Indice

1. Abstract....1
2. Introduzione....1

   2.1 Indicazioni....3

   2.2 Chemsex....4

   2.3 Farmaci utilizzati....5

   2.4 Schemi terapeutici....10

   2.5 Aderenza ed efficacia....11

   2.6 Effetti collaterali ed interazioni....12

   2.7 Managment e follow-up....14

   2.8 Vantaggi del counseling PrEP....17

3. Obiettivo....17
4. Metodi....18
5. Risultati....19
6. Discussione....24

   6.1 Limiti dello studio....32

7. Conclusioni....32
8. Bibliografia e Sitografia....33

Abstract

La profilassi pre-esposizione (PrEP) è un metodo di prevenzione contro l'infezione da HIV. Il nostro studio ha l'obiettivo di valutarne l'efficacia nella nostra coorte di utenti, la tollerabilità e l'incidenza di altre malattie sessualmente trasmesse (IST) in correlazione con l'uso del profilattico ed altre misure preventive, come i vaccini, proposte attraverso il counseling offerto a chi aderisce al programma PrEP presso in presidio ospedaliero San Salvatore di Pesaro (PU). La profilassi, sulla base dei risultati ottenuti, si è dimostrata un metodo altamente efficace e con una bassissima tossicità, in accordo con i dati presenti in letteratura. Nonostante l'apparente diminuzione dei rapporti protetti dal profilattico, la frequenza delle IST è diminuita e si è anche riscontrata un'alta partecipazione alle proposte vaccinali offerte agli utenti.

Introduzione

La Profilassi Pre-Esposizione (PrEP) è un nuovo intervento medico di prevenzione dell'infezione da HIV basato sull'evidenza, che prevede l'uso di farmaci antiretrovirali giornalieri o al bisogno, per ridurre il rischio di contrarre l'HIV in caso di esposizione. Dati i suoi successi in termini di efficacia e bassa tossicità, la PrEP è ad oggi considerata uno strumento integrale nel progressivo rafforzamento di un programma combinato di prevenzione dell'HIV [1].

Nel 2016, l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite ha convenuto che fosse necessaria una risposta rapida per porre fine all'AIDS entro il 2030 e ridurre le nuove infezioni da HIV a meno di 500.000 all'anno entro il 2020 in tutto il mondo. L'obiettivo posto fu 90-90-90: entro il 2020, il 90% di tutte le persone infette avrebbe dovuto essere a conoscenza del proprio stato di sieropositività, il 90% di queste avrebbe dovuto ricevere la terapia antiretrovirale (ART) e il 90% avrebbe dovuto raggiungere la soppressione virale. Sebbene indubbiamente fondamentale, si capì che l'ART da sola non poteva condurre a questa riduzione sostanziale delle infezioni. Furono così stilati i cinque pilastri della prevenzione per favorire il raggiungimento in modo combinato dell'obiettivo: l'educazione sessuale, l'emancipazione economica delle donne, programmi sui diritti

umani per le popolazioni chiave, programmi per incrementare l'uso dei preservativi e la circoncisione medica maschile volontaria ed infine l'uso della profilassi pre-esposizione (PrEP) [1].

In Europa la PrEP fu approvata come misura di prevenzione per la prima volta nel 2016 in Francia [2]. In Italia fu introdotta solo nel 2017 [3]. Nonostante ciò, nel 2020 il continente europeo raggiunse un risultato di 82-85-92, un buon traguardo, ma comunque inferiore all'obiettivo generale, con differenze significative tra le sottoregioni, in particolare tassi più bassi nelle zone orientali e centrali rispetto a quelle occidentali. Le importanti lacune in ciascun pilastro della cascata, come i bassi tassi di test riportati per diverse popolazioni chiave, le sfide nell'accesso al trattamento antiretrovirale e alle cure per l'HIV tra gruppi specifici (ad esempio le popolazioni mobili, le persone che si iniettano droghe, le persone incarcerate, le persone che vivono in regioni di conflitto), il continuo aumento di nuove diagnosi nelle zone del centro Europa e il tasso persistentemente elevato di presentazioni tardive, suggeriscono che l'Europa potrebbe trovarsi di fronte ad una grande sfida nel raggiungere il nuovo obiettivo 95-95-95 per il 2025 [2].

Secondo le linee guida CDC, nel 2018 negli Stati Uniti, il 67% delle 38.739 nuove infezioni da HIV diagnosticate sono state attribuite all'attività sessuale tra soggetti di sesso maschile (MSM) senza uso di droghe per via iniettiva, il 3% all'attività sessuale MSM con uso di droghe per via iniettiva, il 24% ai rapporti sessuali maschio-femmina senza uso di droghe per via iniettiva e il 6% all'uso di droghe per via iniettiva. Tra tutti gli adulti e gli adolescenti, le diagnosi di infezione da HIV tra le persone transgender rappresentavano circa il 2% delle diagnosi di cui il 92% riguardava donne transgender (persone a cui è stato assegnato sesso maschile alla nascita e la cui identità di genere è femminile). Tra il 24% delle persone con infezione da HIV di nuova diagnosi attribuita ad attività eterosessuale, il 62% erano donne e uomini afroamericani. Da questi dati si evince che la popolazione su cui si deve porre maggior attenzione, poiché parte integrante del carico totale delle infezioni da HIV, è costituita da uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM), infatti a livello globale, si stima che gli MSM abbiano una probabilità quasi 20 volte maggiore di contrarre l'HIV rispetto alla popolazione generale [4].

Secondo l'ECDC del 2019 (un sondaggio condotto tra 128.000 partecipanti MSM in Europa, sulla conoscenza dell'HIV, dell'epatite virale e delle infezioni sessualmente trasmissibili, sui comportamenti sessuali, le esigenze di prevenzione inclusi i dati sull'uso della PrEP) in Italia, su 11.025 partecipanti, escludendo gli uomini con diagnosi di HIV, il 43,9% non era a conoscenza della PrEP, il 12,2% l'aveva utilizzata per prevenire la trasmissione dell'HIV nell'ultimo rapporto sessuale a rischio e solo lo 0,4% la stava assumendo regolarmente [5;6]. Tra coloro che ne erano a conoscenza, solo un numero esiguo affermava di aver acquisito informazioni in merito tramite canali istituzionali, medici specializzati o medici di medicina generale. La maggior parte sapeva cosa fosse la PrEP grazie ad internet o conoscenti, amici e parenti [7;6]. Questi dati conducono alla conclusione per cui il raggiungimento della prevenzione dell'HIV attraverso l'uso della PrEP è caratterizzato da diverse sfide e la prima è la necessità di approcci informativi ed educativi che mirino specificamente alle potenziali popolazioni di utenti e agli operatori sanitari [4].

Sebbene la PrEP riduca il rischio di contrarre l'HIV, non previene altre infezioni sessualmente trasmissibili (IST). Coloro che usufruiscono della PrEP sono spesso a più alto rischio di contrarre altre IST principalmente a causa di comportamenti sessuali a rischio, tra cui partner sessuali multipli e sesso anale senza preservativo. Questo rappresenta uno dei motivi per cui la PrEP è integrata in una più ampia e completa assistenza sanitaria sessuale, offrendo l'opportunità di uno screening regolare delle IST. I dati sul numero di test e sulle diagnosi di IST tra gli utenti di PrEP nel tempo sono essenziali per valutare le prestazioni del servizio e per seguire le tendenze delle IST tra questa popolazione [1].

Indicazioni:

[4] La PrEP è indicata in tutti i casi in cui adulti e adolescenti (di peso uguale o superiore a 35kg) HIV negativi presentino fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV quali:

1. Uso di droghe iniettabili annesso a pratiche di iniezione che espongono ad un rischio sostanziale e continuo di esposizione e acquisizione dell'HIV, come in caso di condivisione di aghi e siringhe.

2. Rapporti sessuali vaginali e/o anali negli ultimi sei mesi in almeno una delle seguenti condizioni definite “a rischio”:

- Con partner HIV positivo, specialmente in caso di carica virale sconosciuta o virus rilevabile nel sangue.
- Che abbia acquisito altre malattie sessualmente trasmissibili negli ultimi sei mesi.
- Che non sia costante nell’uso del preservativo durante gli atti sessuali.
- Che pratichi chemsex.

Chemsex:

[8] Il chemsex è definito come l'uso intenzionale di sostanze stupefacenti, in varie combinazioni, nel conteso di atti sessuali, volto ad aumentarne l’intimità ed il piacere. Le sostanze più comunemente correlate al chemsex sono il gamma-idrossibutirrato (GHB), il mefedrone, la ketamina e la crystal meth. In Europa ed in Nord America, durante l'ultimo decennio, si sono riscontrati aumenti nella frequenza pratica nonchè un cambiamento nelle sostanze segnalate. Il chemsex è associato a comportamenti sessuali a rischio, come atti sessuali senza l’uso del preservativo, correlati alla possibile trasmissione ed acquisizione di infezioni sessualmente trasmissibili tra cui quella da HIV. Per questi motivi il chemsex è ad oggi considerato un possibile fattore di rischio per l’acquisizione di tali infezioni. I rischi di IST associati al chemsex possono riflettere la necessità di una migliore integrazione dei servizi di riduzione del danno per la salute sessuale, psico-fisica e l'uso di sostanze. Secondo uno studio eseguito da una delle più importanti cliniche che si occupano di salute sessuale a Montreal, in Canada, tra i 2923 utenti che hanno fatto una consulenza per la PrEP tra il 2013 e il 2020, il 24% ha segnalato di aver praticato chemsex nell'ultimo anno e il 13% l’uso di più sostanze. Le più comunemente segnalate sono risultate essere l’ecstasy (14%), il GHB (13%) e la cocaina (12%). Il 73% di coloro che si sono rivolti alla clinica ha iniziato la PrEP. Il chemsex non sembra, inoltre, costituire un ostacolo all'inizio o alla continuazione della PrEP tra la popolazione considerata.

Farmaci utilizzati:

[4] I farmaci utilizzati per realizzare la profilassi sono:

- F/TDC, una combinazione in dosi fisse di emtricitabina (F) e tenofovir disoproxil fumarato (TDC) in un'unica compressa conosciuta sotto il nome di Truvada, dall'omonima azienda farmaceutica. Ogni compressa rivestita da film contiene 200 mg di emtricitabina e 300 mg di tenofovir disoproxil fumarato.
- F/TAF, una combinazione di 200 mg di emtricitabina e 25 mg di tenofovir alafenamide (TAF) in un'unica compressa.
- Cabotegravir (CAB-LA) 600 mg somministrato tramite iniezione intramuscolare da 3 ml a lunga durata d'azione.
- Altre opzioni in fase di valutazione e approvazione.

Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Fumarato (F/TDC):

[9] La formula più comunemente adottata è F/TDC: Emtricitabina è un analogo nucleosidico della citidina. Tenofovir disoproxil fumarato viene convertito in vivo in tenofovir, un analogo nucleosidico monofosfato dell'adenosina monofosfato. Sia emtricitabina che tenofovir hanno un'attività specifica nei confronti del virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2) e del virus dell'epatite B. Emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato inibiscono competitivamente la transcrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena del DNA. La loro associazione, in vitro, determina un'attività antivirale sinergica. Essi sono fosforilati dagli enzimi cellulari per formare rispettivamente emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato. Studi in vitro hanno dimostrato che entrambi possono essere completamente fosforilati quando combinati insieme nelle cellule. Emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato inibiscono competitivamente la transcrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena del DNA. A seguito della somministrazione orale sono rapidamente assorbiti e tenofovir disoproxil viene convertito in tenofovir. Le concentrazioni massime sono state osservate nel siero entro 0,5-3,0 ore dall'assunzione a digiuno. L'assunzione con il cibo è raccomandata per migliorare l'assorbimento soprattutto di tenofovir. Essa induce un ritardo di approssimativamente 45 minuti nel raggiungere la concentrazione massima di tenofovir e un aumento dell'AUC e Cmax di tenofovir rispettivamente di circa il 35% e

15% quando somministrati con un pasto, rispetto alla somministrazione a digiuno. In seguito alla somministrazione orale di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato vengono ampiamente distribuiti nel corpo. In vitro il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato < 4% e, indipendente dalla concentrazione, nel range da 0,02 a 200 μg/mL. Nel range di concentrazione di tenofovir da 0,01 a 25 μg/mL, il legame in vitro delle proteine di tenofovir al plasma o alle sieroproteine era rispettivamente inferiore a 0,7 e 7,2%. Il metabolismo di emtricitabina è limitato. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (circa 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (circa 4% della dose). Gli studi in vitro hanno determinato che né tenofovir disoproxil né tenofovir sono substrati degli enzimi CYP450. Né emtricitabina né tenofovir inibiscono in vitro il metabolismo dei farmaci mediato da una delle principali isoforme umane CYP450 coinvolte nella biotrasformazione dei farmaci. Inoltre, emtricitabina non inibisce la uridin-5'-difosfoglucuroniltransferasi, enzima responsabile della glucuronidazione. Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il 13% della dose di emtricitabina viene recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. A seguito della somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore. Tenofovir viene eliminato principalmente per via renale sia tramite filtrazione che per mezzo di un sistema di trasporto tubulare attivo con circa il 70-80% della dose escreta inalterata nell'urina a seguito di somministrazione endovenosa. In seguito a somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di tenofovir è risultata di circa 12-18 ore.

La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir è simile negli uomini e nelle donne ed inoltre non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnicità.

La farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia nei soggetti al di sotto dei 18 anni di età non sono ancora state stabilite. Allo stesso modo non sono stati condotti studi farmacocinetici con emtricitabina e tenofovir su individui di età superiore a 65 anni.

[4] Un elevato numero di dati in donne in gravidanza (oltre 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi sono malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a emtricitabina

e tenofovir disoproxil fumarato, pertanto, se necessario, l'uso durante la gravidanza può essere considerato.

È stato dimostrato che F e TDC vengono escreti nel latte materno e anche se non vi sono informazioni sufficienti relative agli effetti su neonati e lattanti il loro uso è sconsigliato durante l'allattamento.

Non sembrano esserci effetti sulla fertilità anche se gli unici dati disponibili sono relativi alla sperimentazione animale.

[9] Emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere utilizzato nei soggetti con clearance della creatinina (CrCl) < 80 mL/min solo se i benefici potenziali si possono considerare superiori ai rischi potenziali. Dati limitati ottenuti da studi clinici supportano la singola somministrazione giornaliera di emtricitabina/tenofovir disoproxil in individui senza infezione da HIV-1 con CrCl 60–80 mL/min. L'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandato in individui senza infezione da HIV1 con CrCl < 60 mL/min, perché non è stato studiato in questa popolazione.

La farmacocinetica di emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stata studiata nei soggetti con compromissione epatica o in soggetti non infetti da HBV con vario grado di insufficienza epatica. In generale, la farmacocinetica dell'emtricitabina in soggetti infetti da HBV è risultata simile a quella dei soggetti sani e dei pazienti infetti da HIV. È stata somministrata una dose unica di 245 mg di tenofovir disoproxil a soggetti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione epatica come definito dalla classificazione di Child-Pugh-Turcotte (CPT). La farmacocinetica di tenofovir non è risultata sostanzialmente modificata nei soggetti con insufficienza epatica suggerendo che non è necessario un aggiustamento di dosaggio in questi soggetti. Per tali motivi non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti con compromissione epatica.

La farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia nei soggetti al di sotto di 18 anni di età non sono ancora state stabilite. Allo stesso modo non sono stati condotti studi farmacocinetici con emtricitabina e tenofovir su individui di età superiore a 65 anni.

[9] Le controindicazioni all'uso di questa combinazione di farmaci sono esigue e riguardano i soggetti che hanno una comprovata ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti come ad esempio lattosio monoidrato. Di conseguenza, i

pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi, o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. È controindicato l'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil per la profilassi pre-esposizione anche in individui con stato HIV1 non noto o positivo.

Le altre formule utilizzate:

[10] F/TAF differisce da F/TDC per la presenza di Tenofovir Alafenamide piuttosto che Tenofovir Disoproxil Fumarato. Sia TDC che TAF sono sali. Questi sono necessari per promuovere l'assorbimento intestinale della molecola attiva: TFV. Una volta assorbito, la distribuzione del TFV nei compartimenti è guidata dal sale a cui è coniugato il farmaco; nel caso del TDC, dopo l'assorbimento la maggior parte del TFV viene eliminata dal suo legame con il sale e il farmaco viene ampiamente distribuito in diversi tessuti, mentre nel caso del TAF, il TFV rimane per lo più associato al suo sale di alafenamide e la sua distribuzione è limitata alle cellule con elevata attività di carbossiesterasi e catepsina A, come epatociti e linfociti. Ciò genera livelli plasmatici più elevati di TFV nel caso del TDC, mentre nel caso del TAF vengono raggiunte concentrazioni intracellulari molto più elevate nelle cellule bersaglio. Il motivo principale dello sviluppo del TAF era quello di ridurre l'impatto del farmaco sulla funzione renale prossimale e questo è stato effettivamente ottenuto dalla concentrazione plasmatica molto più bassa di TFV. [4] Sebbene in alcuni studi siano state osservate differenze incrementali nei marcatori di laboratorio del metabolismo osseo e della funzione renale, non sono state osservate differenze negli eventi avversi clinicamente significativi. Tuttavia, F/TAF è indicato per i pazienti con CrCl < 60 ml/min ma ≥ 30 ml/min. Sia F/TDC che F/TAF possono essere utilizzato quando CrCl ≥ 60 ml/min. Si può preferire F/TAF per le persone con osteoporosi precedentemente documentata o malattia ossea correlata, ma lo screening di routine per la densità ossea non è raccomandato per i pazienti con PrEP.

[4] Gli agenti a lunga durata d'azione e le formulazioni a rilascio prolungato sono promettenti come nuove opzioni di PrEP. Il Cabotegravir iniettabile a lunga durata d'azione (CAB-LA) è il primo ART iniettabile approvato per la PrEP dell'HIV negli Stati Uniti e in diversi paesi africani. [11] Il CAB rientra nella classe farmacologica degli

inibitori dell'integrasi o Integrase Strand Trasfer Inhibitor (INSTI). I farmaci di tale classe inibiscono l'enzima integrasi indispensabile al virus dell'HIV per inserire il suo DNA nel genoma della cellula ospite. Questo si traduce nella diminuzione della capacità del virus di replicare ed infettare nuove cellule. Il CAB-LA ha una potente attività anti-HIV. [4] CAB-LA ha dimostrato sicurezza ed efficacia superiore rispetto a F/TDC giornaliero per prevenire l'infezione da HIV tra gli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM), donne transgender e cis-gender quando somministrato come una singola iniezione intramuscolare da 600 mg ogni 2 mesi. Sebbene permangano sfide nell'implementazione, si prevede che il CAB-LA aumenterà l'adozione, l'aderenza e la conservazione della PrEP e ridurrà lo stigma. È attualmente in fase di valutazione da parte dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le nuove opzioni farmaceutiche comprendono: Lenacapavir (LEN), un altro farmaco antiretrovirale a lunga durata d'azione, appartenente alla nuova classe di inibitori del capside dell'HIV, è stato approvato per il trattamento dell'infezione da HIV-1 multiresistente ai farmaci ed è in fase di valutazione per la PrEP. I bNAb a lunga durata d'azione sono un altro approccio promettente per prevenire l'acquisizione dell'HIV, anche questi in fase di valutazione. Le alternative innovative includono, non solo nuove formulazioni, ma anche nuovi sistemi di somministrazione come prodotti topici, impianti sottocutanei e dispositivi transdermici che potrebbero fornire una protezione continua dall'HIV per un periodo prolungato. Inoltre, si stanno sviluppando tecnologie di prevenzione multiuso per offrire una prevenzione combinata per l'HIV e altre malattie sessualmente trasmissibili, con o senza contraccezione. Molti di questi prodotti sono nelle prime fasi di sviluppo e/o stanno entrando in studi clinici iniziali. Tuttavia va preso in considerazione che sebbene alcuni di questi nuovi agenti si siano dimostrati promettenti, è necessario considerare alcuni fattori prima di poter essere utilizzati di routine: alcuni prodotti possono essere associati a ritardi nella diagnosi dell'infezione da HIV e all'insorgenza di resistenza ai farmaci per l'HIV, ad esempio il CAB altera sostanzialmente i tempi e i modelli di sieroconversione e, benchè l'infezione breakthrough sia rara, la diagnosi con test HIV basati su antigene/anticorpi può essere ritardata. Inoltre, non va dimenticato l'aspetto economico e logistico, come la necessità di tempo aggiuntivo per le iniezioni intramuscolari e un monitoraggio di laboratorio più frequente, che

possono limitare l'attuazione e l'accessibilità della profilassi nei paesi a basso e medio reddito [4].

Schemi terapeutici:

Gli schemi terapeutici principali sono due:

- Lo schema “daily” che consiste nell’assunzione giornaliera della compressa.
- Lo schema “on demand”, detto anche 2-1-1, che consiste nell’assunzione di 4 compresse in base ad un preciso ordine, quando il soggetto prevede di trovarsi in una situazione di potenziale rischio acquisizione HIV.

Lo schema “on demand” è riservato solamente agli uomini e prevede:

- Una doppia dose di F/TDC (2 compresse) tra le 2 e le 24 ore prima del rapporto sessuale a rischio
- Una dose a 24 ore dal doppio boost iniziale
- Una dose a 48 ore dal doppio boost iniziale

Se questi soggetti hanno un altro rapporto sessuale nel giorno successivo al completamento dello schema 2-1-1 possono assumere 1 compressa al giorno fino a 48 ore dopo l'ultimo evento sessuale. Se vi è un intervallo inferiore a 7 giorni tra l'ultima pillola e l'evento sessuale successivo, riprendere 1 pillola al giorno. Se l’intervallo è maggiore di 7 giorni tra l'ultima pillola e l'evento sessuale successivo, ricominciare con 2 pillole.

Lo schema “on demand” non può essere prescritto:

- per popolazioni diverse dall'MSM adulto
- per soggetti che si prevede avranno difficoltà ad aderire a un regime posologico complesso (ad esempio, adolescenti, pazienti con un disturbo da uso di sostanze attive)
- con F/TAF perché non è stato studiato il suo utilizzo per il dosaggio pericoitale
- per MSM con infezione attiva da epatite B a causa del pericolo di riacutizzazioni epatiche con esposizione episodica a F/TDC.

Sia per gli uomini che per le donne, la PrEP con F/TDC giornaliera è raccomandata per la prevenzione dell'HIV per adulti e adolescenti sessualmente attivi di peso pari o superiore a 35 kg che segnalano comportamenti sessuali che li espongono a un rischio sostanziale e continuo di esposizione e acquisizione dell'HIV o consumatori di droghe iniettabili che segnalano pratiche di iniezione che li espongono a un rischio sostanziale e continuo di esposizione e acquisizione dell'HIV. In entrambi i sessi, la PrEP con schema daily dovrebbe essere assunta almeno per 7 giorni prima del primo rapporto sessuale a rischio ed interrotta 7 giorni dopo l'ultimo rapporto sessuale a rischio. Solo per gli uomini, la PrEP orale giornaliera con F/TAF è un'opzione raccomandata per la prevenzione dell'HIV. Lo schema con F/TAF, infatti, non è stato ancora studiato nelle donne e per questo non è raccomandata. Per le donne transgender (persone a cui è stato assegnato sesso maschile alla nascita e la cui identità di genere è femminile) che hanno rapporti sessuali con uomini e che segnalano comportamenti sessuali che le pongono a un rischio sostanziale e continuo di esposizione e acquisizione dell'HIV, la PrEP orale giornaliera con F/TAF è un'opzione raccomandata per la prevenzione dell'HIV. L'efficacia e la sicurezza di altri farmaci antiretrovirali orali giornalieri per la PrEP, al posto o in aggiunta a F/TDC o F/TAF, non sono state ampiamente studiate e non sono raccomandate.

La PrEP si è rivelata sicura ed efficace nel ridurre l'acquisizione di HIV in soggetti omosessuali, bisessuali, eterosessuali, in coppie discordanti per la positività all'HIV e uomini e donne eterosessuali reclutati come individui. Inoltre, uno studio clinico che includeva persone che fanno uso di droghe per iniezione e uno che includeva uomini e donne in coppie eterosessuali discordanti per la positività al virus, hanno dimostrato efficacia e sicurezza sostanziali della PrEP orale giornaliera anche con solo TDC [4].

Aderenza ed efficacia:

I dati degli studi clinici pubblicati e degli studi osservazionali sulla PrEP orale giornaliera indicano che l'aderenza ai farmaci è fondamentale per ottenere il massimo beneficio in prevenzione e ridurre il rischio di selezionare ceppi resistenti ai farmaci in caso di infezione. L'efficacia nella riduzione del rischio di contrarre l'infezione, secondo i dati raccolti in uno studio di farmacocinetica con MSM, sulla base delle concentrazioni intracellulari della forma attiva di TDC, è stata stimata del 99% per 7 dosi a settimana,

del 96% per 4 dosi a settimana e del 76% per 2 dosi a settimana indipendentemente dalla distribuzione. Questo risultato suggerisce che, sebbene l'efficacia si mantenga alta fino a 3 compresse dimenticate a settimana, il miglior risultato in termini di prevenzione richiede un alto livello di aderenza quotidiana. Tuttavia, uno studio di laboratorio che ha confrontato i livelli di metaboliti attivi di TDC e F nei tessuti vaginali e colon-rettali ha rilevato che i livelli di farmaco associati a una protezione significativa contro l'infezione da HIV richiedeva 6-7 dosi a settimana (>85% di aderenza) per i tessuti del tratto vaginale inferiore e solo 2 dosi a settimana (28% di aderenza) per i tessuti colorettali. Ciò suggerisce fortemente che l'efficacia nel prevenire l'infezione è maggiormente correlata all'aderenza nelle donne piuttosto che negli uomini. Gli approcci che possono supportare efficacemente l'aderenza ai farmaci includono: aiutare ad anticipare e gestire gli effetti collaterali, chiedere informazioni sui successi e sui problemi di aderenza durante le visite di follow-up, aiutare a stabilire una routine che si adatti alle proprie abitudini lavorative e sociali, affrontar problematiche economico-finanziarie, di disturbo da uso di sostanze o di salute mentale che possono ostacolare l'aderenza. Per affrontare queste sfide sono in fase di sviluppo nuovi agenti PrEP, tra cui nuovi agenti orali, iniettabili a lunga durata d'azione, anticorpi monoclonali ampiamente neutralizzanti (bNAbs), prodotti topici e nuovi sistemi di somministrazione di farmaci come impianti e dispositivi transdermici. L'aderenza insufficiente è definita per gli uomini o transgender in regime on demand come meno di 1 pillola prima e 1 pillola dopo il rapporto sessuale a rischio. In questi casi è raccomandata l'esecuzione di un test per HIV ed eventualmente l'assunzione della PEP [4].

Effetti collaterali ed interazioni:

I pazienti che assumono la PrEP devono essere informati dei potenziali effetti collaterali. Meno del 10% dei soggetti a cui è stato prescritto F/TDC o F/TAF sperimentano la "sindrome da start-up" che può manifestarsi con mal di testa, nausea o disturbi addominali e solitamente si risolve entro un mese dall'inizio del trattamento. In uno studio clinico randomizzato in aperto, si è riscontrato che le reazioni più frequentemente riportate, considerate possibilmente o probabilmente correlate ad emtricitabina e/o tenofovir disoproxil fumarato sono nausea (12%), diarrea (7%) e cefalea (1%) [4;9].

Emtricitabina e tenofovir vengono eliminati principalmente dai reni tramite una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. Con l'impiego di tenofovir disoproxil fumarato sono stati riportati casi di insufficienza renale, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (inclusa sindrome di Fanconi). I tassi di riduzione della eGFR sono comunque generalmente bassi e gli utenti più a rischio di esiti renali avversi a causa di TDC che necessitano di monitoraggio sistematico della funzione renale sono gli individui più anziani e quelli con compromissione renale preesistente. Se il fosfato sierico è < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) o la clearance della creatinina scende a valori < 60 mL/min in un soggetto che stia ricevendo emtricitabina/tenofovir disoproxil come profilassi pre-esposizione, la funzionalità renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana misurando anche la glicemia e le concentrazioni del potassio sierico e del glucosio urinario. Si deve prendere in considerazione l'interruzione della profilassi in soggetti in cui la clearance della creatinina scende a valori < 60 mL/min o la concentrazione di fosfato sierico scende a valori < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). L'interruzione dell'assunzione di emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere valutata anche nel caso di riduzione progressiva della funzionalità renale senza altre cause identificate [9]. I dati sugli esiti renali con l'uso di TDC vs TAF in coloro che assumono PrEP con compromissione renale sono comunque limitati. Allo stesso modo, non ci sono dati sulle differenze tra l'uso di PrEP con schema on demand e schema daily.

Le anomalie ossee, come l'osteomalacia che può manifestarsi come dolore osseo persistente o in peggioramento e, raramente contribuire a fratture, possono essere associate a tubulopatia renale prossimale indotta da TDC [4]. In alcuni studi clinici su individui senza infezione da HIV1 si sono osservate lievi riduzioni di BMD. In uno studio su 498 uomini i cambiamenti medi dal basale alla settimana 24 in BMD variavano da − 0,4% a − 1,0% tra anca, colonna, collo femorale e trocantere nei soggetti che ricevevano ogni giorno la profilassi con emtricitabina/tenofovir disoproxil (n = 247) rispetto al placebo (n = 251).

Durante la profilassi con F/TAF si può verificare anche un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio, tuttavia, mentre per i lipidi, in alcuni casi, vi è evidenza di un effetto del trattamento, per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correlino ad esso.

L’uso di Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato deve essere evitato con l’uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici come aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina. Nel caso in cui l’uso concomitante di nefrotossici non possa essere evitato si deve controllare settimanalmente la funzione renale. La co-somministrazione con medicinali che riducono la funzionalità renale o competono per la secrezione tubulare attiva può incrementare le concentrazioni sieriche di emtricitabina, tenofovir e/o di altri medicinali co-somministrati. Dopo l’inizio della somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) multipli o a dosi elevate sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in soggetti trattati con tenofovir disoproxil fumarato che presentavano fattori di rischio di disfunzioni renale. Se Emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato viene somministrato congiuntamente a un FANS quindi si deve controllare in modo adeguato la funzione renale.

In caso di sovradosaggio di F/TDC è necessario monitorare il soggetto per rilevare eventuali segni di tossicità e, all’occorrenza, applicare una terapia di supporto. Fino al 30% della dose di emtricitabina e approssimativamente fino al 10% della dose di tenofovir possono essere eliminate per emodialisi. Non è noto se emtricitabina possa essere eliminata per dialisi peritoneale [9].

Management e follow-up:

Prima di iniziare con il regime terapeutico:

1. Vanno raccolti dati anamnestici per valutare il rischio di contrarre HIV dell’utente, la sua negatività antigenica/anticorpale al virus almeno una settimana prima dell’inizio del regime terapeutico e l’assenza di sintomatologia indicativa di infezione acuta da HIV. Una volta accertata la presenza dei fattori di rischio che rappresentano un’indicazione alla PrEP, se l’utente riferisce che uno o più partner sessuali regolari il quale stato HIV è sconosciuto dovrebbe essere offerto il test HIV per quei partners, se invece riferisce che uno o più partner sessuali regolari sono noti per avere l'HIV, il medico deve determinare se il soggetto preso in considerazione per l'uso della PrEP sa se il partner sieropositivo sta ricevendo una terapia antiretrovirale e ha avuto una carica virale non rilevabile (< 200

copie/ml) per almeno i 6 mesi precedenti. Le persone con HIV che hanno una carica virale non rilevabile non rappresentano effettivamente alcun rischio di trasmissione dell'HIV ai partner sessuali. La PrEP per un paziente non infetto da HIV può essere indicata anche se un partner sessuale con HIV è stato soppresso viralmente in modo incoerente o se il suo stato di carica virale è sconosciuto. Inoltre, la PrEP può essere indicata se il partner senza HIV che richiede la PrEP ha altri partner sessuali o desidera l'ulteriore rassicurazione di protezione che la PrEP può fornire.

2. Valutare la negatività della sierologia per il virus HBV.
3. Eseguire un semplice prelievo di sangue per valutare al basale: emocromo, creatinina, transaminasi, GGT, bilirubina, fosfato inorganico
4. Si dovrebbe anche indagare l'uso di alcol e di droghe, anche non iniettabili, soprattutto in prima o in concomitanza degli atti sessuali. L'uso di queste sostanze può influenzare il comportamento sessuale a rischio, la salute epatica, renale o l'aderenza ai farmaci, ognuno dei quali può influenzare le decisioni sull'adeguatezza della prescrizione dei farmaci PrEP.
5. Valutare lo stato vaccinale del soggetto di modo da poter eventualmente fornire assistenza, qualora volesse, per la prevenzione di patologie connesse all'attività sessuale, prevenibili tramite vaccino.
6. Accertarsi dell'assenza di patologie o condizioni che potrebbero controindicare l'uso di F/TDC

Quando viene prescritta la PrEP si devono anche fornire supporto per l'aderenza alla terapia farmacologica e alla continuazione delle visite di follow-up poiché un'elevata aderenza alla terapia farmacologica sono essenziali per l'efficacia della PrEP nella prevenzione dell'acquisizione dell'HIV.

Bisogna ricordare che la PrEP non fornisce una copertura nei confronti delle altre malattie sessualmente trasmissibili (IST). Per questo motivo nel follow-up sono compresi programmi di prevenzione, screening, diagnosi e cura per le IST. Devono essere garantiti anche ulteriori servizi di riduzione del rischio efficaci e comprovati per consentire l'uso della PrEP in combinazione con altri metodi per prevenire l'acquisizione di infezioni batteriche e virali trasmesse dal sangue attraverso l'uso di droghe iniettabili.

Il follow-up prevede [4]:

Visite di controllo almeno ogni 3 mesi per fornire quanto segue:

- Ripetere il test HIV e valutare la presenza di segni o sintomi di infezione acuta per documentare che i soggetti siano ancora HIV negativi
- Fornire la prescrizione del farmaco per la PrEP giornaliera per non più di 90 giorni (fino al successivo test HIV);
- Valutare e fornire supporto per l'aderenza ai farmaci e i comportamenti di riduzione del rischio
- Condurre test per le IST nelle persone sessualmente attive con segni o sintomi di infezione e screening per MSM asintomatici ad alto rischio di IST batteriche ricorrenti (ad esempio, quelli con sifilide, gonorrea o clamidia in occasione di visite precedenti o partner sessuali multipli)
- Rispondere a nuove domande e fornire nuove informazioni sull'uso della PrEP.

Ogni 6 mesi per:

- Rivalutare emocromo, creatinina, transaminasi, bilirubina, GGT e fosfato inorganico per identificare la comparsa di effetti collaterali
- Monitorare l'CrCl per le persone di età ≥ 50 anni o che hanno un eCrCl < 90 ml/min all'inizio della PrEP.
- Se sono presenti altri fattori di rischio per la funzionalità renale (ad es. ipertensione, diabete) potrebbe vedersi necessario includere ulteriori test (ad es. analisi delle urine per proteinuria) e aumentare la frequenza dei controlli della velocità di filtrazione glomerulare e della clearance della creatinina. Un aumento della creatinina sierica non è un motivo per sospendere il trattamento se l'CrCl rimane ≥ 60 ml/min per F/TDC o ≥ 30 per F/TAF. Se l'CrCl è in costante calo (ma ancora ≥ 60 ml/min per F/TDC o ≥ 30 ml/min per F/TAF), chiedere se il paziente sta assumendo alte dosi di FANS o sta utilizzando polveri proteiche; Può essere indicata la consultazione con un nefrologo o un'altra valutazione di possibili minacce per la salute renale.
- Condurre screening per le IST per le persone sessualmente attive (ad es. sifilide, gonorrea, per tutti i pazienti con PrEP e clamidia per MSM anche se asintomatici).

- Valutare l'interesse a continuare o interrompere la PrEP.

Ogni 12 mesi per:

- Monitorare l'CrCl per tutti i pazienti che continuano il trattamento con la PrEP.
- Monitorare i livelli di trigliceridi, colesterolo e peso per i pazienti a cui è stata prescritta F/TAF per la PrEP.
- Condurre lo screening della clamidia per donne e uomini eterosessuali anche se asintomatici

Vantaggi del couseling PrEP:

L'erogazione della PrEP offre l'opportunità di gestire altre misure sanitarie preventive sia durante le visite iniziali che quelle di follow-up, in particolare per le persone che altrimenti non sarebbero impegnate nelle cure primarie. Queste misure sanitarie includono: vaccinazioni, screening per malattie sesso-specifiche (ad esempio per il cancro della cervice nella donna e della prostata nell'uomo, indipendentemente dall'identità di genere) screening per la salute mentale, l'uso di tabacco/nicotina e il disturbo da uso di alcol [4].

Obiettivo

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia della PrEP nel prevenire l'infezione da HIV nella popolazione considerata, in relazione all'aderenza e la comparsa di effetti collaterali; l'uso del preservativo e l'insorgenza di altre malattie sessualmente trasmissibili durante il trattamento. Infine, l'approccio ad altre misure preventive, come vaccini.

Metodi

La popolazione presa in considerazione per questo studio è costituita da 36 utenti aderenti al programma di PrEP presso il presidio ospedaliero San Salvatore di Pesaro (PU).

I dati qui riportati, relativi al periodo compreso tra luglio 2022 e novembre 2024, sono stati estrapolati dalle cartelle cliniche e da un questionario a cui sono stati sottoposti gli utenti in maniera totalmente anonima.

La selezione è stata fatta in base al rispetto dei criteri di indicazione della profilassi pre-esposi zione quali:

1. Uso di droghe iniettabili annesso a pratiche di iniezione che espongono ad un rischio sostanziale e continuo di esposizione e acquisizione dell'HIV, come in caso di condivisione di aghi e siringhe.
2. Rapporti sessuali vaginali e/o anali negli ultimi sei mesi in almeno una delle seguenti condizioni definite “a rischio”:
    - Con partner HIV positivo, specialmente in caso di carica virale sconosciuta o virus rilevabile nel sangue.
    - Che abbia acquisito altre malattie sessualmente trasmissibili negli ultimi sei mesi.
    - Che non sia costante nell’uso del preservativo durante gli atti sessuali.
    - Che pratichi chemsex.

I dati raccolti sulla popolazione di interesse riguardano: età, sesso, uso di droghe, abitudini sessuali, storia sessuale e delle infezioni sessualmente trasmesse, microbiologici inerenti alle IST dopo l’inizio della profilassi pre-esposizione, storia vaccinale e dati relativi all’assunzione della PrEP.

Successivamente è stato svolto uno studio comparativo con la letteratura per valutare quanto i dati raccolti per popolazione considerata si discostino da quelli osservati in altre popolazioni.

Risultati

La popolazione presa in esame è composta da 36 individui tutti di sesso maschile cisgender, di età compresa tra i 22 e i 61 anni, con una media di 39,75 anni e una mediana di 38,5 anni.

27 sono omosessuali (75%), 3 bisessuali (8,3%), 6 hanno preferito non rivelare il loro orientamento sessuale (16,7%).

Per l'inclusione degli individui nel programma PrEP si sono analizzati i fattori di rischio (Figura 1) per l'acquisizione dell'infezione da HIV, estrapolati dalle cartelle cliniche e da un questionario anonimo somministrato agli utenti, al quale però solo 25 hanno deciso di partecipare:

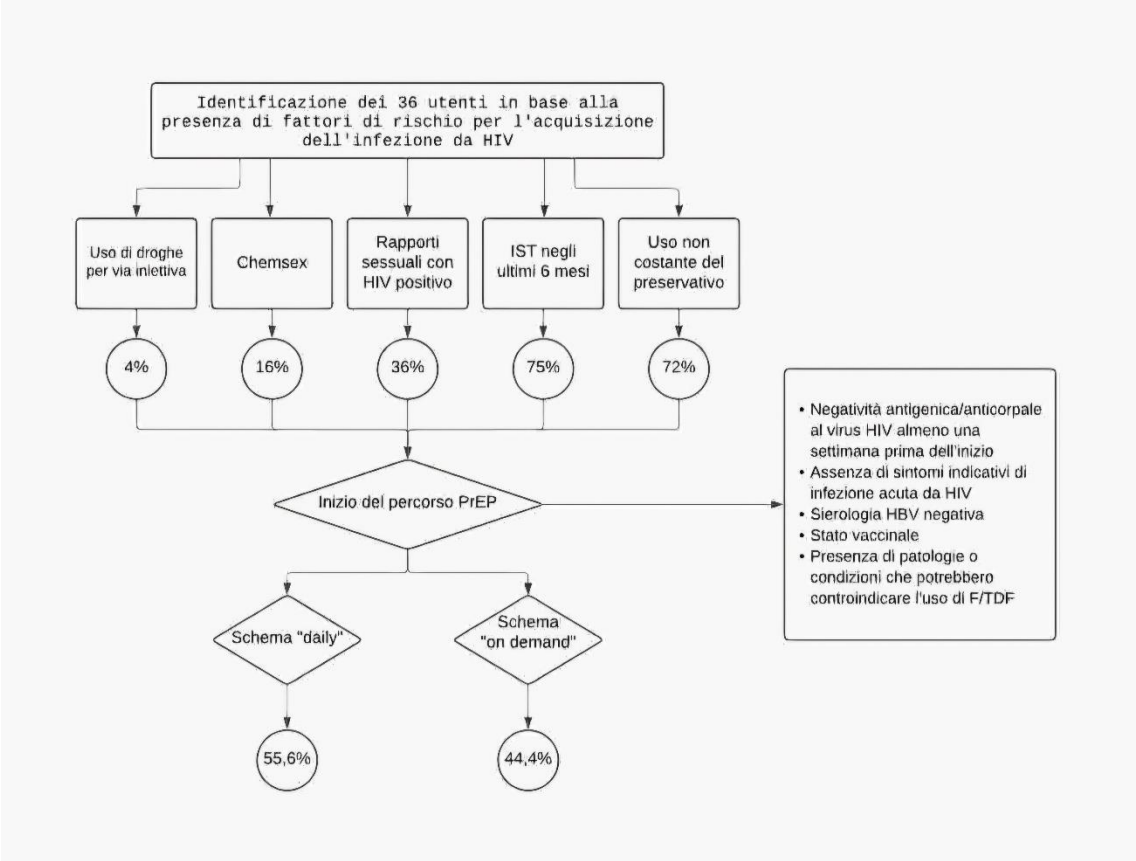
Il 4% dei partecipanti al questionario (un solo soggetto) ha affermato di fare uso di droghe per via iniettiva e il 16% di praticare chemsex (4 soggetti).

Secondo il questionario, il 36% ha avuto partners HIV positivi e il 16% ha affermato di aver dovuto ricorrere alla PEP (Profilassi Post Esposizione).

In base all'anamnesi raccolta durante il primo incontro in ambulatorio PrEP, 27 utenti (75%) affermavano di aver acquisito infezioni sessualmente trasmissibili (IST) nei 6 mesi precedenti l'inizio della profilassi, 6 affermavano il contrario e 3 non erano in grado di rispondere alla domanda.

Per quanto riguarda l'uso del preservativo, solo il 28% ne ha dichiarato l'uso costante. Il 72% ha affermato di farne uso solo in maniera saltuaria.

Figura 1:



Dopo l'inclusione nel programma terapeutico, il 55,6% degli utenti ha deciso di assumere la PrEP secondo lo schema "daily", il restante 44,4% secondo lo schema "on demand". Tutti i soggetti assumono lo stesso farmaco: emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (F/TDC).

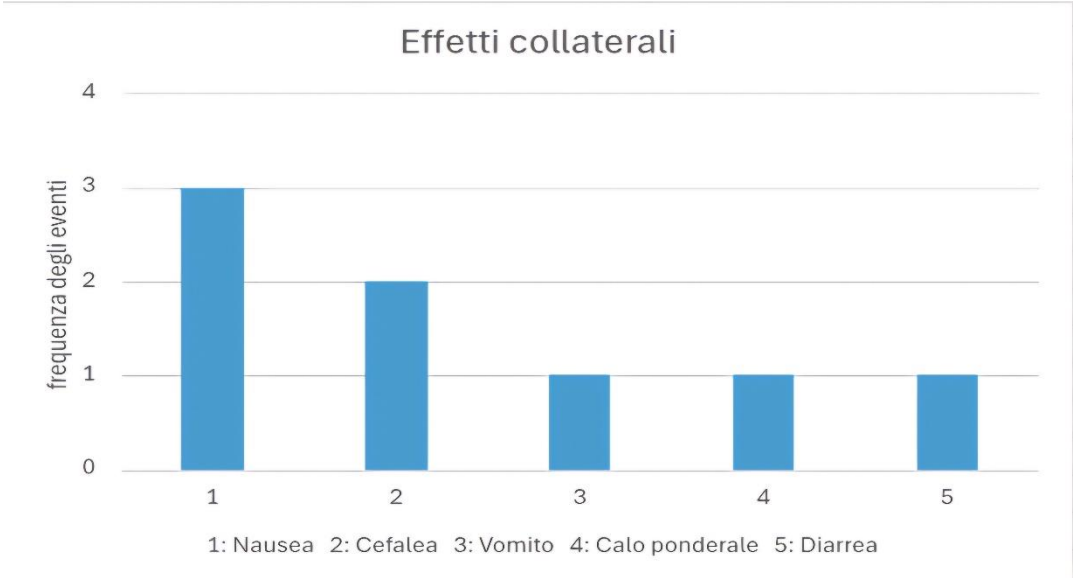
3 hanno iniziato il percorso nel 2022, 18 nel 2023, di cui 2 presso altri presidi ospedalieri, e 15 nel 2024.

Durante il periodo considerato, nessuno degli utenti ha acquisito l'infezione da HIV.

Dal questionario a cui sono stati sottoposti i soggetti si evince che l'aderenza alla terapia è ottimale nel 44% dei casi. Il restante 56% sostiene di aver assunto non correttamente o di aver dimenticato una dose solo in maniera saltuaria durante tutto il percorso considerato.

Gli effetti collaterali riscontrati sono esigui e non gravi (Figura 2). Solo il 13,8% dei soggetti (5 partecipanti) ha sperimentato eventi avversi durante l'assunzione, in particolare nei primi mesi di terapia o, per quanto riguarda lo schema "on demand", in concomitanza alla doppia dose iniziale.

Figura 2:



L'effetto collaterale più comunemente riscontrato è la nausea, riferita da 3 utenti. Segue la cefalea, in 2 casi, e per ultimi, con solo un individuo coinvolto per evento, vomito, calo ponderale e diarrea. Non si sono riscontrati altri eventi avversi oltre ai suddetti e nessuno dei partecipanti è stato costretto ad interrompere il regime terapeutico per questi motivi.

Il 25,9% degli intervistati fa uso del preservativo in maniera costante, mentre il 74,1% ha dichiarato di utilizzarlo solo a volte. Il 52% degli intervistati ha dichiarato di aver diminuito la frequenza dell'uso del profilattico dall'inizio del programma di profilassi, il 44% di non averne modificato la frequenza d'uso e solo un utente ha aumentato il numero di atti sessuali protetti.

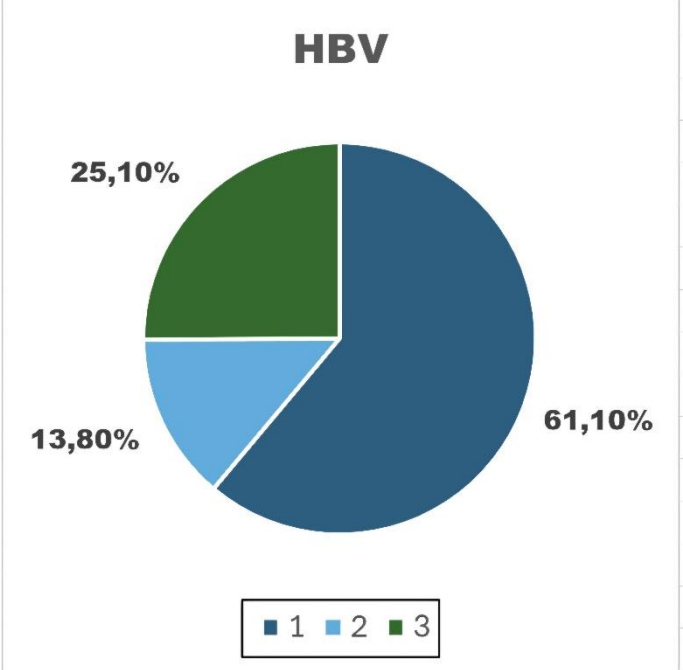
Il 61,1% dei partecipanti (22 soggetti) ha acquisito almeno una IST dopo l'inizio della profilassi pre-esposizione, in particolare:

- La più frequente infezione riscontrata è stata quella da HPV, diagnosticata mediante ricerca antigenica molecolare su tampone rettale e uretrale, con una frequenza del 50% nella popolazione considerata.
- Il 25% degli utenti ha acquisito la sifilide, diagnosticata per mezzo di test treponemici e non treponemici.
- Il 13,8% è risultato positivo all'esame colturale su tampone uretrale e sierologia per Chlamydia Trachomatis.
- Il 5,5% è stato infettato da Neisseria Gonorrhoeae. Il test diagnostico utilizzato è stato l'esame colturale su tampone uretrale.
- Nessuno dei soggetti ha acquisito le infezioni sostenute da Mycoplasma Genitalium, Trichomonas, HBV, HAV e HCV.

Per quanto riguarda la storia vaccinale dei soggetti, sono stati considerati 4 vaccini: HBV, HAV, HPV e MPX.

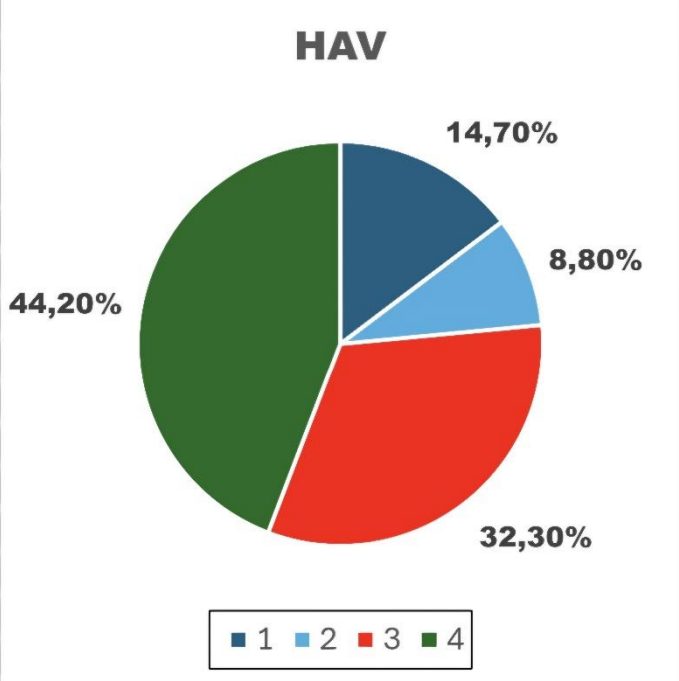
Lo stato vaccinale per HBV era noto per tutti gli utenti, mentre quello per HAV, HPV e MPX era noto solo per 34 partecipanti su 36.

Figura 3:



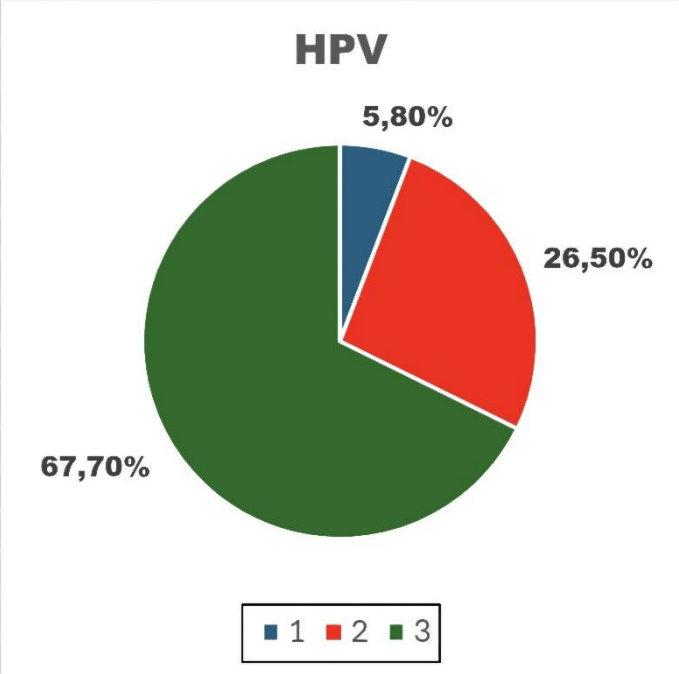
Il 61,10% (1 in Figura 3) dei soggetti in questione era già stato vaccinato per HBV prima dell'inizio della PrEP. Il 13,80% (2 in Figura 3) aveva acquisito l'infezione durante la propria vita. Il 25,10% (3 in Figura 3) si è vaccinato successivamente all'inizio del programma di profilassi su consiglio medico.

Figura 4:



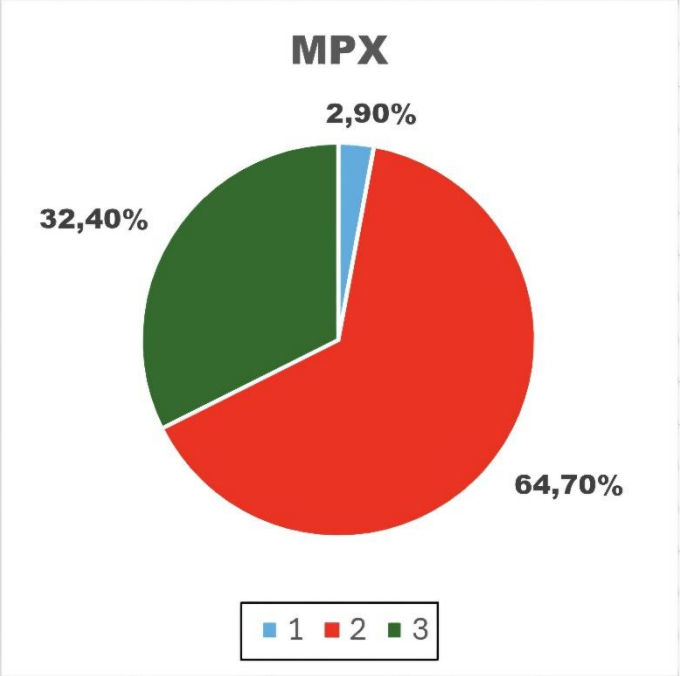
Per quanto riguarda HAV, solo il 14,70% degli utenti (1 in Figura 4) era già vaccinato al momento della valutazione preliminare per la PrEP. L' 8,80% (2 in Figura 4) aveva acquisito l'infezione durante la loro vita. La maggior parte, il 44,20% (4 in Figura 4), si è vaccinato durante il percorso di profilassi. Il 32,30% (3 in Figura 4) dei soggetti non è ancora vaccinato.

Figura 5:



Un numero molto basso di utenti era già vaccinato per HPV prima di iniziare la PrEP, solo il 5,80% (1 in Figura 5). Il 67,70% (3 in Figura 5) è stato vaccinato dopo l'inizio della profilassi e il 26,50% (2 in Figura 5) non è ancora vaccinato.

Figura 6:



Il 64,70% (2 in Figura 6), non ha ancora una copertura vaccinale per MPX e il 32,40% (3 in Figura 6) ha eseguito il vaccino dopo l'inizio della profilassi pre-esposizione. Solo un soggetto, costituente il 2,90% della popolazione considerata (1 in Figura 6) ha acquisito l'infezione durante la propria vita.

Discussione

I risultati di questo studio sperimentale sulla profilassi pre-esposizione con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, negli schemi "daily" ed "on demand", nella prevenzione dell'infezione da HIV, condotto sul bacino di utenza dell'Ospedale San Salvatore di Pesaro, confermano l'efficacia della profilassi in accordo con i dati presenti in letteratura. Durante il periodo considerato, tra luglio 2022 e novembre 2024, in nessuno dei partecipanti si è verificata la sieroconversione per il virus HIV. Numerosi sono gli studi che affermano l'efficacia della PrEP nella prevenzione dell'infezione da HIV, tra quelli fondamentali in letteratura troviamo, [12] iPrEx, che ha coinvolto 2.499 uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM) e donne transgender. I partecipanti che assumevano quotidianamente una combinazione di tenofovir disoproxil fumarato ed emtricitabina (TDF/FTC) hanno mostrato una riduzione del 44% nel rischio di contrarre l'HIV rispetto al gruppo placebo. Inoltre, tra coloro che presentavano alti livelli di aderenza al trattamento, l'efficacia protettiva stimata raggiungeva il 92%. [13] Un altro studio di grande rilevanza, il PROUD, condotto nel Regno Unito su 544 MSM, ha evidenziato che l'uso quotidiano di PrEP ha ridotto il rischio di infezione da HIV dell'86%

rispetto al gruppo di controllo. [14] Uno studio su 361 individui, condotto per validare i risultati dell'ANRS IPERGAY (un altro studio svolto su MSM ad alto rischio in Francia e Canada), ha individuato un' incidenza dell'infezione da HIV tra gli MSM di 0,19 casi per 100 anni-persona, dimostrando, per altro, che l'unico individuo a sieroconvertirsi non stava seguendo il programma PrEP al momento dell'acquisizione dell'infezione, rafforzando l'importanza dell'aderenza alla PrEP per la massima protezione contro l'acquisizione dell'HIV. Confrontando questa incidenza con quella del gruppo placebo durante la fase randomizzata dello studio (6.60 per 100 anni-persona), si è dimostrata una riduzione relativa dell'incidenza dell'infezione da HIV del 97% nella fase di estensione in aperto dello studio. [15] Un altro studio su un campione di 287 MSM Colombiani ha dimostrato che l'uso di tenofovir/emtricitabina come PrEP fornisce una riduzione dal 96% al 99% del rischio di infezione nelle persone HIV-negative che assumono le compresse giornalmente come indicato. [4] Le analisi alla base delle linee guida PrEP suggeriscono come, avere un'alta compliance alla terapia, sia fondamentale per garantire l'efficacia massima della copertura della profilassi. I partecipanti al nostro studio hanno dichiarato di aver dimenticato o non assunto correttamente le compresse complessivamente poche volte durante il periodo considerato pur non riuscendo a definire più specificatamente il numero di volte settimanali in cui lo schema di assunzione non veniva rispettato. Tuttavia, prendendo in considerazione che nessuno dei partecipanti è stato infettato dal virus HIV durante il periodo considerato e che l'uso del preservativo non è stato costante nella maggior parte dei casi, si potrebbe supporre che, l'aderenza sia stata tutto sommato buona. [4] Infatti dati estrapolati da studi farmacologici che hanno misurato la quantità di farmaci a livello del sangue e a livello cellulare hanno dimostrato che la protezione della PrEP rimane comunque alta, del 96%, anche se assunta a giorni alterni (aderenza al 50%) e del 76% se assunta solo 2 giorni alla settimana per quanto riguarda lo schema "daily".[16] In uno studio clinico randomizzato (RCT) a due bracci simulato da modelli matematici, ipotizzando che le dosi giornaliere prescritte venissero saltate periodicamente, casualmente o in grandi blocchi, è stata calcolata l'efficacia preventiva della profilassi. È stata anche studiata l'aderenza per lo schema "on demand" in cui la PrEP veniva assunta quando era previsto un atto sessuale a potenziale rischio. Sono stati esplorati tre profili di protezione temporale della PrEP: lungo (5 giorni), intermedio (3 giorni) e breve (24 ore). La variazione nell'efficacia osservata negli studi clinici è stata ampiamente attribuita alla

scarsa aderenza. In questo studio è stato dimostrato che i modelli di assunzione delle pillole, oltre alla protezione della PrEP, influenzano il profilo del rischio individuale di acquisizione dell'HIV negli utilizzatori e possono aver avuto un'influenza significativa sull'efficacia osservata negli RCT che testano i regimi giornalieri di PrEP orale. L'importanza del modello di aderenza aumenta se la PrEP fornisce protezione oltre il giorno in cui viene assunta una dose. Tale protezione residua è stata suggerita per gli MSM dal team iPrEx che ha stimato che anche due dosi di PrEP a settimana riducevano il rischio di HIV del 76%. È stato scoperto che il modello di assunzione delle pillole influenza principalmente l'efficacia della PrEP in condizioni di aderenza intermedia e bassa, quando la PrEP mantiene il potere protettivo per più di un giorno. In questo caso, il modello di assunzione periodica delle pillole fornisce la maggiore copertura della PrEP e quindi la massima efficacia della stessa. L'aderenza a blocchi ha avuto la protezione PrEP più bassa. Lo schema "on demand" sembra fornire una migliore copertura dell'atto sessuale rispetto all'assunzione casuale di pillole con dosi significativamente inferiori, ma l'efficacia dell'assunzione di pillole al bisogno dipende fortemente dalla capacità degli utilizzatori di prevedere la propria attività sessuale. L'efficacia prevista della PrEP era del 60% con periodicità, del 50% con casualità e del 34% con aderenza al blocco quando la PrEP aveva un profilo di protezione lungo e le pillole venivano assunte solo il 50% dei giorni. L'assunzione di pillole in base al rischio ha determinato l'assunzione del 29% e del 37% di pillole giornaliere e un'efficacia del 43% e del 51% per una protezione lunga. [17] In un altro studio l'efficacia e l'aderenza (per proporzione con farmaco plasmatico rilevabile) hanno mostrato essere correlate in questo modo: man mano che la proporzione di aderenti aumenta da 0,5 a 0,6, l'efficacia diminuisce di 0,13. Pertanto, in media, una diminuzione del 10% nell'aderenza diminuisce l'efficacia del 13%. L'aderenza, oltre ad essere condizionata da fattori personali legati alla disattenzione e alla previsione dell'avere atti sessuali a rischio, può essere influenzata dalla presenza di effetti collaterali: primariamente di effetti collaterali gravi che controindicano la prosecuzione dello schema terapeutico e secondariamente la comparsa di effetti avversi, anche meno gravi, ma che comunque scoraggiano i soggetti a continuare la profilassi o comunque ad essere costanti nell'assunzione. Nel nostro studio la comparsa di questi effetti è stata esigua e non si sono riscontrati effetti collaterali gravi. Solo 5 partecipanti su 36 (13,8%) hanno affermato di aver sperimentato sintomi e segni tra cui nausea, cefalea, vomito, calo ponderale e diarrea.

Questi, nella maggioranza dei casi, si sono presentati solo durante i primi mesi di assunzione, per quanto riguarda lo schema “daily”, e durante l’assunzione della doppia dose iniziale per quanto concerne lo schema “on demand”. Nessuno degli utenti è stato costretto ad interrompere il regime di profilassi a causa di questi. Anche secondo molteplici studi con un bacino di utenza più ampio, la sicurezza della PrEP con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato è risultata ottima. [14] In uno studio effettuato su 361 individui aderenti allo schema on-demand in Francia e in Canada, la sicurezza è risultata alta. Eventi avversi correlati al farmaco sono stati riportati in 72 partecipanti (20%), per lo più eventi avversi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e altri disturbi gastrointestinali), che sono stati riportati in 49 partecipanti (14%). Questi sono stati autolimitanti e non hanno portato all'interruzione del trattamento. La tossicità renale, un noto problema di sicurezza con tenofovir disoproxil fumarato, ha portato all'interruzione del trattamento in 3 partecipanti. Un altro utente è stato costretto ad interrompere il trattamento per un rialzo delle transaminasi. Sebbene non siano stati segnalati casi di sindrome di Fanconi, questi dati ottenuti in individui giovani con una normale clearance della creatinina al basale, suggeriscono la necessità di un monitoraggio renale nelle persone che ricevono la PrEP contenente questa formulazione di tenofovir, anche con un regime “on-demand”. Uno dei fattori di rischio che impongono l’inizio della profilassi pre-esposizione è l’uso non costante del preservativo. Il 72% degli utenti aderenti al programma di profilassi del nostro studio presentava questo fattore di rischio al colloquio preliminare, configurandosi come il secondo Fdr più comune. Abbiamo voluto studiare come l’inizio della profilassi potesse modificarne l’uso. È emerso che solo il 25,9% degli intervistati fa uso del preservativo in maniera costante, mentre la maggioranza, il 74,1%, ha dichiarato di utilizzarlo solo a volte. Inoltre, il 52% degli intervistati sostiene di aver diminuito la frequenza dell’uso del profilattico dall’inizio del programma di profilassi, il 44% di non averne modificato la frequenza d’uso e solo un utente ha aumentato il numero di atti sessuali protetti. [18] In uno studio condotto in Cina su 622 individui di sesso maschile omosessuali, i risultati sul potenziale impatto dell'assunzione di PrEP sui comportamenti a rischio indicano la necessità di monitorare i rischi comportamentali tra gli utilizzatori di PrEP. Il 25,6% dei partecipanti allo studio che ha segnalato la volontà di intraprendere il percorso PrEP ha dichiarato una potenziale diminuzione nell'uso del preservativo nel caso di un ipotetico

inizio e il 39,3% ha segnalato che probabilmente avrebbe avuto più partner sessuali dopo l'inizio della PrEP. [19] Uno studio svolto in Belgio della durata di due anni, ha sottoposto 326 soggetti a tre round di questionari, ogni 6 mesi, per valutare il cambiamento nel comportamento sessuale dopo l'inizio della PrEP. Sono stati segnalati raramente atti sessuali non protetti né da preservativi né da PrEP con partner sessuali occasionali o anonimi, condizione che invece si è riscontrata più di frequente nel caso di partner sessuali stabili. Tuttavia, nel complesso, l'uso del preservativo era relativamente basso e quasi un terzo dei partecipanti ha riferito di aver ricevuto una diagnosi di IST 6 mesi prima del questionario di base. Questo studio ribadisce anche l'associazione tra comportamento sessuale e modo in cui viene utilizzata la PrEP: gli utenti "daily" segnalano più partner sessuali occasionali, anonimi e una maggiore frequenza di sesso anale con questi partner rispetto agli utenti "on demand". Questo studio fornisce ulteriori prove del fatto che la maggior parte degli utilizzatori di PrEP riferisce di non aver mai od occasionalmente utilizzato il preservativo quando assume la PrEP durante il sesso anale con partner occasionali o anonimi e quindi è a rischio di contrarre malattie sessualmente trasmissibili diverse dall'HIV. Una minoranza di partecipanti ha riferito di aver sempre utilizzato il preservativo e la PrEP contemporaneamente con partner occasionali o anonimi. Come mostrato in una revisione sistematica, gli utilizzatori di PrEP percepiscono la PrEP come un facilitatore della vicinanza fisica e del piacere sessuale e quindi scelgono di non utilizzare il preservativo. [20] La decisione di utilizzare il profilattico, quindi sembra essere guidata da un compromesso tra protezione aggiuntiva contro HIV, IST ed aumento del piacere sessuale. Sebbene l'uso della PrEP da sola sembri spesso essere l'opzione di prevenzione dell'HIV preferita tra gli utilizzatori di PrEP, il preservativo rimane uno degli strumenti di prevenzione delle IST più efficaci ed ampiamente disponibili. Con l'aumento dell'incidenza delle IST tra gli MSM, il controllo e la prevenzione delle suddette sono una priorità per la salute pubblica. Pertanto, la promozione dell'uso del preservativo tra gli MSM che assumono la PrEP rimane importante per ridurre il tasso di IST. Questi risultati sulla PrEP e sull'uso del preservativo potrebbero aiutare a mirare l'assistenza PrEP personalizzata, ad esempio, agli utilizzatori di PrEP che non usano mai il preservativo, ma usano sempre la PrEP con partner sessuali anonimi. Per questi individui, la promozione dell'uso del preservativo e l'offerta di servizi di test per le IST possono essere un valore aggiunto per la loro assistenza PrEP. Da uno studio longitudinale condotto sul

web in Belgio, principalmente su MSM, è emerso che solo un basso numero di partecipanti non ha mai utilizzato preservativi e PrEP per rapporti anali con partner occasionali e anonimi. Uno studio misto sull'uso del preservativo tra gli utilizzatori di PrEP nei Paesi Bassi ha mostrato in modo simile che l'1,4% dei rapporti sessuali con partner occasionali noti e l'1,2% dei rapporti sessuali con partner occasionali sconosciuti erano senza l'uso di preservativi o PrEP [21]. Al contrario, uno studio di coorte francese ha rilevato che circa il 13% degli utilizzatori di PrEP "on demand" non ha utilizzato PrEP o preservativi durante il rapporto sessuale più recente nei tre mesi precedenti, mentre questa percentuale era del 3% tra i partecipanti che utilizzavano PrEP quotidianamente. Circa uno su tre partecipanti a questo studio ha riferito di non aver mai usato preservativi o PrEP durante il sesso anale con un partner fisso [22]. Questi risultati sono in linea con uno studio olandese sull'uso del preservativo tra gli utilizzatori di PrEP, che ha mostrato che il 25% degli atti sessuali con partner fissi erano senza preservativi o PrEP [21]. La fase di estensione in aperto dello studio ANRS IPERGAY ha riscontrato modelli simili, con l'85% degli atti sessuali con i partner sessuali principali senza preservativi o PrEP. I risultati di questo studio confermano che gli utilizzatori di PrEP tengono conto del tipo di partner durante il processo decisionale sulla prevenzione dell'HIV [14]. L'applicazione di tale strategia di gestione del rischio di HIV non è priva di rischi. Studi di modellizzazione hanno stimato che tra il 32% e il 68% delle infezioni da HIV tra gli MSM derivano da rapporti sessuali all'interno delle relazioni principali, in particolare a causa del sesso non esclusivo e dell'elevata prevalenza dell'HIV tra gli MSM. Pertanto, è essenziale considerare il contesto della relazione per adattare le raccomandazioni di prevenzione poiché lo stato sierologico dell'HIV e lo stato PrEP della coppia e il loro accordo sessuale influenzano il rischio di acquisizione dell'HIV. Gli interventi di prevenzione dell'HIV basati sulla coppia, come i test e la consulenza per l'HIV di coppia e l'istituzione e l'adesione ad accordi sessuali, hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre il rischio di HIV e dovrebbero essere integrati nei programmi PrEP [23]. Le linee guida globali impongono che i programmi PrEP si concentrino sulle persone a rischio sostanziale di acquisire l'infezione da HIV, la quale, tuttavia, coincide con la popolazione a rischio di altre malattie sessualmente trasmissibili. Con il crescente interesse per la PrEP, un numero maggiore di membri delle popolazioni chiave è motivato ad impegnarsi con i sistemi sanitari come mai prima d'ora. Questo cambiamento offre un'opportunità unica

per integrare i servizi della PrEP con servizi più completi per la salute sessuale e riproduttiva in un momento di massima ricettività, in particolare nei paesi a basso reddito dove tali servizi sono attualmente limitati. Questo piano è coerente con gli obiettivi di sviluppo sostenibile dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per porre fine all'epidemia di HIV e ad altre malattie trasmissibili, migliorare la salute sessuale e riproduttiva e raggiungere una copertura sanitaria universale. Negli ultimi anni, l'accesso alla PrEP è passato dall'essere fornito nel contesto di progetti dimostrativi ad un'implementazione più ampia attraverso i sistemi sanitari nazionali [24]. I risultati da noi ottenuti sull'incidenza delle malattie sessualmente trasmissibili, sia batteriche che non, mostrano che il 61,1% dei partecipanti (22 soggetti) ha acquisito almeno una IST dopo l'inizio della profilassi pre-esposizione, una percentuale inferiore rispetto ai dati raccolti durante il colloquio preliminare, in cui il 75% degli utenti affermava di aver acquisito una IST nei 6 mesi precedenti l'inizio della profilassi. In particolare, il 50% nella popolazione considerata ha acquisito l'infezione da HPV, il 25% da Treponema Pallidum, il 13,8% da Chlamydia Trachomatis ed il 5,5% è stato infettato da Neisseria Gonorrhoeae. Nessuno dei soggetti ha acquisito le infezioni sostenute da Mycoplasma Genitalium, Trichomonas, HBV, HAV e HCV. Sembra quindi essere diminuita del 13,9% l'incidenza delle IST dopo l'inizio della PrEP. [14] In uno studio di estensione in aperto di ANRS IPERGAY si è visto che la percentuale di partecipanti che ha acquisito almeno una IST batterica durante lo studio è stata del 43%. Complessivamente, il 16% ha contratto la Sifilide, il 23% l'infezione da Chlamydia, il 21% ha acquisito la Gonorrea. Nessun partecipante ha acquisito il virus dell'epatite B e solo l'1% ha acquisito l'epatite C durante il follow-up. La maggior parte delle infezioni erano malattie sessualmente trasmissibili, batteriche (clamidia, gonorrea o sifilide) o virali (epatite C). Sebbene queste malattie sessualmente trasmissibili possano essere curate facilmente, la loro crescente incidenza tra gli MSM è stata motivo di preoccupazione, anche prima dell'attuazione della PrEP. Non è chiaro se l'uso della PrEP possa portare ad un aumento delle malattie sessualmente trasmissibili. I dati di questo studio e dello studio PROUD non hanno riscontrato un aumento significativo dell'incidenza di malattie sessualmente trasmissibili con l'uso della PrEP in aperto, tuttavia i risultati di una metanalisi pubblicata nel 2016 hanno suggerito che gli MSM che utilizzano la PrEP potrebbero avere tassi di malattie sessualmente trasmissibili da 10 a 25 volte superiori rispetto a coloro che non usufruiscono della profilassi. Gli individui

arruolati negli studi sulla PrEP hanno già un rischio elevato di malattie sessualmente trasmissibili con un'incidenza annuale del 50% o superiore. Tuttavia, la maggior parte di queste infezioni sono asintomatiche e il monitoraggio della PrEP è un'opportunità per test più frequenti ed un miglior trattamento delle IST. Il potenziale aumento delle malattie sessualmente trasmissibili nelle persone che fanno uso di PrEP potrebbe essere correlato alla diminuzione dell'uso del preservativo e all'aumento del numero di partner sessuali. Nello studio PROUD e nell'estensione in aperto dello studio ANRS IPERGAY il numero medio di partner e il numero medio di rapporti sessuali sono rimasti invariati nel periodo di studio, ma l'uso del preservativo è diminuito in modo significativo [14]. [25] Promuovere la vaccinazione contro HAV, HBV e HPV tra gli utilizzatori di PrEP continua ad essere importante. I risultati di un'analisi del "Ontario PrEP Cohort Study", condotta in Canada su 633 individui, suggeriscono che la PrEP rappresenta una preziosa opportunità per la vaccinazione contro queste infezioni comuni. Per HAV e HBV, una maggiore durata dell'uso di PrEP è stata associata a maggiori probabilità di immunità di base. Clinicamente, l'HBV è curabile, ma non guaribile ed attualmente non esiste alcun trattamento antivirale né per l'HAV né per l'HPV. A livello di popolazione, gli MSM (il gruppo più comune che si approccia alla PrEP) sono tra i più colpiti da queste infezioni. Ad esempio, durante un'epidemia di HAV acuta a Toronto da gennaio 2017 a novembre 2018, nell'80% dei casi confermati, gli individui erano maschi ed il 64% ha riferito di aver avuto rapporti sessuali con uomini. Allo stesso modo gli MSM sono stati storicamente colpiti in modo sproporzionato dall'HBV rispetto ad altri canadesi; il 9,9% delle infezioni acute da HBV in Canada tra il 2005 e il 2010 riguardava questa popolazione. Questo studio ha rilevato che, tra gli utenti PrEP, il 69% era immune all'HAV, l'81% all'HBV e solo il 17% aveva completato il ciclo vaccinale per l'HPV. Tra coloro che non erano immuni al basale, la probabilità cumulativa di acquisire l'immunità durante il follow-up era del 70% per l'HAV, del 60% per l'HBV. Sebbene studi precedenti indichino che la conoscenza del vaccino contro l'HPV è elevata tra gli MSM canadesi idonei alla vaccinazione finanziata con fondi pubblici, i tassi di inizio del vaccino e di completamento della serie sono limitati rispettivamente al 26%-35% e al 43%-66%. Per quanto riguarda i nostri risultati in merito: per HPV il 67,7% dei soggetti si è vaccinato su consiglio medico durante il programma di profilassi. Il 74,9% era già immune per HBV (sia vaccinato che precedentemente infettato) ed il restante 25,1% si è vaccinato dopo

l'inizio della PrEP. Il 23,5% dei soggetti era già immune per HAV e il 44,2% si è vaccinato durante il percorso PrEP. Per quanto riguarda MPX, il 32,4% degli aderenti al programma di profilassi si è vaccinato durante il follow-up.

Limiti

I limiti del nostro studio riguardano primariamente le dimensioni del campione (36 utenti), la bassa partecipazione al questionario in forma anonima (25 soggetti su 36) volto principalmente ad indagare abitudini sessuali ed uso di droghe in maniera più approfondita e veritiera rispetto al colloquio in presenza. I dati raccolti a riguardo, inoltre, sono andati in contrasto con quelli raccolti direttamente dal personale sanitario durante le visite eseguite prima dell'inizio della profilassi. Questo probabilmente a dimostrazione del fatto che vi è ancora timore nell'ammettere l'assunzione di comportamenti a rischio e che coinvolgano l'utilizzo di sostanze illecite. Infatti, durante i colloqui preliminari, nessuno dei soggetti aveva dichiarato di praticare chemsex, e solo uno di essi aveva affermato di fare uso di droghe senza specificare la via di assunzione. Contrariamente a ciò, al questionario anonimo, 4 soggetti hanno dichiarato di praticare chemsex e uno di fare uso di droghe per via iniettiva. Ipotizzando che gli utenti si sentissero più a loro agio ad ammettere comportamenti a rischio nel questionario anonimo, abbiamo tenuto conto dei dati raccolti da quest'ultimo.

Conclusioni

Nella popolazione considerata nel nostro studio la PrEP si è dimostrata uno strumento altamente efficace e molto ben tollerato per la prevenzione dell'infezione da HIV. Infatti, nessuno degli utenti si è sieroconvertito durante il follow-up o è stato costretto ad interrompere la profilassi a causa degli effetti collaterali. Emerge, tuttavia, come non vi sia ancora abbastanza attenzione sull'uso del profilattico come misura preventiva per ridurre il rischio di trasmissione delle IST, la cui incidenza, nonostante sia diminuita

rispetto al periodo precedente l'inizio del percorso PrEP, rimane comunque elevata. La diminuzione della frequenza degli atti protetti potrebbe attribuirsi, non solo, alla scarsa informazione sulla salute sessuale e l'importanza dell'uso di barriere meccaniche, ma anche che l'assunzione della profilassi, che sia in schema "daily" che "on demand", porta gli utenti a sentirsi più sicuri nel fare sesso non protetto, non considerando il potenziale rischio di acquisire altre infezioni sessualmente trasmissibili. Questi risultati sottolineano l'importanza dell'informazione e dell'educazione alla salute sessuale e dello screening regolare delle IST al fine di prevenirne l'aumento di incidenza. Tuttavia, il counseling si è rivelato efficace nel comunicare sia il peso che l'aderenza agli schemi terapeutici ha nell'ottenere la massima efficacia del trattamento, infatti la compliance è risultata complessivamente buona, sia l'importanza dell'adottare altre misure di prevenzione nei confronti di altri agenti patogeni come i vaccini, riuscendo così a vaccinare molti utenti che probabilmente in altre circostanze avrebbero avuto più difficoltà ad accedere a tali servizi.

Bibliografia e Sitografia

[1] Grant, R. M., Lama, J. R., Anderson, P. L., McMahan, V., Liu, A. Y., Vargas, L., Goicochea, P., & iPrEx Study. (2010). Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. New England Journal of Medicine, 363(27), 2587-2599. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011205

[2] Lazzarini, Z. M., & Diaz, D. (2023). Prevention strategies for sexually transmitted infections, HIV, and viral hepatitis in Europe. Lancet Regional Health Europe, 34, 100738. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100738

[3] Gualano, M. R., Voglino, G., Rousset, S., & Motti, A. (2022). The Italian PrEPventHIV challenge: A scoping systematic review on HIV pre-exposure prophylaxis monitoring in Italy. Acta Biomedica, 93(3), e2022164. https://doi.org/10.23750/abm.v93i3.12766

[4] U.S. Public Health Service. (2021). Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2021 update: Clinical practice guideline. Retrieved from https://www.cdc.gov/hiv/guidelines/prevent.html

[5] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2019). EMIS-2017 – The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Retrieved from https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/emis-2017-european-men-who-have-sex-men-internet-survey

[6] Gualano, M. R., Voglino, G., Rousset, S., et al. (2021). Conoscenze, atteggiamenti e pratiche riguardanti la profilassi pre-esposizione (PrEP) in un campione di uomini italiani che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM). International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(9), 4772. https://doi.org/10.3390/ijerph18094772

[7] Martelloni, M., & Torre, M. (2021). Chemsex practices and pre-exposure prophylaxis (PrEP) trajectories among individuals consulting for PrEP at a large sexual health clinic in Montréal, Canada (2013-2020). Drug and Alcohol Dependence, 226, 108875. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108875

[8] European Medicines Agency. (n.d.). Emtricitabine/tenofovir disoproxil (Krka) – EPAR product information. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/emtricitabine-tenofovir-disoproxil-krka-dd-epar-product-information_it.pdf

[9] Di Ciaccio, M., Sagaon-Teyssier, L., Mimi, M., Suzan-Monti, M., Protiere, C., Castro, D. R., et al. (2020). What are the situational and behavioral factors associated with condomless anal sex without pre-exposure prophylaxis in MSM? AIDS, 34(9), 1367–1375. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002542

[10] Curley, C. M., Rosen, A. O., Mistler, C. B., & Eaton, L. A. (2022). Piacere e PrEP: Una revisione sistematica degli studi che esaminano il piacere, la soddisfazione sessuale e la PrEP. Journal of Sex Research, 59(7), 848–861. https://doi.org/10.1080/00224499.2021.2012638

[11] Molina, J. M., Ghosn, J., Assoumou, L., Delaugerre, C., Algarte-Genin, M., Pialoux, G., et al. (2022). Profilassi pre-esposizione all'HIV giornaliera e su richiesta con

emtricitabina e tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): Uno studio di coorte osservazionale prospettico. Lancet HIV, 9(8), e554–e562. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00133-3

[12] Di Ciaccio, M., Sagaon-Teyssier, L., Mimi, M., Suzan-Monti, M., Protiere, C., Castro, D. R., et al. (2020). What are the situational and behavioral factors associated with condomless anal sex without pre-exposure prophylaxis in MSM? AIDS, 34(9), 1367–1375. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002542

[13] Paltiel, A. D., Zheng, H., & Schackman, B. R. (2016). Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomized trial. Lancet, 387(10013), 53–60. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00056-2

[14] Molina, J. M., Clotet, B., & Shing, S. (2017). 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. The Lancet HIV, 4(11), e554–e562.

[15] Martinez, J. M., Palacios, R., & Ramos, E. (2021). Scales to assess knowledge, motivation, and self-efficacy for HIV PrEP in Colombian MSM: PrEP-COL study. Journal of Sexual Medicine, 18(9), 4789971. https://doi.org/10.1155/2021/4789971

[16] Hightow-Weidman, L., & LeVasseur, M. (2016). PrEP adherence patterns strongly affect individual HIV risk and observed efficacy in randomized clinical trials. AIDS, 72(4), 444-451. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000993

[17] Gilead Sciences. (2022). 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, 12(5), e048478. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048478

[18] Sun, S., Yang, C., Zaller, N., Zhang, Z., Zhang, H., & Operari, D. (2021). PrEP willingness and adherence self-efficacy among men who have sex with men with recent condomless anal sex in urban China. AIDS Behavior, 25(11), 3482–3493. https://doi.org/10.1007/s10461-021-03274-0

[19] Nguyen, S. V., & Morin, S. F. (2023). Patterns of PrEP and condom use among PrEP users in Belgium: A web-based longitudinal study. BMC Public Health, 23(1), 970. https://doi.org/10.1186/s12889-023-15786-6

[20] Zimmermann, H. M. L., Jongen, V. W., Boyd, A., Hoornenborg, E., Prins, M., de Vries, H. J. C., et al. (2020). Decision-making regarding condom use among daily and event-driven users of preexposure prophylaxis in the Netherlands. AIDS, 34(15), 2295–2304. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002714

[21] Ghosn, J., Delaugerre, C., & Pialoux, G. (2022). Profilassi pre-esposizione all'HIV giornaliera e su richiesta con emtricitabina e tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): Uno studio di coorte osservazionale prospettico. The Lancet HIV, 9(8), e554-e562. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00133-3

[22] Di Ciaccio, M., Sagaon-Teyssier, L., Mimi, M., Suzan-Monti, M., Protiere, C., Castro, D. R., et al. (2020). Situational and behavioral factors associated with condomless anal sex without pre-exposure prophylaxis in MSM. AIDS, 34(9), 1367-1375. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002542

[23] Tiemersma, E. W., van den Berk, G. E., & Giordan, M. (2019). Global epidemiologic characteristics of sexually transmitted infections among individuals using preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: A systematic review and meta-analysis. JAMA Network Open, 2(12), e1917134. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17134

[24] Global epidemiologic characteristics of sexually transmitted infections among individuals using preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: A systematic review and meta-analysis. (2019). JAMA Network Open, 2(12), e1917134. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17134

[25] Gilead Sciences, Inc. (2024). HIV pre-exposure prophylaxis and opportunities for vaccination against hepatitis A virus, hepatitis B virus, and human papillomavirus: An analysis of the Ontario PrEP cohort study. Sexually Transmitted Infections, 100(5), 271-280. https://doi.org/10.1136/sextrans-2023-055961