

Lo screening via web di HIV per la prevenzione della presentazione tardiva e della mortalità correlata nella Regione Abruzzo.

Web-based screening of HIV to prevent AIDS presentation and associated mortality in the Abruzzo Region.

Federica Sozio, Polilli E, Di Stefano P, Girinelli G, Tarquini PL, D'Alessandro M, Mariani R., Vignale F, Vecchiet J, Antonelli S, Sciotti MP, Iapatre N, Grimaldi A, Parruti G.

Riassunto

L'efficacia della terapia antiretrovirale (TARV) ha permesso un significativo allungamento dell'aspettativa di vita nel paziente HIV, ma la presentazione tardiva (LP) resta ancora gravata da elevata mortalità.

Sono pertanto necessari programmi per il depistaggio tempestivo dell'infezione da HIV nei soggetti asintomatici inconsapevoli. L'analisi presentata descrive le caratteristiche dei pazienti diagnosticati con infezione da HIV nella Regione Abruzzo nell'ultimo quinquennio, nel contesto del progetto regionale di prevenzione della diagnosi tardiva di HIV, basato sullo screening dedicato e anonimo con prenotazione via web sul sito:

www.failtestanchetu.it.

La raccolta ha incluso tutte le nuove diagnosi di sieropositività HIV dal Febbraio 2014 al Dicembre 2018, diagnosticate e rivolte ad una delle sei Unità Operative di Malattie Infettive d'Abruzzo, analizzando le differenze nelle caratteristiche di presentazione del naive quando la diagnosi provenisse dal programma screening regionale (gruppo "web") o da consuete vie di diagnosi (ospedalizzazione, screening sul territorio o in gravidanza, donazioni, SerD: gruppo "standard"). Abbiamo analizzato i nuovi 381 casi di HIV diagnosticati in Abruzzo, 76.6% maschi, 71.5% italiani, 52.1% eterosessuali, di età media 40.2 ± 12.3 anni, con 290 ± 237 cellule CD4/mmc alla diagnosi. Gli 82 pazienti (21.6%) appartenenti al gruppo "web" risultano significativamente più giovani (34.2 ± 10.4 vs 41.8 ± 12.3 anni, $p < 0.001$), più frequentemente donne, stranieri ed eterosessuali. La conta CD4 e la LP risultano sovrapponibili nei due gruppi (279 ± 235 vs 324 ± 234 cell/mmc standard vs web, $p = 0.13$ e 45.8% vs 36.8% , $p = 0.16$) con presentazione in AIDS più frequente nel gruppo "standard" (88 vs 12 casi, $p = 0.006$) e nessun decesso nel gruppo "web" in confronto ai 26 nel gruppo standard ($p = 0.005$).

Nel gruppo web è stata osservata quindi una significativa riduzione dei casi di AIDS e della mortalità in tutte le classi di rischio. La strategia proposta è in corso di valutazione per costo-efficacia ed è stata inserita nel Piano Nazionale AIDS come riproponibile modello di screening.

Abstract

Antiretroviral (ARV) therapy allowed a significant lengthening of life expectancy in HIV patients, but the late presentation (LP) still remains burdened by high mortality. Programs are therefore needed for the timely screening of HIV infection. The presented analysis describes the characteristics of the new diagnoses in the Abruzzo region, with significant differences for infections diagnosed by standard routes (standard group) compared to the diagnoses that emerged in the context of the regional project for the prevention of late diagnosis of HIV www.failtestanchetu.it, dedicated and anonymous screening based on an online booking (web group).

Data collection included all new HIV seropositive diagnoses from February 2014 to December 2018, diagnosed and addressed to one of the Units of Infectious Diseases of Abruzzo, analyzing the differences in the presentation characteristics of patients diagnosed in the regional screening program ("web" group) or in the usual ways (hospitalization, screening on the territory or during pregnancy, blood donations, SerD: "standard" group).

We analyzed 381 new cases of HIV diagnosed in Abruzzo: 76.6% male, 71.5% Italian, 52.1% heterosexual, average age 40.2 ± 12.3 years, with 290 ± 237 CD4 cells at diagnosis. Eighty-two patients (21.6%) belonging to the "web" group were significantly younger (34.2 ± 10.4 vs 41.8 ± 12.3 years, $p < 0.001$), more frequently women, foreigners and heterosexuals. The CD4 and LP counts were similar in the two groups (279 ± 235 vs 324 ± 234 cells/mmc standard vs web, $p = 0.13$ and 45.8% vs 36.8% , $p = 0.16$) with more frequent AIDS presentation in the "standard" group (88 vs 12 cases, $p = 0.006$) and no deaths in the "web" group versus 26 in the standard group ($p = 0.005$). Less cases of AIDS presentation and mortality in newly diagnosed patients were observed in all risk classes with a free web-based voluntary screening program. The proposed strategy is under evaluation for cost-effectiveness and has been included in the new National AIDS Plan as a reproducible screening model.

Autore per la corrispondenza:

Giustino Parruti
Via Fonte Romana 8,
65124 Pescara.

parrutig@gmail.com

Keywords:

HIV, test, screening, Late presenter, web

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2019; 4(4):72-76

DOI: 10.19198/JHA31483

Introduzione

In Italia più del 90% dei pazienti HIV positivi risulta in stabile soppressione virologica con terapia antiretrovirale (TARV) efficace e tollerata, garantendo una aspettativa di vita notevolmente migliorata rispetto al passato, quasi sovrapponibile a quella della popolazione generale. La mortalità legata alla condizione di infezione da HIV correla con lo stadio immunologico di presentazione, per cui la presentazione tardiva o “late presentation” (LP) resta tuttora un unmet need di grande rilievo clinico, con costi elevati ed outcome peggiori (1). Le difficoltà di una diagnosi precoce sono attribuibili soprattutto alla sottostima del problema da parte degli individui a rischio (2). Per questa ragione, nei paesi in via di sviluppo sono stati implementati programmi e progetti strategici di “screening” e/o “testing” finalizzati all’aumento ed alla tempestività della diagnosi di HIV dei soggetti inconsapevoli del loro sierostato.

Il programma di screening proposto dalle Unità Operative (UO) della Regione Abruzzo, basato sullo sviluppo di una piattaforma online finalizzata all’individuazione di persone ad alto rischio di HIV e altre infezioni sessualmente trasmissibili (IST) e alla prenotazione diretta del test via web in una delle sei UO, è un modello unico nel suo genere e, già da dati preliminari dei primi 15 mesi di attività, è risultato efficace nella diagnosi di HIV e delle altre IST (3). L’osservazione aggiornata al dicembre 2018 con focus su HIV ha confermato l’efficacia del test, attraverso un sistema di accesso basato sul web nel ridurre la presentazione in AIDS, la mortalità precoce per AIDS ed ogni causa. Un simile progetto è stato proposto come modello virtuoso e riproducibile e, pertanto, incluso nel Piano Nazionale AIDS (PNAIDS) (4).

Materiali e Metodi

Sono stati raccolti consecutivamente i dati epidemiologici, clinici e laboratoristici alla presentazione di tutte le nuove diagnosi di HIV incidenti nella Regione Abruzzo dal 15 febbraio 2014 al 31 dicembre 2018.

Le nuove diagnosi sono state collocate separatamente in 2 gruppi di pazienti: gruppo standard nel caso provenissero da vie consuete di depistaggio (ambulatori, ricoveri ospedalieri, screening presso SerD, centri trasfusionali e di emodonazione, screening per gravidanza) e gruppo

“web testing”, nel caso giungessero al percorso di reclutamento su prenotazione online attraverso il portale www.failtestanchetu.it attivato dalla Regione Abruzzo grazie al progetto regionale avviato nel febbraio 2014. Il progetto, che coinvolge tutte le 6 le UO di Malattie Infettive della Regione Abruzzo, consiste nell’offerta dei test di HIV, HBV, HCV e sifilide, in modalità anonima e gratuita come descritto in Polilli et al. (3). Infatti, attraverso il portale web è possibile accedere ad informazioni epidemiologiche circa le principali IST, inoltre è possibile accedere al test di autovalutazione, senza registrarsi e, attraverso un semplice autotest (breve flow chart di 12 domande sui comportamenti a rischio per HIV), si può ricevere in caso di alto rischio la raccomandazione a sottoporsi ai test diagnostici. Sempre attraverso la stessa piattaforma on line si dà infine la possibilità di prenotare i test per IST da effettuare in uno dei 6 centri di Malattie Infettive su un calendario registrandosi con un nickname per garantire l’anonimato.

Abbiamo quindi condotto un’analisi sulle differenze epidemiologiche, cliniche e laboratoristiche delle nuove diagnosi di HIV dei due gruppi. La “late presentation” è stata definita quando i linfociti T CD4 erano al di sotto di 350 cell/mm³, la “very late presentation” è stata definita come una nuova diagnosi in presenza di una delle patologie definenti AIDS. I dati sono stati analizzati mediante il software Stata 11.0. La significatività delle variabili continue è stata valutata con il t-test mentre quella delle variabili categoriche con il test del chi-quadrato. I valori sono stati considerati significativamente differenti per $p < 0.05$.

Risultati

Durante i 59 mesi di osservazione considerati sono stati registrati 381 nuovi casi di HIV con età media di 40.2 ± 12.3 anni (range 15 - 83 anni) e con una percentuale del 23.4% (89) di pazienti di genere femminile. Il 38.1% pazienti (145) è stato diagnosticato presso la UO complessa (UOC) di Pescara, il 19.4% (74) presso la UO di Teramo, il 14.4% (55) presso la UO di Chieti, il 12.6% (48) presso l’UO di Vasto, il 7.8% (30) presso l’UO L’Aquila ed il 7.6% (29) presso l’UO di Avezzano. Il numero di individui positivi per anno era risultato più basso nel triennio 2014-2016 (66 nel 2014, 69 nel 2015, 67 nel 2016) rispetto al biennio 2017-2018 in cui sono stati registrati rispettivamente 90 e 89 nuove diagnosi. Ottantadue pazienti (21.6%) sono arrivati

alla diagnosi attraverso il programma di screening con accesso e prenotazione attraverso il web. Il 71.5% (271) delle nuove diagnosi erano di nazionalità italiana e l'86.0% avvenute per trasmissione sessuale (52.1% eterosessuale). Alla presentazione la media dei linfociti T CD4 è risultata di 290 ± 237 cellule/mm3 con 229 (62.2%) pazienti risultati con Linfociti T-CD4 <350cell/mm3; il 43.7% rientrava nei criteri di Very Late Presenter; 100 pazienti (26.4%) erano AIDS-presenter mentre 26 (7.4%) sono deceduti durante il tempo di osservazione.

Tra i 2 gruppi considerati gli individui risultati positivi attraverso il web erano significativamente più giovani (34.2±10.4 vs 41.8±12.3 anni, p<0.001) con una percentuale maggiore di pazienti di genere femminile (32.9% vs 20.5%, p=0.019) rispetto ai pazienti del gruppo standard. I due gruppi inoltre sono risultati differenti per nazionalità (tabella 1), e per fattori di rischio. La trasmissione eterosessuale è stata riportata nel 49.8% dei casi nel gruppo "standard" e nel 61.7% dei casi nel gruppo "web", p=0.05. I valori medi dei

linfociti T CD4 non sono risultati significativamente differenti tra i 2 gruppi (297±235 cell/mm3 vs 324±234 cell/mm3, p=0.13); pazienti con Linfociti T-CD4 <200 cell/mm3 erano più numerosi nel gruppo standard (45.8% vs 36.8%, p=0.16); pazienti con Linfociti T-CD4 <350 cell/mm3 erano distribuiti uniformemente tra i 2 gruppi (63.7% vs 67.9%, p=0.34). L'AIDS presentation (88, %vs. 12, %, p=0.006) e la mortalità (9.5% vs 0%, p<0.05) sono risultate significativamente più frequenti nel "gruppo standard" rispetto al "gruppo web tested".

Il programma di screening allargato ai test per le quattro MST indagate si è dimostrato vantaggioso dalle analisi effettuate sinora degli indicatori di accesso ed utilizzo del sito web. Ulteriori implementazioni potrebbero ulteriormente favorire e rendere fruibile un simile programma di test, estendendo a tutto il territorio nazionale le stesse modalità di anonimato e gratuità. Una valutazione degli indicatori di risultato utili per una riproposizione a livello nazionale è proposta nella **Tabella 1**.

INTERVENTI PROPOSTI	INDICATORI DI RISULTATO
Rimuovere gli ostacoli normativi, regolamentari e amministrativi all'implementazione di programmi Web Based Counseling and Testing .	Coinvolgimento della Conferenza Stato regioni per la definizione di una piattaforma unica per l'autorizzazione del progetto Web nell'ambito dei Piani Regionali di Prevenzione. Superamento delle attuali limitazioni normative all'accesso gratuito ai test sierologici per HCV, HBV e sifilide quando effettuati con il test per HIV; Superamento delle limitazioni per la l'autorizzazione della prenotazione del test via Web, senza coinvolgimento del personale AUSL e CUP.
Consolidare nuove tecnologie informatiche per facilitare l'accesso al test.	Verificare il numero di navigatori cha hanno avuto accesso al sito web.
Utilizzo del <i>self calculator</i> .	Numero di profili ad alto rischio per HIV e altre MST rilevate dal <i>self calculator</i> .
Implementare o consolidare dove esistente la prenotazione online del test per HIV in completo anonimato al di fuori delle operazioni di routine ospedaliera.	Numero di prenotazioni dei test online.
Garantire la presenza di ambulatori dedicati al prelievo.	Mappatura dei punti prelievo con offerta di test gratuito, senza necessità di prescrizione medica e con possibilità di anonimato.
Normalizzare la gratuità del test anche per altre MST (HBV, HCV, Sifilide) oltre che per HIV.	Numero di test effettuati per la ricerca di anticorpi anti HIV, HBV, HCV e Sifilide per ogni cittadino che prenota il prelievo.
Attivare campagne per la prevenzione dell'infezione e per l'accesso al test finalizzate alla diffusione della conoscenza del sito www.failtestanchetu.it	Numero di campagne di sensibilizzazione per la conoscenza del sito www.failtestanchetu.it
Mirare strategie di promozione ed accesso al test coinvolgendo attivamente la comunità e le organizzazioni che lavorano con le popolazioni a maggior prevalenza.	Numero di giorni o settimane dedicate a strategie per l'implementazione del test presso le popolazioni più a rischio. (Es: numero di giornate in cui personale dedicato si reca presso comunità ad alto rischio per favorire il prelievo del sangue ai fini del test per HIV).
Attivare possibili procedure di partner notification e fornire counselling, testing ai partner delle persone con nuovo riscontro di infezione da HIV.	Numero di partner di soggetti in cui sia stata effettuata diagnosi di infezione HIV che hanno effettuato i test per HIV e altre MST.
Strategie di post counselling al fine di favorire l'entrata in cura delle nuove diagnosi di HIV provenienti dal programma web testing.	Numero di individui HIV entrati in cura e numero dei persi al follow up.

Tabella 1. Interventi proposti e indicatori di risultato.

Discussione

I soggetti non diagnosticati ma viventi con infezione da HIV in Europa si stimano intorno al 13-16% degli individui che vivono con l'HIV; sono responsabili di due terzi delle nuove infezioni da HIV (5-7). La mancata somministrazione del test oltre che ad aumentare la trasmissione di nuove infezioni può avere un impatto significativo sulla salute degli infetti a causa del ritardo della diagnosi, dei trattamenti e per la progressione clinica dei pazienti (8-11).

In Europa e negli Stati Uniti è sempre più alto il numero delle persone che raccolgono informazioni sulla salute e cerca accesso ai servizi sanitari attraverso il web. Per questo motivo sono stati sviluppati diversi progetti per ridurre la barriera al test per HIV, per MST e per favorire la diffusione del test agli individui più a rischio. Diversi progetti per favorire l'emersione di nuove diagnosi di HIV da individui inconsapevoli del loro sierostato sono stati implementati in diverse aree europee, alcuni hanno incluso anche un sistema di calcolo che permette un'autovalutazione del rischio di infezione, per aumentare la coscienza del rischio tra gli utenti del web, per individuare e spingere al test selettivamente persone della popolazione a maggior rischio, evitando così l'accesso dei non esposti (12-16). Tuttavia, le strategie più convenzionali per favorire la diffusione degli screening, come le campagne di educazione e sensibilizzazione, hanno riportato un'efficacia parziale negli anni recenti in tutto il mondo (17-19). Ad oggi, persistono ancora barriere strutturali, tra queste c'è spesso la mancanza di integrazione dell'offerta di test HIV e IST, una mancata diversificazione dei canali di offerta e di accesso allo screening, e infine domina l'aspetto economico del costo del test, sul quale vi sono stati in Italia investimenti meno cospicui che in altri Stati. L'esperienza abruzzese tramite il sito www.failtestanchetu.it permette la prenotazione diretta in una qualunque delle sedi abruzzesi di Malattie Infettive ed è stato progettato in questo modo anche per favorire l'informalità dell'offerta dei test e soprattutto favorire la privacy. L'informalità e la riservatezza sono infatti promosse attraverso l'assegnazione di spazi e luoghi dedicati, di personale specializzato e disponibile per questo progetto al di fuori del normale orario di servizio. Il programma comprende anche un counselling pre-test, un counselling post-test e il *linkage to care* dei soggetti positivi (20).

Attraverso un'analisi precedente avevamo riportato per la prima volta i risultati dei primi 15 mesi di attività

nel programma di "HIV Testing" basata su web ed avevamo dimostrato che questa via complementare agli standard di cura esistenti intercettava approssimativamente 1% di individui sieropositivi tra tutte le persone che prenotavano ed effettuavano il test attraverso il sito online (3). In questo modo il progetto ha aumentato del 21.5% (82/381) le "performance" di diagnosi di HIV nella regione Abruzzo, risultando particolarmente efficace nella diagnosi di soggetti più giovani, verosimilmente in ragione della maggiore confidenza di queste fasce di età con i mezzi informatici. La popolazione di sieropositivi intercettata dal progetto web testing è rappresentata soprattutto da individui a rischio eterosessuale (61%); per 2/3 di sesso maschile; da individui di etnia afroamericana (45.1%) e di nazionalità italiana (43%), quest'ultimi risultati poco numerosi rispetto al totale delle nuove diagnosi incidenti nel nostro territorio (70%). Tali risultati sono facilmente giustificabili se consideriamo che il servizio è stato utilizzato stabilmente da parte dei Centri di accoglienza, dalle associazioni per homeless e dalle donne vittime di tratta, che normalmente giungono alla diagnosi durante gli screening gravidici o in fasi avanzate di malattia. La stabilità nei primi tre anni del numero di diagnosi, ed il loro aumento nei successivi 2 anni, conferma i dati preliminari di uniformità di accesso della popolazione e che esclude la presenza di aver intercettato un cluster epidemico. Dal punto di vista clinico il tasso di LP è risultato significativamente elevato, con più del 40% dei soggetti alla diagnosi con assetto immunologico compromesso, e poco meno del 10% già in fase conclamata. La presentazione tardiva differisce nei due gruppi, ma non abbastanza da raggiungere la significatività statistica quando categorizzata per Linfociti T CD4 <350 cell/mL, né per immunodeplezione più profonda (CD4 <200 cell/mL). Nonostante questi risultati il progetto web testing sembra intercettare infezioni meno avanzate offrendo la possibilità alle nuove diagnosi di entrare in cura prima della progressione clinica della malattia. Infatti, il progetto di screening differenzia maggiormente le forme asintomatiche dalle cliniche, che invece sono più frequenti nelle diagnosi per vie standard di cura e, mentre non è stato registrato alcun decesso nel gruppo "web", nel gruppo standard sono stati documentati 26 exitus. A conferma di queste evidenze il programma di screening "web-based" ha dimostrato di individuare nuovi casi con un ridotto numero di AIDS presenter rispetto alle presentazioni pervenute dai percorsi di diagnosi convenzionali.

La fattibilità della proposta di rendere gratuiti i test per le IST è già stata dimostrata da alcune realtà italiane. In altri contesti, l'offerta gratuita dei test, intesa come incentivo ai test medesimi, è stata efficace nella promozione dell'accesso ai servizi sanitari per la maternità ed a quelli per la prevenzione della malaria. Le Regioni Piemonte e Lombardia hanno autorizzato la gratuità dei test per IST in numerosi ambiti diagnostici aggiuntivi oltre al ricovero ospedaliero (21-22).

Questa esperienza mostra che l'incentivo di una prenotazione rassicurante via web, associato a quello di una contestuale gratuità del test per altre IST, può sortire risultati interessanti rispetto all'obiettivo di una accelerazione dell'emersione di HIV ed altre IST. La strategia proposta è in corso di valutazione formale per analisi di costo-efficacia ed è stata inserita nel PNAIDS come riproponibile modello di screening a livello nazionale. ■

BIBLIOGRAFIA

1. D'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Girardi E, et al. *Late presenters in new HIV diagnoses from an Italian cohort of HIV-infected patients: prevalence and clinical outcome*. *Antivir Ther*. 2011; 16: 1103-12.
2. D'Arminio Monforte A, Antinori A, Girardi E, et al. *HIV-Infected Late Presenter Patients*. *AIDS Res Treat*. 2012; 2012: 902679.
3. Polilli E, Sozio F, Di Stefano P, et al. *Web-Based HIV Testing in Abruzzo, Italy: Analysis of 15-month Activity Results*. *AIDS Patient Care STDS*. 2016; 30:471-5.
4. Ministero della Salute. Piano Nazionale AIDS 2017. Ultimo accesso http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf
5. Regine V, Dorrucchi M, Pezzotti P, et al. *The Regional Representatives Of The National Hiv Surveillance System. People living with undiagnosed HIV infection and a low CD4 count: estimates from surveillance data, Italy, 2012 to 2014*. *Euro Surveill*. 2018; 23.
6. Gourlay A, Noori T, Pharris A, et al; *European HIV continuum of care working group. The Human Immunodeficiency Virus Continuum of Care in European Union Countries in 2013: Data and Challenges*. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 1644-56.
7. Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C. *HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection*. *AIDS*; 2012; 26: 893-6.
8. Price MJ, Ades AE, Soldan K, et al. *The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis*. *Health Technol Assess*. 2016; 20: 1-250.
9. Sequeira S, Morgan JR, Fagan M, Hsu KK, Drainoni ML. *Evaluating Quality of Care for Sexually Transmitted Infections in Different Clinical Settings*. *Sex Transm Dis*. 2015; 42: 717-24.
10. Althaus CL, Turner KM, Mercer CH, et al. *Effectiveness and cost-effectiveness of traditional and new partner notification technologies for curable sexually transmitted infections: observational study, systematic reviews and mathematical modelling*. *Health Technol Assess*. 2014; 18: 1-100, vii-viii.
11. Lynn WA, Lightman S. *Syphilis and HIV: A dangerous combination*. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:456-466. *Control EcfdPa*. HIV/AIDS surveillance in Europe. Stockholm: ECDC. 2011.
12. Van Sighem A, Nakagawa F, De Angelis D, et al. *Estimating HIV Incidence, Time to Diagnosis, and the Undiagnosed HIV Epidemic Using Routine Surveillance Data*. *Epidemiology* 2015; 26: 653-60.
13. Hall HI, Frazier EL, Rhodes P, et al. *Differences in human immunodeficiency virus care and treatment among subpopulations in the United States*. *JAMA Intern Med*. 2013; 173: 1337-44.
14. Campsmith ML, Rhodes PH, Hall HI, Green TA. *Undiagnosed HIV prevalence among adults and adolescents in the United States at the end of 2006*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53: 619-24.
15. Supervie V, Ndawinz JD, Lodi S, Costagliola D. *The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies*. *AIDS*. 2014; 28: 1797-1804.
16. Holt M, Rawstorne P, Wilkinson J, Worth H, Bittman M, Kippax S. *HIV testing, gay community involvement and internet use: Social and behavioural correlates of HIV testing among Australian men who have sex with men*. *AIDS Behav*. 2012; 16: 13-22.
17. Han L, Bien CH, Wei C, et al. *HIV self-testing among online MSM in China: Implications for expanding HIV testing among key populations*. *JAIDS*. 2014; 67: 216-21.
18. Rayment M, Thornton A, Mandalia S, et al. *HIV testing in non-traditional settings-the HINTS study: A multi-centre observational study of feasibility and acceptability*. *PLoS One*. 2012; 7: e39530.
19. Paltiel AD, Walensky RP, Schackman BR, et al. *Expanded HIV screening in the United States: Effect on clinical outcomes, HIV transmission, and costs*. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 797-806.
20. Polilli E, Sozio F, Di Stefano P, Clerico L, Di Iorio G, Parruti G. *Preliminary evaluation of the impact of a Web-based HIV testing program in Abruzzo Region on the prevention of late HIV presentation and associated mortality*. *Int J Infect Dis*. 2018; 69: 44-6.
21. Giunta Regionale della Regione Piemonte, DGR 40, 1754, del 18 dicembre 2000.
22. Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia, *Serie Ordinaria n. 31 - Mercoledì 02 agosto 2017, pp. 32 e seguenti: D.g.r. 31 luglio 2017 - n. X/6968: Revisione e aggiornamento delle indicazioni in tema di sorveglianza, prevenzione e controllo delle infezioni sessualmente trasmesse (IST)*.