



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Profilaxia Pre-expunere la infecția HIV

Protocol clinic național

PCN - 313

Chișinău, 2018

**Aprobat la ședința Consiliului de experți din 31.01.2018, proces verbal nr. 1
Aprobat prin ordinul Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii
Moldova nr. 162 din 07.02.2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Profilaxia Pre-expunere la infecția HIV”**

Elaborat de colectivul de autori:

Tiberiu Holban	USMF „Nicolae Testemițanu”
Evelina Ghergheliu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Ștefan Gheorghița	Centrul Național de Sănătate Publică
Silvia Stratulat	Centrul Național de Sănătate Publică
Luminița Suveică	Centrul de Sănătate Publică, mun. Chișinău
Iulian Oltu	IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Iurie Climașevschi	IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Svetlana Popovici	IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Igor Condrat	IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile

Recenzenți oficiali:

Ghenadie Curocichin	USMF „Nicolae Testemițanu”
Victor Ghicavii	USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	USMF „Nicolae Testemițanu”
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Dumitru Saghin	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

Cuprins

ABREVIERI	4
PREFAȚĂ	4
A. INTRODUCERE	4
A.1. Grupul țintă și domeniul de aplicare al instrumentului	5
A.2. Scopurile protocolului	5
A.3. Principii de ghidare.....	5
A.4. Data elaborării protocolului: septembrie 2017	5
A.5. Data următoarei revizuirii: după necesitate	5
A.6. Definițiile folosite în document	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale colectivului de autori și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	6
A.8. Informația epidemiologică.....	7
A.9. Justificarea bazei de dovezi	7
B PARTEA GENERALĂ	9
B1. UTILIZARE PrEP.	11
B1.1. Factori de risc.....	11
B1.2. Eligibilitate PrEP versus Contraindicații pentru PrEP	11
B1.3. Formular de înregistrare la screening-ul PrEP și PEP	12
C1. PrEP SCREENING	11
C1.1. Întrebări practice de screening	12
C2. CONDUITA PACIENTULUI	13
C2.1. Excluderea infecției HIV la debutarea PrEP	13
C2.2. Program sugerat de proceduri clinice	13
C2.3. Gestionarea seroconversiei pe fondal de PrEP	14
C2.4. Creatinina și clearance-ul estimat al creatininei	14
C3. TRATAMENT	15
C3.1. Schemele PrEP care conțin tenofovir disoproxil fumarat (TDF).....	15
C3.2. Interacțiuni PrEP cu alte medicamente/substanțe	15
C3.3. Stopare PrEP	15
C4. EFECTE ADVERSE ALE PrEP ȘI SUGESTII PENTRU SOLUȚIONAREA ACESTORA	16
C5. MONITORIZARE	16
C5.1. Vizite follow-up	16
C6. CONSILIERE ÎN CADRUL PrEP	17
C7. SITUAȚII SPECIALE	18
C8. MINIMIZAREA STIGMATIZĂRII PrEP	18
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU	19
RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	19
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	20
ANEXE.....	21
Anexa 1: Exemplu de formular de înregistrare pentru screening-ul PrEP	21
Anexa 2: Exemplu de buclat informativ pentru prestatorii de servicii PrEP.....	22
Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru protocolul clinic național "Profilaxia Pre-expunere la infecția HIV"	23
BIBLIOGRAFIE	24

ABREVIERI

BSB	Bărbați care fac sex cu bărbați	UDI	Utilizator de droguri injectabile
SIDA	Sindromul imunodeficienței umane	LPV	Lopinavir
AIAT	Alaninaminotransferază	TMF	Transmitere materno-fetală
TARV	Tratament antiretroviral	IO	Infecție oportunistă
AsAT	Aspartataminotransferază	PTH	Persoane care trăiesc cu HIV
ATV**	Atazanavir	RTV	Ritonavir
EFV**	Efavirenz	TDF	Tenofovir disoproxil fumarat
FTC	Emtricitabină	TBC	Tuberculoză
HBsAg	Antigenul de suprafață al virusului hepatic B	ÎV	Încărcătură virală
VHB	Virusul hepatic B	OMS	Organizația Mondială a Sănătății
VHC	Virusul hepatic C	RAL**	Raltegravir
HIV	Virusul imunodeficienței umane	DRV**	Darunavir
PrEP	Profilaxia preexpunere	HVB	Hepatita virală B

PREFAȚĂ

Protocolului clinic Profilaxia Pre-expunere la infecția cu HIV se adresează tuturor actorilor implicați în abordarea, planificarea, introducerea și implementarea profilaxiei Pre-expunere orale.

Elaborarea Protocolului clinic Profilaxia Pre-expunere la infecția cu HIV se bazează pe protocoalele de utilizare a preparatelor antiretrovirale în profilaxia pre contact al infecției HIV (PrEP). Protocolul face referința la recomandările bazate pe dovezi ale OMS-ului din 2017 cu privire la PrEP. De menționat ca focusarea e axată pe abordările practice de utilizare a PrEP.

Este în obiectivul Ministerului Sănătății perfectarea permanentă a asistenței medicale persoanelor cu infecția HIV și SIDA.

Astfel, Protocolul va actualiza cunoștințele de screening, conduită, tratament, efecte adverse PrEP, monitorizare și consiliere în cadrul profilaxiei pre-contact. Protocolul a fost discutat și aprobat inclusiv și de organizațiile nonguvernamentale din domeniul HIV din Republica Moldova.

Protocolul clinic național: "Profilaxia Pre-expunere la infecția cu HIV" a fost elaborat cu suportul financiar din cadrul Grantului HIV a Fondului Global pentru combaterea SIDA, TB și Malaria și asistența tehnică a experților internaționali și a biroului din țară OMS și UNAIDS.

A. INTRODUCERE

Recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din septembrie 2015 stipulează clar următoarele: "profilaxia pre-expunere orală (PrEP) ar trebui oferită ca o alegere suplimentară de prevenție pentru persoanele cu risc substanțial de infectare HIV ca parte complementară tuturor altor abordări de prevenție HIV".

Deși există o creștere a gradului de recunoaștere a potențialului PrEP ca opțiune suplimentară de prevenire a HIV, precum și experiența unor țări cu referință la modalități cât mai eficiente de implementare PrEP, prestarea PrEP în țările cu venituri mici și mijlocii este limitată. În consecință, există multe incertitudini la capitolul implementare. Instrumentul de față oferă sugestii inițiale pentru introducerea și implementarea PrEP bazată pe dovezi și experiență disponibilă în prezent. Cu toate acestea, se recunoaște că aceste dovezi pot evolua în urma utilizării mai ample PrEP. Prin urmare, este probabil ca acest instrument să necesite o actualizare periodică.

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

A.1. Grupul țintă și domeniul de aplicare al instrumentului

Acest protocol urmărește să ofere o imagine de ansamblu a informațiilor relevante pentru prestatorii de servicii medicale, inclusiv medici, asistente medicale și lucrători medicali, care furnizează PrEP în condiții clinice. Ghidul descrie aspecte importante necesare a fi luate în considerare la debutarea PrEP precum și la monitorizarea utilizării acestuia.

Instrumentul este rezultatul colaborării mai multor experți în domeniu, organizații comunitare și rețele de implementatori, cercetători și parteneri din toate regiunile. Informațiile prezentate sunt aliniate la ghidurile consolidate ale OMS pentru 2016 cu privire la utilizarea medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul și prevenirea HIV. Toate modulele fac trimitere la recomandarea OMS bazată pe dovezi privind PrEP din 2015. Ghidurile nu vin cu recomandări noi cu privire la PrEP ci sunt axate pe abordări de implementare recomandate.

A.2. Scopurile protocolului

PrEP nu vine să înlocuiască sau să concureze cu intervențiile clasice eficiente și bine stabilite în prevenția HIV, cum ar fi programarea cuprinzătoare a prezervativelor pentru lucrătorii ce prestează servicii sexuale, bărbații care fac sex cu bărbați precum și reducerea riscurilor pentru persoanele care injectează droguri. Multe persoane care ar putea beneficia cel mai mult de PrEP aparțin grupurilor de populație cheie care se pot confrunta cu bariere juridice și sociale în accesarea serviciilor de sănătate. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se dezvoltă serviciile PrEP. Deși abordarea privind sănătatea publică constituie baza instrumentelor OMS privind PrEP, decizia de a utiliza PrEP trebuie întotdeauna să aparțină persoanei în cauză.

A.3. Principii de ghidare

Rămâne importantă adoptarea unei abordări centrate pe sanatate publică, drepturile omului și focusarea pe individ când oferim PrEP persoanelor cu risc substantial de HIV. Similar oricărui mod de prevenție și tratament HIV, o abordare bazată pe drepturile omului oferă prioritate aspectelor de acoperire universală cu servicii de sănătate, echitate gender și drepturi de sănătate ce includ accesibilitatea, disponibilitatea și calitatea serviciilor PrEP.

A.4. Data elaborării protocolului: 2018

A.5. Data următoarei revizuirii: 2020

A.6. definițiile folosite în document

Infecția cu HIV – este o infecție virală, produsă de un virus numit **Human Immunodeficiency Virus - HIV** (virusul imunodeficienței umane).

SIDA - stadiul în care apar semnele și simptomele diferitelor infecții oportuniste care încep să distrugă organismul lipsit de apărare. SIDA este un sindrom. În franceză - SIDA (Syndrome d'Immunodéficitaire Acquis), în engleză - AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) sau în română - sindromul imunodeficienței umane achiziționate.

Infecții oportuniste - sunt complicații tardive ale infecției cu HIV, cel mai adesea apărând la pacienții cu mai puțin de 200 limfocite CD4. Deși sunt caracteristic determinate de organisme oportuniste care nu determină obișnuit boala în absența unui sistem imun compromis, ele sunt, de asemenea, produse și de bacterii comune. Infecțiile oportuniste sunt cauza principală de morbiditate și mortalitate la infecții cu HIV.

Tratament antiretroviral – o combinație de medicamente care acționează prin diferite mecanisme asupra ciclului de replicare HIV, împiedicându-l să se desfășoare. Sub acțiunea acestui tratament are loc reprimarea maximală a încărcăturii virale, restabilirea calitativă și cantitativă a imunității, prelungirea și îmbunătățirea calității vieții pacientului și prevenirea transmiterii ulterioare a infecției cu HIV.

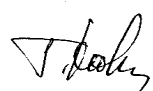
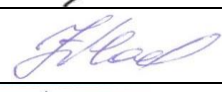
Aderența la TARV – angajarea și participarea corectă a pacientului la planul de îngrijire și tratament în colaborare cu medicul. Implică înțelegerea informațiilor medicale, consimțământul pacientului și stabilirea unei relații de parteneriat pacient-medic. Nivel mare al aderenței este definit ca administrarea a peste 95 la sută din dozele prescrise.

Rezistența HIV la TARV - este rezultatul substituirii aminoacizilor în lanțul ARN al virusului. Aceasta are loc datorită capacităților precare de reproducere ale HIV. Majoritatea schimbărilor cauzează decesul virusului; alte modificări sunt viabile, iar virusul obținut deține capacitatea de a supraviețui mecanismului TARV. În majoritatea cazurilor, rezistența conduce la capacitate vitală a virusului mai precară, ceea ce înseamnă o rată de replicare mai lentă a HIV. Deși reprezintă un beneficiu pentru pacient la debut, acesta rezultă în rezistență totală și rate mari de replicare ale virusurilor cu o capacitate vitală mai mică). Totuși, câteva combinații a caracteristicilor de rezistență pot echilibra acest dezavantaj, astfel încât unele caracteristici de rezistență rezultă într-un virus mai viabil/adaptat în final).

A.7. Lista și informațiile de contact ale colectivului de autori și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Nume, prenume	Funcția deținută
Tiberiu Holban	Șef Catedră Boli Infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF "Nicolae Testemițanu"
Evelina Ghergheliu	Director departament Relații Externe și Integrare Europeană, USMF "Nicolae Testemițanu"
Ștefan Gheorghita	Șef, Centrul controlul infecțiilor nosocomiale, HIV/SIDA, hepatitelor virale, parazitoze și dezinfectie, CNSP
Silvia Stratulat	Șef secție supravegherea epidemiologică HIV/SIDA și hepatitelor virale, CNSP
Luminița Suveică	Medic șef, Centrul de Sănătatea Publică, mun. Chișinău
Iulian Oltu	Director Programul Național de Prevenire și Control al infecției HIV/SIDA și ITS, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Iurie Climașevschi	Coordonator Programul Național de Prevenire și Control al infecției HIV/SIDA și ITS, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Svetlana Popovici	Coordonator Tratamentul Antiretroviral, Programul Național de Prevenire și Control al infecției HIV/SIDA și ITS, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Igor Condrat	Coordonator Monitorizare și Evaluare, Programul Național de Prevenire și Control al infecției HIV/SIDA și ITS, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Instituția	Semnătura
Comisia științifico-metodică de profil Medicină generală. Sănătate publică	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MS RM	

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Informația epidemiologică

În Republica Moldova, infecția cu HIV continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică, cu un mare impact medical, social și economic.

La 1 ianuarie 2017 putem vorbi despre următoarele cifre:

- Numărul cumulativ de persoane infectate cu HIV înregistrate – 11043 (4649 femei, 6394 bărbați).
- Numărul persoanelor depistate cu infecția HIV în anul 2016 – 832.

Cazuri	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total (din 1987)
Total	740	779	700	702	720	769	714	833	817	832	11043
Femei	311	349	300	354	341	389	332	383	355	361	4649
Bărbați	429	430	400	348	379	380	382	450	462	471	6394

- Numărul persoanelor HIV-pozitive decedate – 3137
- Numărul persoanelor HIV-pozitive în stadiu SIDA - 3492
- Numărul pacienților infectați cu HIV aflați în evidență activă – 6289.
- Numărul pacienților aflați în TARV – 4491.

Unele aspecte particulare care caracterizează fenomenul infecției cu HIV la etapa actuală:

- Concentrarea epidemiei în rîndului populației cu risc sporit de infectare (UDI, LSC, MSM).
- Menținerea ponderii mare de infectare pe cale heterosexuale (2013 – 91,4%; 2016 – 85,84%).
- Afectarea preponderentă a grupului de vîrstă 15-49 ani (86,9%)
- Accesul universal la tratament antiretroviral.

A.9. Justificarea bazei de dovezi

Protocolul clinic național „Profilaxia Pre-expunere la infecția HIV “ este conceput pentru a satisface standardele moderne de medicină bazată pe dovezi, pentru a consolida sistemul eficient integrat unic de îngrijire pentru pacienții cu HIV, la toate nivelurile de sănătate.

Măsurile de prevenire, depistare la timp a diagnosticului HIV și un tratament adecvat precoce vor îmbunătăți în mod semnificativ calitatea asistenței medicale, care duce la o reducere semnificativă a morbidității și mortalității asociate cu infecția cu HIV, reduce costurile de tratament în spital a pacienților cu HIV, reduce costul de handicap și îngrijiri pentru cei grav bolnavi.

Asigurarea accesului la terapie antiretrovirală pentru toate persoanele care trăiesc cu HIV, este unul dintre factorii decisivi în reducerea răspândirii infecției HIV, reducerea numărului de cazuri noi a infecției cu HIV este una din cele mai importante și eficiente componente în prevenirea infecției cu HIV.

Programele TARV ar trebui să prevadă o îngrijire și o asistență globală obligatorie complexă; monitorizarea și tratamentul trebuie să se axeze pe nevoile pacientului, ținând cont de modul său de viață și de comportament, care trebuie efectuate în mod sistematic, de la detectarea și diagnosticarea infecției HIV.

Implicarea organizațiilor nonguvernamentale (ONG), a comunităților pacienților, a PTH în organizarea îngrijirii și sprijinului este esențială pentru asigurarea eficacității tratamentului pentru pacienții infectați cu HIV.

Protocolul clinic național: "Infecția cu HIV la adulți și adolescenți" este elaborat în baza recomandărilor OMS: **WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Recommendations for a public health approach, second edition 2016**¹, care se bazează pe principiile medicinei bazate pe dovezi.

Recomandările din Protocolul clinic național: "Profilaxia Pre-expunere la infecția HIV " se bazează pe dovezi științifice și pe consensul opiniei experților. În Ghidul OMS pentru utilizarea preparatelor antiretrovirale pentru tratamentul și prevenirea infecției cu HIV anul 2016 și actualul Protocol clinic național, este utilizată analiza bazei de dovezi cu privire la sistemul GRADE, care include luarea în considerare a factorilor suplimentari: relația dintre riscurile și beneficiile, acceptabilitatea (valorile și preferințele), costul și fezabilitatea. Valorile și preferințele pot afecta rezultatul dorit; de asemenea, este posibil să se pună la îndoială dacă este oportună utilizarea resurselor financiare pentru unele intervenții. În plus, în ciuda beneficiilor evidente, recomandările nu pot fi realizabile în anumite situații.

În funcție de gradul recomandării și de argumentarea științifică, toate recomandările pot fi împărțite în categoriile prezentate în tabelele XXX , XXX:

Gradul recomandării	Definiție
Înalt	există convingerea că punerea în aplicare a recomandării va da efectele dorite care vor depăși consecințele nedorite
Moderat	există convingerea că punerea în aplicare a recomandării va da efectele dorite, care pot depăși consecințele nedorite. Cu toate acestea, recomandarea se aplică numai unui anumit grup de pacienți, contingent sau condiție, SAU datele noi pot schimba relația dintre risc și beneficiu, SAU beneficiile nu pot justifica costurile sau cerințele de resurse în orice condiții
Redus	înainte de a face orice recomandare, este necesară o cercetare suplimentară

Argumentarea științifică	Definiție
Înalt	este foarte puțin probabil ca cercetările ulterioare să modifice credibilitatea evaluării preliminare a impactului
Mediu	este posibil ca cercetările ulterioare să modifice în mod semnificativ credibilitatea evaluării preliminare a impactului
Redus	este foarte probabil ca, pe parcursul unor cercetări ulterioare, să se obțină o evaluare preliminară a impactului și, eventual, o modificare a estimării preliminare
Foarte redus	orice evaluare preliminară a impactului este incertă

Protocol clinic național „Profilaxia Pre-expunere la infecția HIV“ a fost elaborat în comun cu un grup multidisciplinar de experți, care a inclus reprezentanți ai diferitor specialități medicale: Ministerului Sănătății și Protecției Sociale, specialiști în boli infecțioase, epidemiologi, medici de laborator, medici interniști, medici de familie, obstetricieni-ginecologi, neonatologi, reprezentanți ai comunității științifice - departamentele universitare și postuniversitare din sistemul de învățământ, reprezentanți ai organizațiilor internaționale: OMS, UNAIDS, UNICEF, precum și reprezentanți interesați din sectorul civil: ONG-uri și PTH.

¹ WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Recommendations for a public health approach, second edition 2016 - <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> (WHO 2016).

B. PARTEA GENERALĂ

B.1 Nivel de asistență medicală primară		
Descrierea I	Motivele II	Pașii III
1. Profilaxia	Profilaxia primară a infecției cu HIV vizează: identificarea grupurilor de risc în populație (UDI și partenerii lor, LSC și clienții lor, MSM), modul de viață care crează premise pentru infectarea cu HIV; combaterea și corectarea factorilor de risc de infectare (utilizarea drogurilor injectabile, relații sexuale neprotejate cu parteneri multipli, prestarea serviciilor sexuale fără măsuri de protecție, practicarea sexului neprotejat de către bărbați cu bărbați.)	Obligatoriu: • Informarea populației despre factorii de risc de infectare cu HIV (caseta 1). • Examinarea persoanelor din grupurile de risc. • Utilizarea instrumentarului medical și nemedical de o singură folosință sau sterilizat corect. • UDI - TSO și includerea în programe de reducere a riscurilor. • Utilizarea prezervativelor pentru contactele sexuale întâmplătoare. • Readresarea persoanelor care necesită PrEP către asistența medicală specializată de ambulator Recomandabil: • Informarea populației despre modul sănătos de viață. • Informarea populației cu grup sporit de infectare despre ONG-urile existente abilitate cu suport în profilaxia HIV.

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

B.2 Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (cabinetul teritorial*, medicul infecționist din raion)

Descrierea	Motivele	Pașii
I	II	III
1. Profilaxia	Profilaxia primară a infecției cu HIV vizează: identificarea grupurilor de risc în populație (UDI și partenerii lor, LSC și clienții lor, MSM), modul de viață care crează premise pentru infectarea cu HIV; combaterea și corectarea factorilor de risc de infectare (utilizarea drogurilor injectabile, relații sexuale neprotejate cu parteneri multipli, prestarea serviciilor sexuale fără măsuri de protecție, practicarea sexului neprotejat de către bărbați cu bărbați.)	Obligatori: • Informarea populației despre factorii de risc de infectare cu HIV. • Examinarea persoanelor din grupurile de risc. • Utilizarea instrumentarului medical și nemedical de o singură folosință sau sterilizat corect. • UDI - TSO și includerea în programe de reducere a riscurilor. • Utilizarea prezervativelor pentru contactele sexuale întâmplătoare. • Aplicarea PrEP Recomandabil: • Informarea populației despre modul sănătos de viață
2. Screening-ul	Depistarea precoce a persoanelor care necesită PrEP	Obligatori: • Colectarea datelor în formularul de evaluare pentru PrEP (Anexa 1) • Testarea la HIV prin utilizarea testelor rapide.
3. Tratamentul	1. Administrarea PrEP conform capitolului C.3	Obligatori: Inițierea* și prelungirea tratamentului PrEP
2. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea utilizării corecte și a efectelor adverse la persoane care administrează PrEP.	Obligatori: • evaluarea conform tab.1 și 2

B.3 Nivel de asistență medicală spitalicească

Descrierea	Motivele	Pașii
I	II	III
1. Spitalizarea	Persoanele care primesc PrEP nu necesită acordarea serviciilor medicale în staționar.	

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

UTILIZARE PrEP.

PrEP e dedicat persoanelor cu risc substanțial de achiziționare HIV. Astfel, este recomandat persoanelor care **provin dintr-o localizare geografică cu prevalență ridicată HIV** sau manifestă unul dintre următorii **factori de risc substanțial de infectare HIV înregistrați în ultimele șase luni**:

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Factori de risc

Screening-ul "riscului substanțial de infectare HIV"

- Contact sexual vaginal sau anal fără prezervativ cu mai mulți parteneri;
- Istorie recentă (în ultimele șase luni) a unei infecții cu transmitere sexuală (IST) confirmată prin teste de laborator sau prin auto-raportare pentru tratament;
- Utilizarea profilaxiei post-expunere (PEP) pentru contact sexual cu risc sporit în ultimele șase luni;
- Partenerul HIV-pozitiv nu administrează TARV sau fie încă nu a obținut supresiune virală;
- Partenerul HIV-negativ are dubii cu referință la eficacitatea tratamentului partenerului său HIV-pozitiv sau are și alți parteneri pe lângă partenerul HIV-pozitiv ce administrează TARV;
- Au existat lacune în aderarea partenerului pozitiv la TARV sau cuplul nu comunică deschis despre rezultatele aderenței la tratament și rezultatele testului viral;
- Orice semn de violență intimă a partenerului, comportament manipulativ, furie sau frică ca răspuns la întrebările legate de tratamentul anti-HIV;
- Folosirea inconsistentă a prezervativelor (pentru bărbați sau femei), inclusiv intenția de a folosi prezervative în timpul actului sexual cu unele omisiuni sau accidente ocazionale;
- Infecțiile sexual transmisibile (IST) recent diagnosticate;
- Solicitarea PrEP;
- Persoanele care utilizează și/sau injectează droguri.

C.2.2. Eligibilitate PrEP versus Contraindicații pentru PrEP

Eligibilitate	Contraindicații PrEP
• HIV-negativ • nu există suspiciuni de infecție acută HIV • risc substanțial de infectare HIV • nu există contraindicații pentru medicamentele PrEP (de exemplu, TDF / FTC) • dorința de a utiliza PrEP conform prescrierii recomandate, inclusiv testarea periodică la HIV.	• infecția HIV • semne/simptome ale infecției acute HIV, expunere HIV recentă probabilă • clearance-ul estimat al creatininei mai mic de 60 ml/min (dacă este cunoscut) • alergie sau contraindicație la orice medicament PrEP.

C.3. PrEP SCREENING

PrEP ar trebui să fie furnizat tuturor persoanelor care doresc să utilizeze PrEP în situația în care sunt îndeplinite criteriile de eligibilitate pentru utilizarea PrEP. E necesară o listă de întrebări simple și practice în baza unei evaluări atente a circumstanțelor personale, a riscului estimat, dar și a dorinței de a preveni suplimentar o posibilă infectare HIV. Preferabil, întrebările de screening ar trebui să fie ajustate la particularitățile de comportament al oamenilor și nu la identitatea lor sexuală. Este important ca prestatorii de servicii PrEP să manifeste compasiune, atitudine inopinată și inclusivă, oferind sprijin tuturor persoanelor care doresc și ar beneficia de PrEP, în loc să dezvolte un proces de screening care să descurajeze folosirea PrEP.

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

C.3.1. Formular de înregistrare la screening-ul PrEP și PEP

Anterior indicării PrEP se recomandă îndeplinirea formularului de înregistrare pentru screening conform Anexei Nr. 1

C.3.2. Întrebări practice de screening

Următoarele întrebări pot fi folosite pentru a identifica persoanele care pot beneficia de PrEP.

1. Întrebări generale de screening	În ultimele șase luni: • "Ați fost antrenat/ă în contacte sexuale cu mai mulți parteneri?" • "Ați fost antrenat/ă în contacte sexuale fără prezervativ?" • "Ați fost antrenat/ă în contacte sexuale cu cineva a cărui statut HIV nu îl cunoașteți?" • "Ați injectat droguri și ați folosit în comun echipamente de injectare?" • "Sunteți în contact cu parteneri expuși riscului de infectare HIV pe cale sexuală sau prin consumul de droguri?" • "Întrețineți relații sexuale cu persoane HIV-pozitive?" • "Ați fost diagnosticat/ă cu infecție cu transmitere sexuală?" • "Doriți să rămâneți însărcinată?" • "Ați folosit sau ați vrut să utilizați PrEP sau PEP pentru prevenirea HIV după expunere sexuală sau utilizare de droguri?"
2. Pentru persoanele care au un partener sexual HIV-pozitiv	• "Administrează partenerul/partnera dvs TARV?" • "A administrat partenerul/partnera dvs. TARV mai mult de șase luni?" • "Discutați cu partenerul/partnera dumneavoastră cel puțin o dată pe lună, dacă administrează TARV zilnic?" • "Cunoașteți când a fost efectuat ultimul test de încărcătura virală HIV a partenerului dvs.? Care a fost rezultatul?" • "Vă doriți sarcină/un copil împreună cu partenerul dvs.?" • "Folosiți prezervative de fiecare dată când faceți sex?"
3. Factori suplimentari de întrebat: pot elucida situații de vulnerabilitate crescută la HIV și pot ajuta la identificarea unei persoane care poate beneficia de PrEP	Există aspecte ale situației dvs. care pot indica un risc sporit de HIV?: • "Ați început o relație sexuală cu un partener nou?" • "Ați încheiat o relație pe termen lung și căutați un nou partener?" • "Ați primit bani, locuință, alimente sau cadouri în schimbul unui contact sexual?" • "Ați fost forțat să practicați sex împotriva voinței?" • "Ați fost agresat fizic, inclusiv agresat

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

	sexual?" • "Ați administrat droguri injectabile sau hormoni cu utilizarea echipamentului injectabil în comun cu alte persoane?" • "Ați utilizat droguri sau substanțe psihostimulante?" • "Ați fost nevoiți să vă părăsiți casa (mai ales din cauza orientării sexuale sau a unei violențe exersate asupra D-stră)?" • "Ați schimbat locul de trai (posibil în regiuni cu prevalență HIV mai mare)?" • "Ați pierdut o sursă de venit (astfel încât este posibil să aveți nevoie să prestați servicii sexuale pentru adăpost, hrană sau venit)?" • "Ați abandonat școala mai devreme decât ați planificat?"
--	--

NB! Orice răspuns "da" al unei persoane cu risc sporit al infectării cu HIV, necesită a fi prompt implicată în discuția cu privire la riscurile și beneficiile PrEP.

C.4. CONDUITA PACIENTULUI

PrEP urmează a fi utilizat zilnic în perioadele de risc substanțial de infectare HIV și poate fi oprită în perioade de risc scăzut sau fără risc. Evenimentele care anunță începutul sau sfârșitul perioadelor de risc vor varia în funcție de regiune, de grupul demografic, de practicile socio-culturale și de factorii individuali.

C.4.1. Excluderea infecției HIV la debutarea PrEP

Testul rapid HIV se efectuează în aceeași zi în care este inițiat PrEP. Testarea la HIV va fi efectuată conform algoritmului național de testare HIV. Dacă există semne sau simptome ale unui sindrom viral acut, inclusiv simptome asemănătoare gripei, trebuie exclusă posibilitatea de infecție acută cu HIV. În astfel de circumstanțe, de considerat amânarea PrEP timp de patru săptămâni cu retestarea persoanei respective. Aceasta oferă timp și permite detectarea unei eventuale seroconversii.

C.4.2. Program sugerat de proceduri clinice

Tabelul 1 prezintă investigațiile și intervențiile sugerate ce urmează a fi efectuate în cadrul PrEP la prima vizită clinică. Statutul seronegativ urmează a fi confirmat înainte de debutarea PrEP. Unele servicii PrEP debutează habitual în ziua adresării, incluzând prelevarea mostrelor de laborator pentru testarea creatininei, HBsAg precum și testarea la ITS: Astfel, utilizatorul PrEP poate fi contactat suplimentar dacă rezultatele testelor necesită intervenții suplimentare, confirmare diagnostic sau tratament.

TABELUL 1. INVESTIGAȚII PROPUSE LA DEBUTAREA PrEP (prima vizită)

INVESTIGAȚII/INTERVENȚII	ARGUMENTARE
Test HIV	Apreciera statutului infectării cu HIV În caz de expunere recentă (ultimele 72 ore) de indicat PEP și retestat după 28 zile. De completat o listă de verificare a simptomelor pentru o posibilă infecție acută HIV.

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

Creatinina serică	De identificat patologii renale pre-existente (clearance-ul creatininei mai mic 60 ml/min).
HBsAg	Dacă e negativ, de recomandat vaccinarea anti-HVB Dacă pozitiv, de recomandat testare suplimentară precum și aprecierea necesității tratamentului anti - hepatita B
Anti HCV sumar	De luat în considerație în cazul populației BSB. Dacă e pozitiv, se va lua în considerare necesitatea evaluării și tratamentului HVC
Teste de diagnostic al sifilisului	Diagnosticarea și tratamentul infecției sifilitice
Screening suplimentar la ITS	Diagnosticarea și tratamentul ITS
Teste de sarcină	Metode contraceptive și consilierea unei concepții sigure. Ghidarea îngrijirilor antenatale, aprecierea riscului de transmitere mama la făt. Gravitatea nu este contraindicație pentru PrEP.
Anamneza vaccinelor suportate	În dependență de ghidurile locale, epidemiologie și populație, de luat în considerare vaccinarea pentru HVB (HVA), papilloma virus uman.
Consiliere	De determinat dacă riscul de infectare HIV e substanțial. De discutat necesitățile de prevenție și de oferit prezervative și lubrefiante. De discutat doleanțele pentru PrEP și consimțământul de a administra PrEP. De a dezvolta un plan de utilizare efectivă PrEP, sănătate sexuală și reproductivă. De oferit consiliere cu privire la siguranța concepției. De evaluat violența partenerului intim precum și violența bazată pe factorul gender. De evaluat utilizarea substanțelor psiho-active și aspecte de sănătate mentală.

C.4.3. Gestionarea seroconversiei pe fondal de PrEP

Seroconversia HIV pozitivă e posibilă după debutarea PrEP fiind determinată de infecția HIV preexistentă sau de utilizarea necorespunzătoare a PrEP.

De aceea TARV se oferă cât mai curând posibil după un rezultat pozitiv confirmat al testului HIV. Un utilizator PrEP depistat HIV pozitiv, poate începe TARV fără un decalaj după întreruperea PrEP. Tranziția rapidă de la PrEP la TARV evită riscul de creștere a încărcăturii virale și a transmiterii secundare a infecției cu HIV.

C.4.4. Creatinina și clearance-ul estimat al creatininei

Monitorizarea mai frecventă a creatininei poate fi justificată în cazul condițiilor comorbide care pot afecta funcția renală, cum ar fi diabetul zaharat și hipertensiunea arterială necontrolată. Creșterea semnificativă a creatininei din punct de vedere clinic a fost extrem de rară la persoanele sub 45 de ani care au avut un clearance al creatininei mai mare de 90 ml/min și care au cântărit mai mult de 55 kg. Ecuația Cockcroft-Gault se utilizează pentru a calcula clearance-ul estimat bazat pe nivelul seric de creatinină, sexul pacientului la naștere, vârsta și greutatea corporală estimată.

Ecuația COCKCROFT-GAULT:

Estimarea Clearance Cr = Sex * ((140 - Vârsta) / (Creat Serică)) * (Greutate / 72)

Notă explicativă:

- Pentru "sex", folosiți 1 pentru sexul masculin și 0,85 pentru sexul feminin
- Calculați "vârsta" în ani
- Oferiți "creatinina serică" în mg/dl
- Estimați "greutatea" în kilograme

C.5 Tratamentul

Perioada optimă de debut PrEP nu a fost stabilită până în prezent. Decizia de administrare PrEP la prima vizită va depinde de circumstanțele individuale. PrEP la cerere este un indicator al unui risc substanțial, care, considerat cu seriozitate, poate duce la o mai mare absorbție, aderență și retenție a PrEP.

PrEP oferă nivel ridicat de protecție doar persoanelor care administrează în mod regulat PrEP. Pentru a atinge nivelul protector a **concentrației medicamentului în sânge și țesuturi, sunt necesare minim 7 zile**. Din acest motiv, utilizarea prezervativului pentru prevenirea infecției HIV este necesară timp de **șapte zile de la debutul PrEP**.

C.5.1 Schemele PrEP care conțin tenofovir disoproxil fumarat (TDF)

OMS recomandă administrare orală PrEP care conține TDF. Medicamentele pentru PrEP pot fi administrate în orice moment al zilei, indiferent de regimul de alimentare. Sunt recomandate următoarele 2 scheme de utilizare PrEP:

Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) 300mg / Emtricitabină (FTC) 200 mg per os zilnic

SAU:

Monoterapie cu Tenofovir Disoproxil Fumarat (TDF) 300mg per os zilnic # 90

(G/R – Înalt, A/S – Înalt)

TDF/FTC sa dovedit a fi sigură și eficientă pentru bărbații adulți care au relații sexuale cu bărbații, femeile transsexuale și bărbații și femeile heterosexuale. Există însă dovezi limitate privind PrEP cu utilizarea monoterapiei TDF la bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați.

C.5.2 Interacțiuni PrEP cu alte medicamente/substanțe

Medicamente/substanțe	Efectul
Contraceptive hormonale orale, injectabile sau implanturi, hormoni sexuali	Nu se reduce eficacitatea PrEP
Droguri recreative: heroina și alte opioide, cocaina sau metamfetamina	Nu se reduce eficacitatea PrEP
Alcool	Nu reduce eficacitatea PrEP

C.5.3. Stopare PrEP

PrEP poate fi stopat la 28 zile după ultima expunere posibilă HIV

Persoanele care utilizează PrEP, pot stopa administrarea PrEP în cazul în care nu mai sunt expuși riscului substanțial de infectare HIV.

Modul de reducere a riscului include:

- adoptarea unor practici sexuale mai sigure:
- abținerea,
- limitarea la un partener sexual cu statutul HIV cunoscut,
- folosirea prezervativelor pentru orice act sexual,
- modificarea circumstanțelor:
 - abandonarea prestării serviciilor sexuale,
 - oprirea consumului de droguri injectabile.

Pentru persoanele aflate într-o relație serodiscordantă, riscul de transmitere a infecției HIV este foarte scăzut atunci când partenerul HIV-pozitiv dispune de supresie virală completă pe fon de TARV. În această situație se recomandă stoparea PrEP la partenerul HIV negativ.

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

C.6. EFECTE ADVERSE ALE PrEP ȘI SUGESTII PENTRU SOLUȚIONAREA ACESTORA

PrEP este foarte sigur, fără efecte secundare pentru 90% dintre utilizatori (G/R – *Înalt*, A/Ș – *Înalt*).

Aproximativ 10% dintre persoanele care inițiază PrEP vor avea unele efecte secundare minore pe termen scurt. De obicei, aceste simptome debutează în primele câteva zile sau săptămâni de utilizare a PrEP, durează câteva zile și aproape întotdeauna mai puțin de o lună.

Efecte adverse	Soluții
Intoleranță gastrointestinală: - greață - apetit scăzut - crampe abdominale - flatulență - diaree	Sunt de obicei minore. Se rezolvă fără a stopa PrEP.
Creșterea creatininei serice (nefrotoxicitate)² Cauze posibile: - deshidratare - exerciții fizice - dietă - rezultat fals pozitiv al testului	- 80% din creșterile creatininei se auto-rezolvă (fără necesitatea de stopare PrEP) și diminuează sau dispare la repetarea testării în altă zi. - Întreruperea PrEP trebuie luată în considerare de clinician dacă se confirmă repetat o creștere a creatininei și dacă clearance-ul creatininei estimat scade la mai puțin de 60 ml/min.
Diminuarea densității minerale osoase în coloana vertebrală și șold în primele 6 luni de administrare	- nu au înregistrat o rată de creștere a fracturilor osoase; - valoarea densității minerale osoase revine la normal atunci când se termină utilizarea PrEP; - precauții în anamneză pozitivă de fracturi patologice osoase; - tratament de restabilire a densității minerale osoase.

C.7. MONITORIZARE

C.7.1. Vizite follow-up

Frecvența optimă pentru monitorizarea utilizării PrEP nu a fost stabilită, dar se sugerează ca o persoană ce debutează PrEP să efectueze un test HIV la fiecare trei luni. Alte teste sugerate pentru monitorizare sunt prezentate în Tabelul 2.

TABELUL 2. INTERVENȚII RECOMANDATE DE SUPRAVEGHERE PrEP

INTERVENȚII	ORARUL ACTIVITĂȚILOR CE URMEAZĂ DUPĂ ÎNIȚIEREA PrEP
Confirmarea statutului HIV-negativ	La fiecare 3 luni.

² Ecuația Cockcroft-Gault se utilizează pentru a calcula clearance-ul:

- Estimarea Clearance Cr = Sex * ((140 - Vârstă) / (Creat Serică)) * (Greutate / 72)
 - Notă explicativă:
 - Pentru "sex", folosiți 1 pentru sexul masculin și 0,85 pentru sexul feminin
 - Calculați "vârsta" în ani
 - Oferiți "creatinina serică" în mg/dl

Estimați "greutatea" în kilograme

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

Relatarea reacțiilor adverse	La fiecare vizită
Consiliere succintă cu privire la aderare	La fiecare vizită
Estimarea clearance-ului creatininei	La fiecare 6 luni. De considerat mai frecvent în caz de patologie renală în anamneză, precum diabetul și hipertensiunea renală; de considerat mai puțin frecvent în caz de vârstă sub 45 ani, clearance al creatininei mai mult de 90 ml/min și masă corporală mai mult de 55 kg.
Anti HCV sumar	De luat în considerare testarea BSB la fiecare 12 luni
La necesitate, de efectuat screening la ITS, de utilizat prezervative sau alta metode de concepere sigură. <i>Notă:</i> frecvența screening-ului la ITS poate fi efectuat la fiecare 6 luni. De oferit consiliere cu privire la utilizarea efectivă PrEP (aderare), prevenirea ITS, recunoașterea simptomelor ITS și aspecte legate de sănătatea mentală, violența din partea partenerului intim și abuzul de substanțe psiho-active.	

Adolescenții și adulții tineri (cu vârsta de 24 ani sau mai puțin) pot beneficia de vizite clinice mai frecvente pentru a aborda rutina lor în continuă schimbare precum și nevoile multiple. Persoanele cu mai mulți parteneri sexuali pot beneficia de screening pentru ITS la fiecare șase luni.

C8. CONSILIERE ÎN CADRUL PREP

Eficiența	PrEP este foarte eficient dacă este administrat în mod consecvent conform prescrierii
Modalități de sporire a aderenței	Există multe modalități de a spori aderența. Administrarea zilnică PrEP este mai ușoară dacă este transformată într-un obicei cotidian, asociat de ceva habitual ce se efectuează zilnic, cu regularitate. De exemplu, pot fi luate în considerare obiceiuri zilnice care ar putea fi legate de administrarea de comprimate PrEP, cum ar fi periajul dinților, după masă de seară, vizionarea unui program zilnic de televiziune, etc. Alte modalități de a spori aderența includ destăinuirea utilizării PrEP partenerului sau unei persoane de încredere; utilizarea dispozitivelor de reamintire, cum ar fi alarmele telefonului mobil, etc. Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l imediat ce vă amintiți. Utilizarea ocazională a două tablete de TDF/FTC pe zi este sigură. Nu se administrează mai mult de două comprimate pe zi.
PrEP nu este protecție pentru ITS (excepție HIV)	PrEP nu previne alte infecții sexual transmisibile, decât HIV, precum sifilisul, gonoreea, chlamydia, trichomonasul sau chancroidul. PrEP oferă o anumită protecție împotriva achiziționării de herpes în populațiile heterosexuale și reduce incidența ulcerelor genitale în populațiile BSB și infecțiile cu herpes la femeile transgender. Utilizarea consecventă a prezervativelor oferă protecție împotriva ITS, în special a gonoreei și a chlamydiilor, care sunt transmise preponderent prin schimbul de fluide decât prin contactul piele-cu-piele.
PrEP nu are efect	PrEP nu împiedică sarcina Utilizatorul ar trebui încurajat să folosească contracepția eficientă dacă nu este

³ Ecuația Cockcroft-Gault se utilizează pentru a calcula clearance-ul:

$$\text{Estimarea Clearance Cr} = \text{Sex} * ((140 - \text{Vârsta}) / (\text{Creat Serică})) * (\text{Greutate} / 72)$$

Notă explicativă:

- Pentru "sex", folosiți 1 pentru sexul masculin și 0,85 pentru sexul feminin
- Calculați "vârsta" în ani
- Oferiți "creatinina serică" în mg/dl
- Estimați "greutatea" în kilograme

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

contraceptiv	dorită sarcina. Medicamentele PrEP pot fi administrate în mod sigur în comun cu toate metodele de contracepție. Dacă un utilizator își dorește sarcină, trebuie luate în considerare modalități sigure de a rămâne însărcinată. PrEP poate fi utilizată în timpul sarcinii și în timpul alăptării, dacă riscul HIV continuă să fie substanțial pe durata de timp respectivă.
---------------------	--

C.9. SITUAȚII SPECIALE

Graviditate	PrEP poate fi oferită sau continuată pe tot parcursul sarcinii femeilor cu risc substanțial de infectare HIV. Multe cupluri serodiscordante își doresc sarcină și profilaxia PrEP poate fi considerată o strategie pentru o concepție mai sigură. Nu s-au înregistrat diferențe comparative versus placebo în ceea ce privește rezultatele sarcinii, greutatea la naștere a nou-născuților sau malformațiile congenitale la utilizatorii PrEP în rândul cuplurilor serodiscordante.
Alăptarea	PrEP poate fi oferită sau continuată în timpul alăptării femeilor cu risc substanțial de infectare HIV. TDF și FTC sunt secretate în laptele matern în concentrații foarte scăzute (0,3-2% din nivelurile necesare pentru tratamentul infecției HIV la sugari). Prin urmare, PrEP poate fi continuat sau oferit în timpul alăptării.
Hepatită B și C	Diagnosticul de infecție cu HBV este stabilit prin detectarea HBsAg. Nu toți cei cu HBsAg detectat necesită tratament. PrEP poate fi furnizat indiferent dacă vaccinarea cu HBV este sau nu efectuată. TDF este eficient împotriva infecției cu HBV în aceeași doză utilizată în PrEP. OMS recomandă TDF pentru tratamentul infecției cu HBV tuturor persoanelor ce necesită tratament. Însă nu toți pacienții cu infecție cronică cu HBV au indicații de tratament. Când tratamentul cu TDF este oprit, e posibilă acutizarea infecției cu HBV în următoarele 1-3 luni. Astfel de acutizări sunt adesea limitate doar la creșteri AlAT și AsAT, deși e posibilă și decompensarea funcției hepatice. La acutizările urmează a fi reluat tratamentul. Riscul acutizării hepatitei după stoparea tratamentului HBV este mai mare în cazul persoanelor cu fibroză hepatică.

C.10. MINIMIZAREA STIGMATIZĂRII PREP

Oamenii se pot confrunta cu stigma dacă folosirea PrEP devine publică. Aceste persoane riscă a fi judecate, marginalizate sau excluse din cauza practicilor sexuale, a orientării sexuale, a parteneriatelor lor cu persoanele HIV-pozitive, a consumului de droguri sau chiar a vârstei. Utilizarea PrEP poate exacerba stigmatizarea din cauza persoanelor ce consideră în mod eronat că utilizarea PrEP este o dovadă a unui comportament iresponsabil sau consideră că PrEP este tratamentul HIV. O astfel de stigmă poate scădea absorbția și aderarea PrEP în rândul persoanelor care altfel, ar beneficia cel mai mult de aceasta. Prezentarea PrEP comunităților ca o alegere responsabilă ce protejează ambii parteneri va crește impactul PrEP, prevenind mai multe infecții și va economisi costurile de asistență medicală prin prevenirea mai multor infecții HIV. Educația comunitară în acest sens, ar trebui să ajute oamenii să facă distincția clară între PrEP și tratament. Echipele comunitare de consiliere și colaborarea dintre serviciile de sănătate și programele de asistență socială din comunități trebuie folosite pentru a asigura respectul față de mesajele PrEP, ajuta pe oameni să-și recunoască riscul de a dobândi HIV fără jenă și motiva pe oameni să folosească PrEP și alte metode de protecție ori de câte ori este nevoie. În acest sens e necesară formarea profesională care să ofere asistență medicală cultural-competentă centrată pe utilizator.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	• Personal: ○ medic de familie ○ asistenta medicală de familie ○ laborant Aparate, utilaj: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, analiza generală a urinei, glucoza, timp de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, fosfataza alcalină ureea, creatinina • acces pentru analize imunologice: AgHBs, testarea serologică la HIV
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	Personal: • medic de laborator, • asistente medicale Aparate, utilaj: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • laborator biochimic pentru determinarea creatininei. • acces pentru analize imunologice: AgHBs, anti HCV sumar, testarea la ITS, testarea la HIV Medicamente: Prepare PrEP
D.3. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu (cabinetele teritoriale pentru supravegherea medicală a PTH)	Personal: • medic de laborator, • asistente medicale Aparate, utilaj: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • laborator biochimic pentru determinarea creatininei. • acces pentru analize imunologice: AgHBs, anti HCV sumar, testarea la ITS, testarea la HIV Medicamente: Prepare PrEP

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN

Indicatori	Numărător	Numitor	Argumentare	Sursa de date	Dezagregare	Instituție responsabilă	Frecvența raportării	Comentarii
Ponderea persoanelor cu risc sporit de infectare cu virusul HIV care au primit profilaxie pre-contact	Numărul persoanelor cu risc sporit de infectare care au primit profilaxie pre-contact	Numărul persoanelor cu risc sporit de infectare care s-au adresat după tratament	Raportare internațională, Indicator program național HIV	Statistica administrativă	Apartenența la grupul de risc (PUDI, LSC, BSB, pereche discordantă)	IMSP SDMC, Cabinetele teritoriale pentru supraveghere medicală și tratament ARV în condiții de ambulator pentru persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavilor cu SIDA	Trimestrial	

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

ANEXE

Anexa 1: Exemplu de formular de înregistrare pentru screening-ul PrEP

Formularul include întrebări cu privire la utilizarea actuală/recentă a PrEP, care este utilă și pentru depistarea utilizatorilor noi dar și monitorizarea continuă a utilizatorilor PrEP deja existenți.

FIGURA 1. EXEMPLU DE FORMULAR DE ÎNREGISTRARE PENTRU SCREENING PrEP ȘI PEP

FORMULAR DE ÎNREGISTRARE PU SCREENING PrEP			
Sexul la naștere?	Masculin	Feminin	Altul
Apartenență gender curentă?	Masculin	Feminin	Alta
Vârsta curentă?	...ani		
În ultimele 6 luni:			
Cu câte persoane ați avut contact sexual vaginal sau anal?	0 1 2* 3+* bărbați 0 1 2* 3+* femei		
Ați utilizat prezervativ la fiecare contact sexual?	Da	Nu*	Nu știu*
Ați suferit de infecție transmisă sexual?	Da *	Nu	Nu știu*
Aveți partener sexual ce are HIV?	Da	Nu	Nu știu*
Dacă "Da," el sau ea a administrat terapie antiretrovirală p/u 6 luni și mai mult?	Da	Nu*	Nu știu*
Dacă "Da," terapia a suprimat încărcătura virală?	Da	Nu*	Nu știu*
În ultimele 3 zile:			
Ați avut contact sexual fără prezervativ cu persoană HIV infectată ce nu urmează tratament?	Da **	Nu	Nu știu*
Ați suferit de semne gripale de răceală de genul dureri în gât, febră, transpirații, noduli limfatici măriți, ulcerații bucale, cefalee sau erupții cutanate?	Da***	Nu	Nu știu*
<i>*De luat în considerare PrEP;</i> <i>**De considerat oferirea PEP;</i> <i>***De considerat infecție HIV acută.</i>			

** Aceste preparate nu sunt înregistrate în nomenclatorul de stat al medicamentelor în Republica Moldova, dar din motiv că acestea sunt incluse în ultimele recomandări a Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul PTH, preparatele sunt incluse în prezentul protocol.

Anexa 2: Exemplu de bucllet informativ pentru prestatorii de servicii PrEP

ASPECTE CLINICE DE BAZĂ A PrEP conform OMS

Indicații pentru PrEP (în baza anamnezei ultimelor 6 luni):

- HIV-negativ ȘI Partener sexual HIV pozitiv ce nu se află în supresie virală,
- Activ sexual în populații cu incidență/prevalență crescută HIV ȘI oricare din următoarele:
 - Contact sexual vaginal sau anal fără prezervativ cu mai mulți parteneri
 - Partener sexual cu unul sau mai multi factori de risc pentru HIV
- Anamneză pozitivă de Maladii Sexual Transmisibile(MTST) confirmate de laborator sau autoraportate pentru tratament.
- Utilizarea repetată (frecventă) a profilaxiei Post-expunere (PEP)
- PrEP la cerere

Contraindicații:

- HIV-pozitiv
- Clearance-ul estimat al creatininei <60 ml/min
- Semne/simptome a infecției HIV acute, expunere recent probabilă la HIV
- Alergii sau contraindicații la oricare din componentele schemei PrEP.

Consiliere:

- De asociat administrarea preparatului cu ce poate fi utilizat zilnic
- De dezvoltat un plan individual de contraceptive sau concepere sigură
- Prevenirea ITS

Mesaje cheie de eficacitate :

PrEP este foarte efektiv în prevenția HIV dacă este utilizat conform prescripției

PrEP nu previne graviditatea sau ITS

Efecte adverse:

- 1 din 10 utilizatori PrEP pot avea grețuri, crampe abdominale, cefalee, de obicei de intensitate moderată care se rezolvă timp de 1 lună de la administrare PrEP.
- 1 din 200 înregistrează nivele crescute de creatinină (tipic reversibile la stopare PrEP)
- 1% suferă de pierderi a densității minerale osoase ce se restabilește la stopare PrEP

Teste inițiale :

- Testul HIV – fiecare 3 luni,
- Creatinina – fiecare 6 luni,
- HBsAg – o dată pe an,
- Anti HCV sumar – o dată pe an,
- Screening ITS (Syphilis) – fiecare 6 luni

Situații speciale:

- Expunere la HIV în ultimele 72 ore: de utilizat PEP pentru 28 zile, apoi de trecut la PrEP
- Simptome virale acute : de considerat retestarea peste 1 lună în cazul rezultatului negativ - inițierea PrEP
- Graviditate și alăptare : se poate de oferit și de continuat PrEP
- Dacă HBs Ag e negativ se recomandă vaccinare ; dacă HBsAg e pozitiv de evaluat indicațiile pentru tratament ; atenție la posibilitatea de reactivare a hepatitei B la stoparea PrEP

Adolescenți : pot beneficia de vizite mai frecvente, de exemplu întâlniri lunare.

**Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru protocolul clinic național
"Profilaxia Pre-expunere la infecția HIV"**

DOMENIUL PROMPT				
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	se completează doar în cazul auditului extern	(denumirea oficială)	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	se completează doar în cazul auditului extern	(nume, prenume)	
3	Numele medicului curant	se completează doar în cazul auditului intern	(nume, prenume)	
4	Numărul cartelei de ambulator a pacientului			
6	Data nașterii pacientului/ei		(ZZ/LL/AAAA sau necunoscut: 99/99/9999)	
7	Sexul pacientului/ei		1 - masculin, 2 - feminin	
8	Mediul de reședință		1 - urban, 2 - rural, 9 - necunoscut	
9	Apartenența la grup de risc cu infectare HIV (poate fi selectat mai mult de un răspuns)		1. UDI 2. LSC 3. MSM 4. pereche discordantă 5. altele 9. necunoscut	
10	Data ultimei adresării		(ZZ/LL/AAAA sau necunoscut: 99/99/9999)	
11	Au fost înregistrate adresări pentru PrEP anterior		1 - da	
			2 - nu	
12	Data penultimei adresări		(ZZ/LL/AAAA sau necunoscut: 99/99/9999)	
TRATAMENTUL				
13	Tratamentul ARV a fost inițiat		1 - da	
			2 - nu	↓ 16
14	Când a fost inițiat tratamentul		(ZZ/LL/AAAA sau necunoscut: 99/99/9999)	
15	Tratamentul ARV se continuă în prezent		1 - da	
			2 - nu	↓ 16
15	Când a fost finisat tratamentul		ZZ/LL/AAAA	
16	Data evaluării		ZZ/LL/AAAA	

BIBLIOGRAFIE

1. WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV-infection. Recommendations for a public health approach, second edition 2016 - <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> (WHO 2016).
2. A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) - Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents – <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (DHHS 2016).
3. EACS Guidelines, version 9.0 - <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (EACS 2017).
4. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011 - http://www.bhiva.org/documents/guidelines/tb/hiv_954_online_final.pdf (BHIVA 2011)
5. Serbulenco A., Gherman A., Holban T., Rusu G., și alții. Ghid Național de Tratament și Îngrijiri în Infecția HIV și SIDA, Chisinau 2010.
6. Pîrîfnă L., Popovici S., Nagîț A., Oltu Iu. și alții. Infecția cu HIV la adult și adolescent, Protocol clinic național, Chișinău 2014
7. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; second edition 2016.
9. Fox M, Rosen S. Systematic review of interventions to facilitate linkage to care to support development of the WHO 2015 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Web Supplement B.
10. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en>, accessed 25 August 2017)
11. WHO, UNICEF, UNAIDS. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en>, accessed 10 August 2017).
12. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV: recommendations for a public health approach and considerations for policy-makers and managers. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>, accessed 25 August 2017).
13. Anglemyer A, Rutherford G, Horvath H, Vitória M, Doherty M. Universal antiretroviral therapy for asymptomatic adults and adolescents with HIV-1 infection and CD4+ T-cell counts ≥ 500 cells/ μ l: a systematic review and meta-analysis. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 30 July 2017).
14. WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Web annex. 2013. Monitoring for renal toxicity in people receiving tenofovir and on tenofovir toxicity and how it affects disability-adjusted life-years and quality-adjusted life-years. Systematic reviews and GRADE tables (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127935/1/WHO_HIV_2014.1_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 10 July 2017).

15. McCormack PL. Dolutegravir: a review of its use in the management of HIV-1 infection in adolescents and adults. *Drugs*. 2014;74:1241–52.
16. Ghidul TARV România 2013 – 2014
(http://www.cnlas.ro/images/doc/GhidTARV_2014.pdf, accesat 24 August 2017)
17. WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: World Health Organization; 2016 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246114/1/9789241549691-eng.pdf?ua=1>
18. WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis*. Geneva: World Health Organization; 2016 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246165/1/9789241549714-eng.pdf?ua=1>
19. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf?ua=1>
20. Ensuring human rights in the provision of contraceptive information and services, Guidance and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2014
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/102539/1/9789241506748_eng.pdf?ua=1
21. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2016
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1
22. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf