociodemografiche della coorte

Variabili	Totale, n=147	On demand, n=93	Continua, n=54	p value
Età, mediana (Q1-Q3)	37 (32-46)	37 (32-44)	38 (31-46)	0.5900
Sesso alla nascita				1.0000
Maschio, n (%)	145 (98.6)	92 (98.9)	53 (98.2)	
Femmina, n (%)	2 (1.4)	1 (1.1)	1 (1.9)	
Orientamento Sessuale				0.6336
Omosessuale, n (%)	137 (93.2)	88 (94.6)	49 (90.7)	
Eterosessuale, n (%)	2 (1.4)	1 (1.1)	1 (1.9)	
Bisessuale, n (%)	8 (5.4)	4 (4.3)	4 (7.4)	
Etnia				1.0000
Caucasica, n (%)	134 (91.2)	85 (91.4)	49 (90.7)	
Altro, n (%)	13 (8.8)	8 (8.6)	5 (9.3)	
Situazione relazionale al baseline				0.1169
Single, n (%)	109 (74.2)	73 (78.5)	36 (66.7)	
Relazione esclusiva, n (%)	4 (2.7)	1 (1.1)	3 (5.6)	
Coppia aperta, n (%)	34 (23.1)	9 (20.4)	15 (27.8)	
Scolarità				0.2961
Elementari/medie, n (%)	6 (4.1)	5 (5.4)	1 (1.9)	
Superiori, n (%)	48 (32.7)	28 (30.1)	20 (37.0)	
Università/master/altro, n (%)	61 (41.5)	36 (38.7)	25 (46.3)	
Non noto, n (%)	32 (21.8)	24 (25.8)	8 (14.8)	
Occupazione				1.0000
Disoccupato, n (%)	13 (8.8)	8 (8.6)	5 (9.3)	
Lavoratore, n (%)	114 (77.6)	73 (78.5)	41 (75.9)	
Studente, n (%)	10 (6.8)	6 (6.5)	4 (7.4)	
Non noto, n (%)	10 (6.8)	6 (6.5)	4 (7.4)	

Nella Tabella 3. le variabili sono indicate nella coorte totale, nella coorte in modalità on demand e nella coorte in modalità continua. La p value è riferita al confronto tra queste ultime due. Per tutti i confronti è stato usato il test esatto di Fisher.

L'età mediana della coorte è di 37 anni (IQR 32-46). 145 (98.6%) sono uomini che fanno sesso con uomini (137 omosessuali e 8 bisessuali) e 2 (1.4%) donne eterosessuali. L'etnia predominante è quella caucasica che costituisce il 91,2% (134 persone) del totale. Alla prima

visita 109 soggetti erano single (74.2%), 4 in una relazione esclusiva (2.7%) e 34 in una coppia aperta (23.1%). La scolarità è prevalentemente elevata: 61 (41.5%) avevano un'istruzione universitaria o superiore. Relativamente all'occupazione 114 (77.6%) erano lavoratori, 13 disoccupati (8.8%), 10 studenti (6.8%) e 10 non noti. Tutte le variabili in questione risultano essere omogeneamente distribuite tra gli individui con modalità prevalente continua e quelli con modalità prevalente on demand.

4.2.4 ANAMNESI PATOLOGICA E FARMACOLOGICA DELLA COORTE

Nella coorte in esame alla prima visita 1 soggetto aveva l'osteoporosi, 2 una malattia renale cronica, 1 l'epatite B cronica e 37 (29.05%) presentavano altre patologie al momento della prima visita. Di queste alcune croniche (come ipertensione, ipertrigliceridemia), altre stagionali (come riniti allergiche o allergie al polline), altre ancora psichiatriche (ansia, depressione, bipolarismo).

Precedentemente o contemporaneamente all'inizio della PrEP 41 persone (28.3%) avevano avuto almeno un episodio di sifilide, 10 (6.8%) almeno un episodio di epatite A, 12 (8.2%) almeno un episodio di epatite B, 1 almeno un episodio di epatite C. Quindici (10.2%) soggetti hanno avuto condilomi prima di iniziare la PrEP.

Durante il percorso di follow up (dalla prima visita in avanti) 39 (26.5%) utenti hanno dichiarato di seguire una terapia domiciliare facendo uso di farmaci, al bisogno o cronici, al di fuori della PrEP. Due hanno utilizzato FANS in cronico (mesalazina e cardioaspirina). Dodici (8.2%) hanno fatto utilizzo di farmaci potenzialmente nefrotossici (sono stati considerati potenzialmente nefrotossici quei farmaci che avessero riportata "insufficienza renale" negli effetti collaterali del proprio foglietto illustrativo). Questi farmaci sono: cardioaspirina, mesalazina, ramipril, zanipril, pregabalin, gabapentin, litio, liraglutide, losartan, olmesartan, sodio valproato+acido valproico.

L'assunzione regolare di integratori proteici (per regolare è stato inteso almeno 3 volte a settimana per un periodo di tempo incluso nel follow up) è stata dichiarata da 19 (12.9%) utenti. L'assunzione di integratori proteici è risultata maggiore in maniera statisticamente significativa negli utenti con modalità prevalente continua. Si è inoltre rilevata anche una maggiore assunzione statisticamente significativa di PrEP e di PEP precedentemente alla prima visita negli utenti che assumevano prevalentemente la modalità continua. Si possono vedere i dati in **tabella 4**.

Tabella 4. Anamnesi patologica e farmacologica della coorte

Variabili	Totale, n=147	On demand, n=93	Continua, n=54	p value
Condizioni croniche al baseline				
Osteoporosi, n (%)	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	1.0000 ^F
Insufficienza renale, n (%)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (3.7)	0.1334 ^F
Epatite b cronica, n (%)	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	1.0000 ^F
Altre patologie, n (%)	37 (25.2)	19 (20.4)	18 (33.3)	0.0822
Infezioni precedenti all'inizio della PrEP				
Sifilide, n (%)	41 (27.9)	22 (23.7)	19 (35.2)	0.1329
Epatite A, n (%)	10 (6.8)	5 (5.4)	5 (9.3)	0.4986 ^F
Epatite B, n (%)	12 (8.2)	6 (6.5)	6 (11.1)	0.3581 ^F
Epatite C, n (%)	1 (0.7)	0(0.0)	1 (1.9)	0.3673 ^F
Condilomi, n (%)	15 (10.2)	8 (8.6)	7 (13.0)	0.3998
Assunzione precedente PrEP, n (%)	17 (11.6)	4 (4.3)	13 (24.1)	0.0003
Assunzione precedente PEP, n (%)	12 (8.2)	8 (8.6)	4 (7.4)	1.0000 ^F
Assunzione di Farmaci				
Terapia domiciliare, n (%)	39 (26.5)	21 (22.6)	18 (33.3)	0.1546
Assunzione antinfiammatori in cronico, n (%)	2 (1.4)	1 (1.1)	1 (1.9)	1.0000 ^F
Utilizzo di farmaci potenzialmente nefrotossici, n(%)	12 (8.2)	5 (5.4)	7 (13.0)	0.1250 ^F
Assunzione di integratori proteici e anabolizzanti				
Assunzione integratori proteici, n (%)	19 (12.9)	8 (8.6)	11 (20.4)	0.0403
Assunzione steroidi anabolizzanti, n (%)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	0.3673 ^F

Nella Tabella 4. le variabili sono indicate nella coorte totale, nella coorte in modalità on demand e nella coorte in modalità continua. La p value è riferita al confronto tra queste ultime. F: test esatto di Fisher. Se non è indicata la F: test Chi-quadrato.

4.2.5 CARATTERISTICHE COMPORTAMENTALI E ASSUNZIONE DI SOSTANZE

Tabella 5. Caratteristiche comportamentali della coorte

Variabili	Totale, n=147	On demand, n=93	Continua, n=54	p value
Comportamenti a rischio (dichiarati almeno una volta)				
Sildenafil, n (%)	16 (10.9)	6 (6.5)	10 (18.5)	0.0235
Fisting, n (%)	20 (13.6)	8 (8.6)	12 (22.2)	0.0202
Popper, n (%)	66 (44.9)	35 (37.6)	31 (57.4)	0.0201
Chemsex, n (%)	23 (15.7)	11 (11.8)	12 (22.2)	0.0945
Sostanza utilizzata durante il Chemsex (dichiarata almeno una volta)				
Cocaina, n (%)	16 (10.9)	6 (6.5)	10 (18.5)	0.0235
Mefedrone, n (%)	10 (6.8)	5 (5.4)	5 (9.3)	0.4986 ^F
GHB/GBL, n (%)	2 (1.4)	1 (1.1)	1 (1.9)	1.0000 ^F
Crack, n (%)	4 (2.7)	1 (1.1)	3 (5.6)	0.1405 ^F
Ketamina, n (%)	2 (1.4)	1 (1.1)	1 (1.9)	1.0000 ^F
Ecstasy (MDMA), n (%)	6 (4.1)	2 (2.2)	4 (7.4)	0.1927 ^F
MDPV, n (%)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (3.7)	0.1334 ^F
Krystal meth, n (%)	1 (0.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	1.0000 ^F
Partner sessuali regolari (dichiarati almeno una volta dall'inizio dello studio), n (%)	102 (69.4)	58 (62.4)	44 (81.5)	0.0153
Regolari in PrEP, n (%)	69 (46.9)	38 (40.9)	31 (57.4)	0.0526
Regolari HIV positivi, n (%)	16 (10.9)	7 (7.5)	9 (16.7)	0.0863
Regolari HIV positivi in cART, n (%)	16 (10.9)	7 (7.5)	9 (16.7)	0.0863

Nella Tabella 5. le variabili sono indicate nella coorte totale, nella coorte in modalità on demand e nella coorte in modalità continua. La p value è riferita al confronto tra queste ultime. F: test esatto di Fisher. Se non è indicata la F: test Chi-quadrato.

Le caratteristiche comportamentali della coorte hanno dimostrato un maggiore utilizzo statisticamente significativo di sildenafil, fisting e popper nei soggetti in modalità continua: in particolare 10 soggetti hanno dichiarato di fare utilizzo di sildenafil rispetto ai 6 del gruppo on demand (p value= 0.0235); 12 di fare fisting rispetto agli 8 della modalità on demand

($p=0.0202$), 31 di fare utilizzo di popper rispetto a 35 in on demand ($p=0.0201$). 23 persone (15.7%) hanno dichiarato di fare o aver fatto utilizzo di sostanze almeno una volta. La sostanza più utilizzata è stata la cocaina che è stata maggiormente utilizzata dal gruppo in modalità prevalente continua ($p=0,0235$). 13 persone (8.8%) hanno dichiarato di avere praticato almeno una volta chemsex. Anche in questo caso il chemsex è stato praticato maggiormente dal gruppo in modalità prevalente continua ($p=0.0156$).

Per quanto riguarda i partner 102 persone (69.4%) hanno dichiarato almeno una volta di avere rapporti con partner “regolari” (intendendo per regolari quei partner con cui ci si conosce e con cui si concordano rapporti sessuali). In questo caso il gruppo con modalità prevalente continua ha dimostrato una percentuale di soggetti con partner regolari maggiore con una significatività statistica. I dati nel dettaglio sono visibili nella **tabella 5**.

4.2.6 EFFICACIA e ADERENZA

Durante tutto il periodo di follow up nessuno degli utenti PrEP è risultato positivo all’HIV. L’efficacia si è dunque dimostrata essere del 100%.

Per quanto riguarda l’aderenza 30 (20.4%) utenti hanno dichiarato almeno una volta di avere commesso errori di assunzione. Gli errori più commessi sono stati: almeno una dose dimenticata, come dichiarato da 19 (12.9%) persone (5 (3.4%) persone hanno preso una doppia dose per rimediare almeno una volta) e ritardo superiore a 2-3 ore. Come si evince dalla tabella 4 il gruppo che ha assunto prevalentemente PrEP in modalità continua è stato più prone a dimenticare almeno una dose, con una significatività statistica. Ulteriori dettagli nella **tabella 6**.

Tabella 6. Errori di Assunzione

Errori di Assunzione	Totale, n=147	On demand, n=93	Continua, n=54	p value
Utenti che hanno commesso almeno 1 errore, n (%)	30 (20.4)	15 (16.1)	15 (27.8)	0.0912
Ritardo > 2/3 h, n (%)	18 (12.2)	9 (9.7)	9 (16.7)	0.2127
Dose dimenticata, n (%)	19 (12.9)	8 (8.6)	11 (20.4)	0.0403
Doppia dose, n (%)	5 (3.4)	2 (2.2)	3 (5.6)	0.3570 ^F

Nella Tabella 6. le variabili sono indicate nella coorte totale, nella coorte in modalità on demand e nella coorte in modalità continua. La p value è riferita al confronto tra queste ultime. F: test esatto di Fisher. Se non è indicata la F: test Chi-quadrato.

4.2.7 TOLLERABILITA' ED EFFETTI COLLATERALI

Durante il periodo di follow up 22 (15.0%) utenti hanno dichiarato di aver avuto almeno un effetto collaterale. Di seguito, nella tabella 5, gli effetti più comuni riportati dagli utenti. L'effetto collaterale più frequente è il dolore addominale, riportato da 7 (4.8%) utenti. Tutti e sette i soggetti erano nel gruppo che ha assunto la PrEP prevalentemente in modalità on-demand. (p=0.0473)

Tre (2.0%) soggetti hanno riportato osteopenia o osteoporosi durante il follow-up. Tutti e tre i soggetti sono appartenenti al gruppo in modalità continua.

Tra gli altri disturbi riportati dagli utenti nel corso del follow-up si riportano: aumento di peso, ansia, disturbi del sonno, dolori articolari, urine più torbide, secchezza delle fauci, problemi di erezione, rash cutaneo. Maggiori dettagli in **tabella 7**.

Tabella 7. Principali effetti collaterali riportati

Effetti collaterali (riportati almeno una volta)	Totale, n=147	On demand, n=93	Continua, n=54	p value
Nausea, n (%)	8 (5.4)	6 (6.5)	2 (3.7)	0.7106
Diarrea, n (%)	3 (2.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	0.2980
Dolore addominale, n (%)	7 (4.8)	7 (7.5)	0 (0.0)	0.0473
Cefalea, n (%)	3 (2.0)	2 (2.2)	1 (1.9)	1.0000
Osteopenia/osteoporosi, n(%)	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.6)	0.0478

Nella Tabella 7. le variabili sono indicate nella coorte totale, nella coorte in modalità on demand e nella coorte in modalità continua. La p value è riferita al confronto tra queste ultime. Confronto con test esatto di Fisher per tutte le variabili.

Il valore di creatinina è stato misurato al baseline su 134 utenti. Il valore medio di creatinina al baseline è di 0.89 mg/dl (sd 0.16). 101 (75.5 %) di questi hanno avuto almeno un valore di follow-up. L'incremento medio con l'utilizzo di PrEP on demand è stato di 0.09 mg/dl (sd 0.14). L'incremento medio con l'utilizzo di PrEP continua è stato di 0.10 mg/dl (sd 0.23). Si è considerato significativo un incremento di creatinina pari a 0.3 mg/dl Secondo i criteri KDIGO per l'IRA ⁽¹³⁷⁾. Sulle 101 persone analizzabili, 13 (12.9%) hanno avuto un aumento superiore a 0.3. Di queste, 5 (38.5%) hanno avuto un incremento maggiore o uguale a 0.3 assumendo PrEP on demand, 7 (53.8%) assumendo PrEP continua e per 1 (7.7%) durante l'assunzione di entrambe.

4.2.8 MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI

Cinquantadue utenti (35.4%) hanno contratto la sifilide. Al baseline già 41 avevano avuto almeno una volta la sifilide prima dell'inizio della PrEP. In generale la prevalenza di MST è sempre risultata maggiore nella popolazione in modalità continua. Si è rilevata una significatività statistica per la prevalenza di sifilide ($p=0.01$) e per l'incidenza di *M. genitalium* ($p=0.01$) e *M. genitalium* su tampone urinario ($p=0.03$). Maggiori dettagli in **tabella 8**.

Tabella 8. Incidenza di MST nella coorte

Positività ai test (almeno una volta nel follow-up), n(%)	Totale, n=147	On demand, n=93	Continua, n=54	p value
Sifilide, n(%)	52 (35.4)	26 (28.0)	26 (48.2)	0.0136
<i>N. gonorrhoea</i> , n(%)	46 (31.3)	25 (26.9)	21 (38.9)	0.1301
<i>M. genitalium</i> , n(%)	42 (28.6)	20 (21.5)	22 (40.7)	0.0128
<i>C. trachomatis</i> , n(%)	27 (18.4)	16 (17.2)	11 (20.4)	0.6327
Positività divisa per distretto anatomico				
<i>N. gonorrhoea</i> su tampone faringeo, n(%)	29 (19.7)	16 (17.2)	13 (24.1)	0.3130
<i>N. gonorrhoea</i> su tampone anale, n(%)	16 (10.9)	9 (9.7)	7 (13.0)	0.5375
<i>N. gonorrhoea</i> su tampone urinario, n(%)	15 (10.2)	7 (7.5)	8 (14.8)	0.1594
<i>M. genitalium</i> su tampone anale, n(%)	23 (15.7)	12 (12.9)	11 (20.4)	0.2296
<i>M. genitalium</i> su tampone urinario, n(%)	25 (17.0)	11 (11.8)	14 (25.9)	0.0283
<i>C. trachomatis</i> su tampone anale, n(%)	19 (12.9)	12 (12.9)	7 (13.0)	0.9917
<i>C. trachomatis</i> su tampone urinario, n(%)	11 (7.5)	7 (7.5)	4 (7.4)	1.0000 ^F

Nella Tabella 8. le variabili sono indicate nella coorte totale, nella coorte in modalità on demand e nella coorte in modalità continua. La p value è riferita al confronto tra queste ultime. F: test esatto di Fisher. Se non è indicata la F: test Chi-quadrato.

4.2.9 SITUAZIONE VACCINALE E IMMUNIZZAZIONE

Alla prima visita 91 (61.9%) soggetti erano già vaccinati o avevano almeno una dose per HBV, 29 (19.7%) per HAV, 26 (17.7%) per HPV e 25 per MPX (17.0%). Al 30 giugno 2024, 115 (78.2%) soggetti avevano almeno 1 dose per HBV e 110 (74.8%) avevano completato l'iter vaccinale; 108 (73.5%) avevano almeno una dose per HAV e 83 (56.5%) avevano completato la vaccinazione; 104 (70.7%) avevano almeno 1 dose di HPV e 81 (55.1%) avevano completato la vaccinazione. Inoltre, 83 soggetti (56.5%) avevano completato l'iter vaccinale per MPX. Sei soggetti avevano avuto infezione da MPX.

Non è noto lo stato vaccinale alla prima visita per 17 persone per quanto riguarda HBV; per 18 per quanto riguarda HAV; per 14 per quanto riguarda HPV; per 32 per quanto riguarda MPX. Alla fine del follow-up lo stato vaccinale non è noto per 10 persone per HBV, per 9 per HAV, per 10 per HPV, per 13 per MPX.

Considerando inoltre che, per quanto riguarda HAV, HBV e MPX, rispettivamente 10, 12 e 6 utenti erano già naturalmente immunizzati a causa di infezioni pregresse, sul totale dei 147 utenti PrEP alla fine del follow up 122 (83.0%) erano immunizzati per HBV (per pregressa infezione o per vaccinazione completa); 93 (63.3%) per HAV; 89 (60.5%) per MPX.

4.3 DISCUSSIONE

La PrEP è risultata una strategia efficace e ben tollerata nella nostra coorte per prevenire l'acquisizione di HIV tra i soggetti a rischio. In linea con diversi studi clinici ⁽¹³⁸⁻¹⁴¹⁾ la popolazione che maggiormente fa uso della PrEP è rappresentata da MSM con elevato livello di istruzione.

La nostra popolazione comprendeva un'elevata quota di soggetti caucasici con un'età media più elevata rispetto all'età media dei soggetti in diverse coorti. ⁽⁷⁶⁾⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾

Nel corso degli anni si è verificato un generale aumento degli utenti in PrEP seguiti regolarmente dall'ambulatorio, al netto di uscite e rientri e questo dato sottolinea l'aumento dell'accessibilità e della conoscenza della PrEP nella popolazione ed è in linea con una tendenza globale che vede aumentare la volontà di utilizzare la PrEP tra MSM. ⁽¹⁴²⁾

La popolazione in modalità continua ha dimostrato in generale una maggior propensione ad utilizzare la PrEP per periodi più prolungati. Ciò è dimostrato sia dal maggior periodo mediano di follow up degli utenti in continua (509 giorni rispetto ai 341 del gruppo on demand, $p=0.0016$) sia dal minor numero di perdite al follow-up, sia dal fatto che in proporzione il gruppo in continua aveva più frequentemente assunto la PrEP in passato. La stessa popolazione ha evidenziato una maggior prevalenza, quasi sempre statisticamente significativa, di comportamenti a rischio quali chemsex, utilizzo di popper e utilizzo di sostanze, nonché una maggior incidenza statisticamente significativa di MST, che può essere considerata proxy di pratiche sessuali non protette. Vi è probabilmente una relazione tra il periodo di utilizzo della PrEP e i comportamenti a rischio dei soggetti. Ciò configura l'ambulatorio PrEP come uno strumento di efficacia fondamentale per la prevenzione globale del soggetto, ponendo in maniera ancora maggiore l'accento sull'importanza di implementare il counseling vaccinale e su pratiche sessuali e comportamentali più sicure all'interno dell'ambulatorio PrEP. ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁴⁾

Nella nostra coorte il 20% circa degli utenti ha dichiarato almeno una volta di avere commesso un errore di assunzione. Questa percentuale è più alta rispetto a quella riscontrata in altri studi, come il PROUD, dove si era riscontrata una percentuale dell'8% ⁽⁷⁶⁾. Nonostante questo, l'efficacia della PrEP sulla nostra coorte è stata del 100%. Motivi a spiegazione di ciò potrebbero essere il fatto che questi errori potrebbero essere stati commessi in periodi non a rischio, oppure il fatto che alla visita successiva, indagando su possibili errori, sia stato spiegato nuovamente e in maniera più efficace come prendere il medicinale nella maniera corretta e che dunque l'errore non si sia ripetuto. Gli errori più commessi sono stati il ritardo e la dose mancata. I soggetti in modalità continua sono risultati più proni a dimenticare la dose. Approcci interessanti per aumentare l'aderenza, già verificate in altre esperienze, potrebbero essere approcci come SMS o APP via smartphone con promemoria ⁽¹⁴⁵⁾.

Gli effetti collaterali sono stati riportati in circa il 15% dei soggetti. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati soprattutto effetti collaterali gastrointestinali lievi e reversibili, in linea con i principali studi ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Si è riscontrata una maggior tendenza a segnalare tali effetti collaterali nel gruppo che ha utilizzato prevalentemente PrEP on demand. Una possibile spiegazione potrebbe essere la dose di carico assunta durante questa modalità.

Le valutazioni relative alla creatinina sono state possibili solo sul 68.9% della coorte in quanto la restante coorte non ha avuto almeno due misurazioni della creatinina. Di questo 68.9% il 12.9% ha riscontrato un aumento di creatinina maggiore o uguale a 0.3 mg/dl.

L'aumento medio è stato modesto, in linea con diversi studi ⁽⁹⁰⁻⁹³⁾. L'aumento di creatinina dovrebbe essere valutato considerando età, assunzione di sostanze e farmaci, comorbidità quali ipertensione, diabete o pregressa insufficienza renale (presenti nella nostra coorte, anche se in pochi soggetti). Questo aumento è stato riscontrato maggiormente quando la modalità assunta dal soggetto era continua.

Inoltre, 3 soggetti, tutti e tre in modalità continua, hanno segnalato osteopenia e/o osteoporosi. Tale effetto collaterale è già noto in diverse casistiche ^{(100) (102)}. Si evidenzia dunque la necessità di ulteriori analisi per definire meglio l'entità del problema in quanto, essendo questa una coorte di soggetti giovani, l'osteopenia precoce potrebbe essere poi un problema clinicamente rilevante in età più avanzata. Potrebbe essere utile, al fine di una migliore gestione e valutazione di questo effetto collaterale, proporre attivamente screening della body mass index tramite mineralometria ossea computerizzata o densitometria ossea dopo un periodo prolungato di utilizzo della PrEP.

La prevalenza di sifilide nella nostra coorte (28.3% al baseline e 35.4% alla fine del follow-up) era elevata. I dati in letteratura sono concordi nell'affermare che la popolazione MSM ha una prevalenza maggiore di sifilide rispetto alla popolazione generale e che la prevalenza di sifilide sta aumentando a livello globale ⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾. Per quanto concerne le altre MST la prevalenza era elevata durante il follow-up. I dati di prevalenza per *N. gonorrhoea* e *C. trachomatis* sono in linea con i dati presenti in letteratura relativi alla popolazione MSM, che si attestano a livello globale tra lo 0 e il 54% per *N. gonorrhoea* e tra il 3.5 e il 33% per *C. trachomatis* ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵⁶⁾. Invece, la prevalenza di *M. genitalium* nella nostra coorte è decisamente maggiore (28.6%) rispetto a quella riportata in letteratura che arriva fino al 14% ⁽¹⁵⁷⁻¹⁶²⁾.

Nella nostra coorte si nota una prevalenza maggiore di MST nel gruppo che ha assunto in modalità continua e si riscontra una significatività statistica per sifilide e *M. genitalium*.

La maggior prevalenza di MST nel gruppo in modalità continua evidenzia, probabilmente, una maggior propensione a rapporti sessuali non protetti.

I dati delle vaccinazioni nella nostra coorte PrEP hanno evidenziato un tasso di vaccinazioni elevato già alla prima visita. Questo è probabilmente dovuto anche al fatto che diversi

soggetti erano già stati seguiti per diversi problemi legati a infezioni precedenti (diagnosi di sifilide, epatite B, condilomi ...) da diversi ambulatori competenti. Quindi probabilmente un counseling vaccinale è stato fatto a diversi soggetti prima della prima visita PrEP. Si può comunque notare un incremento importante nelle percentuali di vaccinazioni che vede un incremento da 61,9% a 78,2% di soggetti che avevano almeno una dose di HBV; da 19,7% a 73,5% di soggetti che avevano almeno una dose di HAV; da 17,7% a 70,7% di soggetti che avevano almeno una dose di HPV; da 17,0% soggetti che avevano almeno una dose di MPX alla prima visita a 56,5% che avevano completato l'iter vaccinale all'ultima. Si conferma dunque il ruolo fondamentale dell'ambulatorio PrEP nella prevenzione di ulteriori MST oltre l'HIV, come già mostrato in letteratura da diversi studi. ⁽¹³⁰⁻¹³²⁾

4.4 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

Tra i punti di forza di questo studio si trova la valutazione di un contesto di vita reale con un'ampia revisione della cartella clinica degli utenti PrEP. Inoltre, vengono eseguiti dal nostro centro test di screening regolari per HIV, creatinina e infezioni sessualmente trasmesse che possono essere valutate sia a livello genitale che extra genitale.

Tra i punti di debolezza la dimensione del campione, che non consente di generalizzare i risultati ottenuti dallo studio; la natura retrospettiva dello studio, che potrebbe portare a dati mancanti o non completi.

4.5 CONCLUSIONI

Nella nostra coorte la PrEP si è dimostrata uno strumento altamente efficace e ben tollerato per la prevenzione dell'HIV. L'ambulatorio ha avuto un impatto positivo sulla copertura vaccinale degli utenti PrEP per HBV, HAV e HPV. Tuttavia, la prevalenza di malattie sessualmente trasmissibili nella coorte era elevata. I nostri risultati sottolineano l'importanza del counseling, dell'informazione e dell'educazione alla salute sessuale, dello screening regolare di MST, al fine di prevenirne l'aumento di incidenza, e un'attenzione particolare all'aderenza.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981 Jun 5;30(21):250-2. PMID: 6265753.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV and AIDS --- United States, 1981-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(21):430-4. Disponibile su: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/1265/>
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981;30(21):1-3. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001163.htm>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current Trends Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) -- United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1983; 32(35):465-7. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000137.htm>
5. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol.* 2013 Dec;11(12):877-83. doi: 10.1038/nrmicro3132.
6. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983 May 20;220(4599):868-71. doi: 10.1126/science.6189183.
7. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1997 Sep 11;337(11):734-9. doi: 10.1056/NEJM199709113371102.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC announces new findings about prevention of mother-to-child HIV transmission. [Internet]. 1998 Oct 7. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/media/pressrel/r981007.htm>
9. HIV-CAUSAL Collaboration; Ray M, Logan R, Sterne JA, Hernández-Díaz S, Robins JM, Sabin C, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2010 Jan 2;24(1):123-37. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283324283.
10. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 11;365(6):493-505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243

11. UNAIDS. The path that ends AIDS: global AIDS update 2023 [Internet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2023. Disponibile su: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2023-unaids-global-aids-update_en.pdf
12. World Health Organization (WHO). World AIDS Day [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023. Disponibile su: <https://www.who.int/campaigns/world-aids-day>
13. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a006841. doi: 10.1101/cshperspect.a006841.
14. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019 May;14(3):153-160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.
15. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther*. 2004 Feb;9(1):3-12. PMID: 15040531.
16. Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV. *J Mol Biol*. 1999 Jan 8;285(1):1-32. doi: 10.1006/jmbi.1998.2354.
17. Hufert FT, van Lunzen J, Janossy G, Bertram S, Schmitz J, Haller O, et al. Germinal centre CD4+ T cells are an important site of HIV replication in vivo. *AIDS*. 1997 Jun;11(7):849-57. doi: 10.1097/00002030-199707000-00003.
18. Xiao T, Cai Y, Chen B. HIV-1 Entry and Membrane Fusion Inhibitors. *Viruses*. 2021 Apr 23;13(5):735. doi: 10.3390/v13050735.
19. Clapham PR, McKnight A. HIV-1 receptors and cell tropism. *Trends Cell Biol*. 1997 Dec;7(12):435-8. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791597801100>
20. Shen Q, Wu C, Freniere C, Tripler TN, Xiong Y. Nuclear Import of HIV-1. *Viruses*. 2021 Nov 8;13(11):2242. doi: 10.3390/v13112242.
21. Hu WS, Hughes SH. HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2 disponibile su: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/10/a006882.full.pdf+html>
22. Craigie R, Bushman FD. HIV DNA integration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2 Disponibile su: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006890>

23. Sundquist WI, Kräusslich HG. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Jul;2(7):a006924. doi: 10.1101/cshperspect.a006924. Erratum in: *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Aug;2(8). doi: 10.1101/cshperspect.a015420.
24. Ruelas DS, Greene WC. An integrated overview of HIV-1 latency. *Cell*. 2013;155(3):519-29. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.044>
25. Vidya Vijayan KK, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Front Immunol*. 2017 May 23;8:580. doi: 10.3389/fimmu.2017.00580.
26. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2000 Dec;14(4):809-25, v-vi. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70135-5.
27. Jonathan Weber, The pathogenesis of HIV-1 infection, *British Medical Bulletin*, Volume 58, Issue 1, September 2001, Pagine 61–72, Disponibile su <https://doi.org/10.1093/bmb/58.1.61>
28. Shaw J, Matin N. Opportunistic infections in HIV. *Medicine (Abingdon)*. 2022;50(2):120-124. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303922000548>
29. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Le infezioni sessualmente trasmesse (IST) [Internet]. Epicentro. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/ist/>
30. Cohen MS. Preventing sexual transmission of HIV. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec 15;45 Suppl 4:S287-92. doi: 10.1086/522552.
31. Swinkels HM, Justiz Vaillant AA, Nguyen AD, Gulick PG. HIV and AIDS. 2024 May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30521281.
32. Gonzalez SM, Aguilar-Jimenez W, Su RC, Rugeles MT. Mucosa: Key Interactions Determining Sexual Transmission of the HIV Infection. *Front Immunol*. 2019 Feb 6;10:144. doi: 10.3389/fimmu.2019.00144.
33. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 2014 Jun 19;28(10):1509-19. doi: 10.1097/QAD.0000000000000298.
34. Dinh MH, Anderson MR, McRaven MD, Cianci GC, McCoombe SG, Kelley ZL, et al. Visualization of HIV-1 interactions with penile and foreskin epithelia: clues for female-to-male HIV transmission. *PLoS Pathog*. 2015 Mar 6;11(3):e1004729. doi: 10.1371/journal.ppat.1004729.

35. Mills E, Cooper C, Anema A, Guyatt G. Male circumcision for the prevention of heterosexually acquired HIV infection: a meta-analysis of randomized trials involving 11,050 men. *HIV Med.* 2008 Jul;9(6):332-5. doi: 10.1111/j.1468-1293.2008.00596.x.
36. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Mar 30;342(13):921-9. doi: 10.1056/NEJM200003303421303.
37. Wira CR, Fahey JV. A new strategy to understand how HIV infects women: identification of a window of vulnerability during the menstrual cycle. *AIDS.* 2008 Oct 1;22(15):1909-17. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283060ea4.
38. Mody A, Sohn AH, Iwuji C, Tan RKJ, Venter F, Geng EH. HIV epidemiology, prevention, treatment, and implementation strategies for public health. *Lancet.* 2024 Feb 3;403(10425):471-492. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01381-8. Epub 2023 Nov 30.
39. UNAIDS, Fact sheet 2024 - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. [Internet]. 2024 [citato il 7 agosto 2024]. Disponibile su: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
40. Yuan T, Hu Y, Zhou X, Yang L, Wang H, Li L, et al. Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022 Aug 11;52:101613. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101613.
41. ISS, Notiziario dell'ISS - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022, [Internet] novembre 2023, [citato il 7 agosto 2024]. Disponibile su: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Volume+36,+n.+11,+2023.pdf/6143f81c-de75-0a6a-81fa-3e9595d72409?t=1700219095000>
42. Dorrucchi M., Regine V., Pugliese L., Suligo B. L'impatto dell'epidemia di Covid-19 sull'andamento temporale delle nuove diagnosi di HIV in Italia: database aggiornato al 2021, Notiziario dell'ISS - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022, [Internet] novembre 2023 [citato il 7 agosto 2024]. Disponibile su: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Volume+36,+n.+11,+2023.pdf/6143f81c-de75-0a6a-81fa-3e9595d72409?t=1700219095000>
43. Pugliese L., Regine V., Suligo B. Le nuove diagnosi di infezione da HIV in età avanzata- Notiziario dell'ISS - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022, [Internet] novembre 2023 [citato il 7 agosto 2024]. Disponibile su:

<https://www.iss.it/documents/20126/0/Volume+36,+n.+11,+2023.pdf/6143f81c-de75-0a6a-81fa-3e9595d72409?t=1700219095000>

44. Navarra A, Timelli L., Piselli P., Regine V., Mammone A., Caraglia A. et al. Le stime del monitoraggio della continuità delle cure tra il 2012 e il 2021, *Notiziario dell'ISS - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2022*, [Internet] novembre 2023 [citato il 7 agosto 2024]. Disponibile su: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Volume+36,+n.+11,+2023.pdf/6143f81c-de75-0a6a-81fa-3e9595d72409?t=1700219095000>
45. Huynh K, Vaqar S, Gulick PG. HIV Prevention. 2024 Jan 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29261888.
46. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med.* 2005 Nov;2(11):e298. doi: 10.1371/journal.pmed.0020298. Epub 2005 Oct 25. Erratum in: *PLoS Med.* 2006 May;3(5):e298. PMID: 16231970
47. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, et al. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2013 [aggiornato al 23 maggio 2018; citato il 30 Agosto 2024]. Disponibile su: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20711>
48. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med.* 1997 May 19;102(5B):9-15. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89441
49. Broussard IM, Kahwaji CI. Universal precautions [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citato il 2 settembre 2024]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470223/>
50. World Health Organization (WHO). Donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [citato il 2 settembre 2024]. Disponibile su: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44202/9789241547888_eng.pdf?sequence=1
51. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion.* 2010 Oct;50(10):2080-99. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02851.x.
52. Robbins Scott S, Wu Z. Risks and challenges of HIV infection transmitted via blood transfusion. *Biosaf Health.* [Internet] 2019;1(3):124-128. [citato il 2 settembre 2024] Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S259005361930045X>

53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Injection Drug Use and HIV Risk. [Internet] Atlanta: CDC; Agosto 2019. [citato il 2 settembre 2024]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/cdc-hiv-idu-fact-sheet.pdf>
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Syringe Services Programs (SSPs) [internet]. Atlanta: CDC; Febbraio 2024 [citato il 2 settembre 2024]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/syringe-services-programs/php/index.html>
55. Abbas M, Bakhtyar A, Bazzi R. Neonatal HIV. 2022 Sep 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 33351437.
56. World Health Organization (WHO). Mother-to-child transmission of HIV [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citato il 30 Agosto 2024]. Disponibile su: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/prevention/mother-to-child-transmission-of-hiv>
57. Benson, Jemma MD*; Pierre, Cassandra MD*; Joseph, Naima T. MD, et al. Updates in the Management of HIV During Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 67(3):p 644-651, September 2024. | DOI: 10.1097/GRF.0000000000000887
58. National Institutes of Health (NIH). Preventing perinatal transmission of HIV after birth [Internet]. 2023 [citato il 30 Agosto 2024]. Disponibile su: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/preventing-perinatal-transmission-hiv-after-birth>
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Getting tested for HIV [internet]. Atlanta: CDC; Gennaio 2024 [citato il 2 settembre 2024]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/hiv/testing/index.html>
60. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243
61. Bavinton BR, Jin F, Prestage G, Zablotska I, Koelsch KK, Phanuphak N, et al.; Opposites Attract Study Group. The Opposites Attract Study of viral load, HIV treatment and HIV transmission in serodiscordant homosexual male couples: design and methods. *BMC Public Health*. 2014 Sep 4;14:917. doi: 10.1186/1471-2458-14-917.
62. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al.; PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):171-81. doi: 10.1001/jama.2016.5148. Erratum in: *JAMA*. 2016 Aug 9;316(6):667. doi: 10.1001/jama.2016.10914.

63. Sundareshan V, Swinkels HM, Nguyen AD, Mangat R, Koirala J. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention. 2024 Jan 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29939566.
64. ECDC. Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe and Central Asia - Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia – 2022 progress report, [Internet] Febbraio 2023, [citato il 2 settembre 2024]. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-infection-prevention-pre-exposure-prophylaxis-dublin-declaration-feb-2023.pdf>.
65. European Medicine Agency, Truvada (emtricitabine / tenofovir disoproxil) - An overview of Truvada and why it is authorised in the EU, [Internet] 2018 [citato il 2 settembre 2024]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/truvada-epar-medicine-overview_en.pdf
66. European Medicine Agency, Apretude (cabotegravir) - An overview of Apretude and why it is authorised in the EU, [Internet] 2023 [citato il 2 settembre 2024]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/apretude-epar-medicine-overview_en.pdf
67. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Aifa approva la rimborsabilità dei farmaci per la profilassi pre-esposizione a HIV-1 (PrEP) [Internet]. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); 2023 [citato il 24 settembre 2024]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-approva-rimborsabilita-farmaci-per-la-prep>
68. European Medicines Agency (EMA). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Allegato I. J05AR03-Truvada, INN Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil. [Internet] 2016 [citato 24 settembre 2024]. Disponibile su: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135700/anx_135700_it.pdf
69. SIMIT e Ministero della Salute. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Edizione 2017, [Internet] 2017 [citato il 24 settembre 2024]. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf
70. Centers for Disease Control and Prevention, US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2021 Update: a clinical practice guideline. [Internet] 2021 [citato il 24 settembre 2024]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>.
71. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-2246 doi:10.1056/NEJMoa1506273.

72. Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4(9):e402-e410. doi:10.1016/S2352-3018(17)30089-9
73. WHO. Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organisation; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
74. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-2599. doi:10.1056/NEJMoa1011205.
75. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):820-829. doi:10.1016/S1473-3099(14)70847-3.
76. 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(10013):53-60. doi:10.1016/S0140-6736(15)00056-2.
77. Molina JM, Charreau I, Spire B, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4(9):e402-e410. doi:10.1016/S2352-3018(17)30089-9.
78. 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(151):151ra125. doi:10.1126/scitranslmed.3004006.
79. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399-410. doi:10.1056/NEJMoa1108524.
80. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423-434. doi:10.1056/NEJMoa1110711.
81. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012; Aug 2;367(5):411-22. doi: 10.1056/NEJMoa1202614.
82. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015;372(6):509-518. doi:10.1056/NEJMoa1402269.

83. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2083-2090. doi:10.1016/S0140-6736(13)61127-7.
84. Chou R, Evans C, Hoverman A, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321(22):2214-2230. doi:10.1001/jama.2019.2591.
85. Desai M, Field N, Grant R, McCormack S. Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV. *BMJ*. 2017;359:j5011. Published 2017 Dec 11. doi:10.1136/bmj.j5011.
86. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016 Jul 31;30(12):1973-83. doi: 10.1097/QAD.0000000000001145.
87. Moschese D, Lazzarin S, Colombo ML, Caruso F, Giacomelli A, Antinori S, et al. Breakthrough Acute HIV Infections among Pre-Exposure Prophylaxis Users with High Adherence: A Narrative Review. *Viruses*. 2024 Jun 12;16(6):951. doi: 10.3390/v16060951.
88. Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, Krakower DS. Drug Resistance During HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *Drugs*. 2019 Apr;79(6):609-619. doi: 10.1007/s40265-019-01108-x.
89. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016 Jul 31;30(12):1973-83. doi: 10.1097/QAD.0000000000001145.
90. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, et al. Reversibility of Glomerular Renal Function Decline in HIV-Uninfected Men and Women Discontinuing Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-Exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(4):374-380. doi:10.1097/QAI.0000000000000868.
91. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, et al. Changes in glomerular kidney function among HIV-1-uninfected men and women receiving emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(2):246-254. doi:10.1001/jamainternmed.2014.6786.
92. Liegeon G, Antoni G, Pialoux G, et al. Changes in kidney function among men having sex with men starting on demand tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(2):e25420. doi:10.1002/jia2.25420.

93. Tang EC, Vittinghoff E, Anderson PL, et al. Changes in Kidney Function Associated With Daily Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine for HIV Preexposure Prophylaxis Use in the United States Demonstration Project. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;77(2):193-198. doi:10.1097/QAI.0000000000001566.
94. Kohler JJ, Hosseini SH, Hoying-Brandt A, Green E, Johnson DM, Russ R, et al. Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules. *Lab Invest.* 2009 May;89(5):513-9. doi: 10.1038/labinvest.2009.14.
95. Schaefer R, Amparo da Costa Leite PH, Silva R, et al. Kidney function in tenofovir disoproxil fumarate-based oral pre-exposure prophylaxis users: a systematic review and meta-analysis of published literature and a multi-country meta-analysis of individual participant data. *Lancet HIV.* 2022 Apr;9(4):e242-e253. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00004-2.
96. Liegeon G, Assoumou L, Ghosn J, et al. Impact on renal function of daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis in the ANRS-PREVENIR study. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(12):3427-3435. doi:10.1093/jac/dkac336.
97. Nhean S, Tseng A, Sheehan NL, Bogoch II. Use and safety of appearance and performance enhancing supplements in gay, bisexual, and other men who have sex with men receiving daily tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine as HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS Care.* 2023;35(4):488-494. doi:10.1080/09540121.2022.2121958.
98. Drak D, Lin J, Gowers A, Gracey DM. Fanconi syndrome in a patient receiving pre-exposure prophylaxis for HIV infection: case report. *Sex Health.* 2022;19(3):224-227. doi:10.1071/SH21185.
99. Khan S, Funk CA, Corado K, Morris S, Dube MP. Tenofovir Disoproxil Fumarate-Associated Fanconi Syndrome in an Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Uninfected Man Receiving HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx149. Published 2017 Jul 22. doi:10.1093/ofid/ofx149.
100. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One.* 2011;6(8):e23688. doi: 10.1371/journal.pone.0023688.
101. Bi X, Liu F, Zhang X, Wang H, Ye Z, Yun K, et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Reverses Tenofovir-Caused Bone Mineral Density Loss in People Taking ART or PrEP: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2022 Mar 31;9:749948. doi: 10.3389/fnut.2022.749948.
102. Kasonde M, Niska RW, Rose C, Henderson FL, Segolodi TM, Turner K, et al. Bone mineral density changes among HIV-uninfected young adults in a randomised trial of pre-exposure prophylaxis with

- tenofovir-emtricitabine or placebo in Botswana. *PLoS One*. 2014 Mar 13;9(3):e90111. doi: 10.1371/journal.pone.0090111.
103. O Murchu E, Marshall L, Teljeur C, Harrington P, Hayes C, Moran P, et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open*. 2022 May 11;12(5):e048478. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048478.
104. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, et al. Effects of Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):676-686. doi:10.1093/cid/ciy182.
105. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, et al. Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. *JAMA*. 2019;321(14):1380-1390. doi:10.1001/jama.2019.2947.
106. Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. *AIDS*. 2016;30(14):2251-2252. doi:10.1097/QAD.0000000000001185.
107. Ramchandani MS, Golden MR. Confronting Rising STIs in the Era of PrEP and Treatment as Prevention. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16(3):244-256. doi:10.1007/s11904-019-00446-5.
108. Owusu-Edusei K Jr, Roby TM, Chesson HW, Gift TL. Productivity costs of nonviral sexually transmissible infections among patients who miss work to seek medical care: evidence from claims data. *Sex Health*. 2013 Nov;10(5):434-7. doi: 10.1071/SH13021.
109. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025. [Internet] Roma: Ministero della Salute; 2023. [citato il 24 settembre 2024] Disponibile da: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=95963&completo=true>
110. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
111. Roberts H, Ly KN, Yin S, Hughes E, Teshale E, Jiles R. Prevalence of HBV Infection, Vaccine-Induced Immunity, and Susceptibility Among At-Risk Populations: US Households, 2013-2018. *Hepatology*. 2021 Nov;74(5):2353-2365. doi: 10.1002/hep.31991.

112. Motta-Castro ARC, Kerr L, Kendall C, Mota RS, Guimarães MDC, Leal AF, et al. Hepatitis B Prevalence among Men Who Have Sex with Men in Brazil. *Trop Med Infect Dis.* 2023 Apr 6;8(4):218. doi: 10.3390/tropicalmed8040218.
113. Davlidova S, Haley-Johnson Z, Nyhan K, Farooq A, Vermund SH, Ali S. Prevalence of HIV, HCV and HBV in Central Asia and the Caucasus: A systematic review. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:510-525. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.068.
114. The immunological basis for immunization series: module 18: Hepatitis A. Geneva: World Health Organization; 2019 (Immunological basis for immunization series; module 18). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
115. Miguères M, Lhomme S, Izopet J. Hepatitis A: Epidemiology, High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment. *Viruses.* 2021 Sep 22;13(10):1900. doi: 10.3390/v13101900.
116. Andani A, Bunge E, Kassianos G, Eeuwijk J, Mellou K, Van Damme P, et al. Hepatitis A occurrence and outbreaks in Europe over the past two decades: A systematic review. *J Viral Hepat.* 2023 Jun;30(6):497-511. doi: 10.1111/jvh.13821.
117. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health.* 2021 Jan 20;8:552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028.
118. Rossotti R, Nava A, Baiguera C, et al. High prevalence of anal papillomavirus infection in men who have sex with men PrEP users [published online ahead of print, 2022 Jul 26]. *Sex Transm Infect.* 2022;sextrans-2022-055447. doi:10.1136/sextrans-2022-055447.
119. Le Turnier P, Charreau I, Gabassi A, et al. Hepatitis A and B vaccine uptake and immunisation among men who have sex with men seeking PrEP: a substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Sex Transm Infect.* 2023;99(2):140-142. doi:10.1136/sextrans-2022-055634.
120. Raccagni AR, Ceccarelli D, Trentacapilli B, et al. Viral Hepatitis and Human Papillomavirus Vaccination During HIV Pre-Exposure Prophylaxis: Factors Associated With Missed Vaccination. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2023;93(5):351-355. doi:10.1097/QAI.0000000000003216.
121. Wheldon CW. HPV vaccination and HIV preexposure prophylaxis (PrEP) Missed opportunities for anal cancer prevention among at risk populations. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(6):2114258. doi:10.1080/21645515.2022.2114258.

122. De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Biochem Pharmacol.* 2016 Nov 1;119:1-7. doi: 10.1016/j.bcp.2016.04.015.
123. Rivera AS, Pak KJ, Mefford MT, Hechter RC. Use of Tenofovir Alafenamide Fumarate for HIV Pre-Exposure Prophylaxis and Incidence of Hypertension and Initiation of Statins. *JAMA Netw Open.* 2023 Sep 5;6(9):e2332968. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.32968.
124. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020 Jul 25;396(10246):239-254. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31065-5.
125. European Medicine Agency, Apretude: EPAR - Product information [Internet] 2022 [citato il 24 settembre 2024]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apretude-epar-product-information_en.pdf
126. Landovitz RJ, Hanscom BS, Clement ME, Tran HV, Kallas EG, Magnus M, et al. ; HPTN 083 Study Team. Efficacy and safety of long-acting cabotegravir compared with daily oral tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine to prevent HIV infection in cisgender men and transgender women who have sex with men 1 year after study unblinding: a secondary analysis of the phase 2b and 3 HPTN 083 randomised controlled trial. *Lancet HIV.* 2023 Dec;10(12):e767-e778. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00261-8.
127. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, Ouma SG, Hunidzarira P, Kalonji D, et al.; HPTN 084 study group. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet.* 2022 May 7;399(10337):1779-1789. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00538-4.
128. Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q, Ahmed K, Batting J, Brumskine W, et al.; PURPOSE 1 Study Team. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. *N Engl J Med.* 2024 Jul 24. doi: 10.1056/NEJMoa2407001.
129. Rivera CG, Zeuli JD, Smith BL, Johnson TM, Bhatia R, Otto AO, et al. HIV Pre-Exposure Prophylaxis: New and Upcoming Drugs to Address the HIV Epidemic. *Drugs.* 2023 Dec;83(18):1677-1698. doi: 10.1007/s40265-023-01963-9.
130. Kutuywayo A, Mataboge P, Mthimkhulu N, Martin CE, Muhwava LS, Mazibuko M, et al. Key programmatic and policy considerations for introducing multipurpose prevention (MPT) methods:

reflections from healthcare providers and key stakeholders in South Africa. *Front Reprod Health*. 2024 Feb 20;6:1249750. doi: 10.3389/frph.2024.1249750.

131. Nair G, Celum C, Szydlo D, Brown ER, Akello CA, Nakalega R, et al.; REACH Protocol Team. Adherence, safety, and choice of the monthly dapivirine vaginal ring or oral emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis among African adolescent girls and young women: a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet HIV*. 2023 Dec;10(12):e779-e789. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00227-8.
132. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, et al.; MTN-020-ASPIRE Study Team. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med*. 2016 Dec 1;375(22):2121-2132. doi: 10.1056/NEJMoa1506110.
133. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker LG, Gama C, Gill K, et al.; Ring Study Team. Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women. *N Engl J Med*. 2016 Dec 1;375(22):2133-2143. doi: 10.1056/NEJMoa1602046
134. Nel A, van Niekerk N, Van Baelen B, Malherbe M, Mans W, Carter A, et al.; DREAM Study Team. Safety, adherence, and HIV-1 seroconversion among women using the dapivirine vaginal ring (DREAM): an open-label, extension study. *Lancet HIV*. 2021 Feb;8(2):e77-e86. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30300-3.
135. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Mgodini NM, Mayo AJ, Szydlo DW, Ramjee G, et al.; MTN-025/HOPE Study Team. Safety, uptake, and use of a dapivirine vaginal ring for HIV-1 prevention in African women (HOPE): an open-label, extension study. *Lancet HIV*. 2021 Feb;8(2):e87-e95. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30304-0.
136. Friedland BA, Mathur S, Haddad LB. The Promise of the Dual Prevention Pill: A Framework for Development and Introduction. *Front Reprod Health*. 2021 Jun;3:682689. doi: 10.3389/frph.2021.682689.
137. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138. Disponible su: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
138. Rotsaert A, Reyniers T, Jacobs BKM, Vanbaelen T, Burm C, Kenyon C, et al. PrEP user profiles, dynamics of PrEP use and follow-up: a cohort analysis at a Belgian HIV centre (2017-2020). *J Int AIDS Soc*. 2022 Jul;25(7):e25953. doi: 10.1002/jia2.25953.

139. Laguno M, Ugarte A, Martinez-Rebollar M, et al. Cord PrEP program experience in a hospital HIV unit. Description of baseline user profile and identification of opportunities for improvement. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Jan;41(1):24-28. doi: 10.1016/j.eimce.2022.06.009.
140. Tassi MF, Laurent E, Gras G, Lot F, Barin F, de Gage SB, et al. PrEP monitoring and HIV incidence after PrEP initiation in France: 2016-18 nationwide cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Oct 11;76(11):3002-3008. doi: 10.1093/jac/dkab263.
141. Tian T, Fu L, Lu Z, Bian J, Zhou X, Wang B, et al. Changes in HPV prevalence, incidence, and clearance following the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) among MSM in Xinjiang, China: An observational cohort study. *J Med Virol*. 2023 Sep;95(9):e29112. doi: 10.1002/jmv.29112.
142. Sun Z, Gu Q, Dai Y, Zou H, Agins B, Chen Q, et al. Increasing awareness of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) and willingness to use HIV PrEP among men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis of global data. *J Int AIDS Soc*. 2022 Mar;25(3):e25883. doi: 10.1002/jia2.25883.
143. Lin JS, Whitlock E, O'Connor E, Bauer V. Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008 Oct 7;149(7):497-508, W96-9. doi: 10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00011.
144. Gökengin D, Noori T, Alemany A, Bienkowski C, Liegon G, İnkaya AÇ, et al. Prevention strategies for sexually transmitted infections, HIV, and viral hepatitis in Europe. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Oct 26;34:100738. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100738.
145. Haberer JE, Mujugira A, Mayer KH. The future of HIV pre-exposure prophylaxis adherence: reducing barriers and increasing opportunities. *Lancet HIV*. 2023 Jun;10(6):e404-e411. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00079-6.
146. Tsuboi M, Evans J, Davies EP, Rowley J, Korenromp EL, Clayton T, et al. Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000-20. *Lancet Glob Health*. 2021 Aug;9(8):e1110-e1118. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00221-7.
147. Spiteri G, Unemo M, Mårdh O, Amato-Gauci AJ. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. *Epidemiol Infect*. 2019 Jan;147:e143. doi: 10.1017/S0950268819000281. PMID: 30869043; PMCID: PMC6518487.
148. Hung P, Osias E, Konda KA, Calvo GM, Reyes-Díaz EM, Vargas SK, et al. High Lifetime Prevalence of Syphilis in Men Who Have Sex With Men and Transgender Women Versus Low Lifetime Prevalence

- in Female Sex Workers in Lima, Peru. *Sex Transm Dis.* 2020 Aug;47(8):549-555. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001200.
149. Dudareva-Vizule S, Haar K, Sailer A, et al. Prevalence of pharyngeal and rectal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among men who have sex with men in Germany. *Sex Transm Infect.* 2014;90(1):46-51. doi:10.1136/sextrans-2012-050929.
150. Dewart CM, Bernstein KT, DeGroot NP, Romaguera R, Turner AN. Prevalence of Rectal Chlamydial and Gonococcal Infections: A Systematic Review. *Sex Transm Dis.* 2018;45(5):287-293. doi:10.1097/OLQ.0000000000000754.
151. Budkaew J, Chumworathayi B, Pientong C, Ekalaksananan T. Prevalence and factors associated with gonorrhea infection with respect to anatomic distributions among men who have sex with men. *PLoS One.* 2019;14(4):e0211682. Published 2019 Apr 3. doi:10.1371/journal.pone.0211682.
152. Tongtoyai J, Todd CS, Chonwattana W, et al. Prevalence and Correlates of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Anatomic Site Among Urban Thai Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis.* 2015;42(8):440-449. doi:10.1097/OLQ.0000000000000311.
153. van Liere GA, van Rooijen MS, Hoebe CJ, Heijman T, de Vries HJ, Dukers-Muijers NH. Prevalence of and Factors Associated with Rectal-Only *Chlamydia* and *Gonorrhoea* in Women and in Men Who Have Sex with Men. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140297. Published 2015 Oct 29. doi:10.1371/journal.pone.0140297.
154. Yang LG, Zhang XH, Zhao PZ, et al. Gonorrhea and chlamydia prevalence in different anatomical sites among men who have sex with men: a cross-sectional study in Guangzhou, China. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):675. Published 2018 Dec 18. doi:10.1186/s12879-018-3579-6.
155. Smelov V, Thomas P, Ouburg S, Morré SA. Prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* infections in Russia: systematic literature review and multicenter study. *Pathog Dis.* 2017 Sep 29;75(7). doi: 10.1093/femspd/ftx081.
156. Lallemand A, Bremer V, Jansen K, Nielsen S, Münstermann D, Lucht A, et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in women, heterosexual men and MSM visiting HIV counselling institutions in North Rhine-Westphalia, Germany - should *Chlamydia* testing be scaled up? *BMC Infect Dis.* 2016 Oct 26;16(1):610. doi: 10.1186/s12879-016-1915-2.
157. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, Goutaki M, Halbeisen FS, Lohrer GR, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2018 Jun;94(4):255-262. doi: 10.1136/sextrans-2017-053384.

158. Ando N, Mizushima D, Takano M, Mitobe M, Miyake H, Yokoyama K, et al. High prevalence of circulating dual-class resistant *Mycoplasma genitalium* in asymptomatic MSM in Tokyo, Japan. *JAC Antimicrob Resist*. 2021 Jun 30;3(2):dlab091. doi: 10.1093/jacamr/dlab091.
159. Latimer RL, Shilling HS, Vodstreil LA, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* by anatomical site in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2020;96(8):563-570. doi:10.1136/sextrans-2019-054310.
160. Shipitsyna E, Kularatne R, Golparian D, Müller EE, Vargas SK, Hadad R, et al. *Mycoplasma genitalium* prevalence, antimicrobial resistance-associated mutations, and coinfections with non-viral sexually transmitted infections in high-risk populations in Guatemala, Malta, Morocco, Peru and South Africa, 2019-2021. *Front Microbiol*. 2023 Feb 22;14:1130762. doi: 10.3389/fmicb.2023.1130762.
161. Bradley I, Varma R, Knight V, Iliakis D, McNally L, Jalocon D, et al. Prevalence of rectal *Mycoplasma genitalium* and macrolide resistance in men who have sex with men attending Sydney Sexual Health Centre. *Sex Health*. 2020 Apr;17(2):114-120. doi: 10.1071/SH18221.
162. Bjartling C, Kertes R, Kristiansen S, Johnsson A, Forslund O. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and macrolide resistance in rectal and urine samples among men who have sex with men in Sweden. *Sex Transm Infect*. 2024 Aug 1:sextrans-2023-056044. doi: 10.1136/sextrans-2023-056044.

6. RINGRAZIAMENTI

Giunta alla fine di questo percorso voglio spendere due righe per ringraziare tutte quelle persone che hanno reso possibile questo traguardo.

Ringrazio il mio relatore, il chiar.mo Professor Antonio Di Biagio per la disponibilità che ha dimostrato per tutto l'anno e in maniera particolare durante le fasi finali di realizzazione di questo elaborato. Lo ringrazio per la pazienza e la capacità con cui passo dopo passo mi ha guidata.

Ringrazio la mia correlatrice, la Dott.ssa Laura Labate. Per essere stata presente durante questo lungo anno. Per la sua disponibilità. Per i preziosissimi consigli condivisi. Per avermi coinvolta e appassionata.

Ringrazio Marco, per l'importantissimo aiuto nell'analisi statistica dei dati. E ringrazio tutto il gineceo per l'aiuto e l'accoglienza che mi ha sempre dato.

Ringrazio la mia famiglia. Per tutto il supporto pratico e morale che mi hanno dato in tutti questi anni e durante questi ultimi mesi. Ringrazio in particolare mia madre, mio padre, Andrea, Chiara e mio zio Agostino. Le ragioni per ringraziare ciascuno di voi sono troppe perché possano stare in una pagina di ringraziamenti.

Ringrazio i miei amici. In maniera particolare ringrazio Miriam e Silvia, le mie due sorelle acquisite. Non ci sono parole per descrivere quanto sono grata la nostra amicizia. Siete state la ragione principale grazie a cui sono riuscita ad arrivare in fondo a quest'impresa.

Ringrazio le slurpine: Irene, Sara, Lucia e Ruth. Grazie perché siete la mia gioia e la mia sicurezza. Regalate sempre sorrisi, risate, tempo di qualità, e mi fate sentire a casa.

Ringrazio tutti quegli amici che negli ultimi mesi, con tanto amore e pazienza, mi sono stati più vicini: Davide, Elisabetta, Alessia, Greta, Mari, Tanja, Lex, Marta e tutte le pope del focolare. Grazie davvero per tutto.

Ringrazio anche tutti gli amici che durante questi anni sono stati presenti, hanno rallegrato le mie giornate e sono stati parte di tante avventure. Non ho spazio per scrivere tutti i vostri nomi ma vi porto tutti nel cuore. Grazie a tutti.