

XV Programma di Formazione A.I.D.S. 2013/2014”

Reggio Emilia-14 marzo 2014

Paola Scognamiglio

**Paola Scognamiglio**

Istituto Nazionale per  
le Malattie Infettive  
“Lazzaro Spallanzani”  
U.O.C. Epidemiologia  
Clinica



Istituto Nazionale per le Malattie  
Infettive  
“L. Spallanzani” ROME -ITALY

[paola.scognamiglio@inmi.it](mailto:paola.scognamiglio@inmi.it)

# Strategie dello screening per HIV e applicabilità dei test rapidi in ambito sanitario e extra sanitario"

# DIAGNOSI TARDIVA



Diversi studi condotti negli ultimi anni hanno evidenziato che la frequenza di ritardo diagnostico di infezione da HIV nei Paesi industrializzati varia tra 15% e 43%.

- Dati I.Co.NA (Italian Cohort Naive Antiretrovirals)**: 968 pazienti arruolati dal 1997 al 2000, il 29% ha ricevuto la diagnosi di infezione dopo aver sviluppato una condizione definente l'AIDS o ad un livello già avanzato di immunodepressione (conta linfociti CD4+ <200cell/mmc) (Girardi 2004);
- Dati del Centro operativo Aids (Coa) aggiornati al 2009**: in Europa la percentuale di persone che ha una diagnosi tardiva varia tra il 20% e il 50%, e oltre il 60% dei casi già in Aids non ha fatto terapia antiretrovirale prima della diagnosi;
- Dati Sendih** : dal 01/10/2004 al 30/04/2009 1766 nuove diagnosi nei centri del Lazio partecipanti con dati disponibili: il 34,2%

*In Italia, come negli altri paesi industrializzati, la percezione del rischio di contagio è bassa, soprattutto fra chi si infetta per via sessuale e fra gli stranieri.*

# DIAGNOSI TARDIVA



## Il ritardo nell'entrare in cura: uno schema logico

Ritardo di  
diagnosi di infezione

Ritardo di  
Accesso alle cure

**CONTAGIO**



**TEST HIV Ab+**



**VALUTAZIONE  
CLINICA E DI  
LABORATORIO**

## Benefici di una diagnosi precoce

- Precoce ingresso nelle cure, con miglioramento della qualità e della aspettativa di vita;
- Riduzione dei comportamenti a rischio;
- Riduzione della trasmissione a seguito dell'inizio della terapia HAART.

# DIAGNOSI TARDIVA



- ***Risoluzione del Parlamento Europeo del 20 novembre 2008 su HIV /AIDS*** : “E’ necessario formulare una strategia incentrata sui gruppi vulnerabili e ad alto rischio che promuova la diagnosi precoce di infezione da HIV e garantisca un tempestivo trattamento”.
- ***ISS 2010, “Accesso al test Hiv e modelli di intervento”***: “Si evidenzia una spiccata disomogeneità nell'esecuzione del test HIV, assenza di modalità di accesso e fruibilità condivise, soprattutto per gratuità, anonimato e colloquio di counselling pre e post test.

## ***Priorità:***

- 1. fornire indicazioni e strumenti utili ad unificare le modalità di accesso e fruibilità del Test HIV, tali da offrire a tutte le persone presenti sul territorio italiano le medesime opportunità.***
- 2. Rilanciare l’offerta del test come strategia per individuare il sommerso.***

# STRATEGIE DI SCREENING

<b>VCT (WHO/UNAIDS)</b> Client-initiated, voluntary HIV testing upon counselling	<b>Opt-out (CDC, 2006)</b> Routine test in all health care settings (adults, adolescents, pregnant women)	<b>Provider-initiated (WHO/UNAIDS, 2007)</b> Provider-initiated testing in health facilities
<ul style="list-style-type: none"> <li>Confidential for the client (declared and ensured)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Test result reflected in medical records</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tailored to 3 types of epidemic: low-level, concentrated and generalized</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Accompanied by counselling (not only information)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevention counselling should not be required</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simplified pre-test information individually/group session</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Conducted with informed consent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Separate written consent is not required (assumed unless one opts-out)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Informed consent is given individually, in private</li> </ul>

# Traditional Voluntary Counseling and Testing

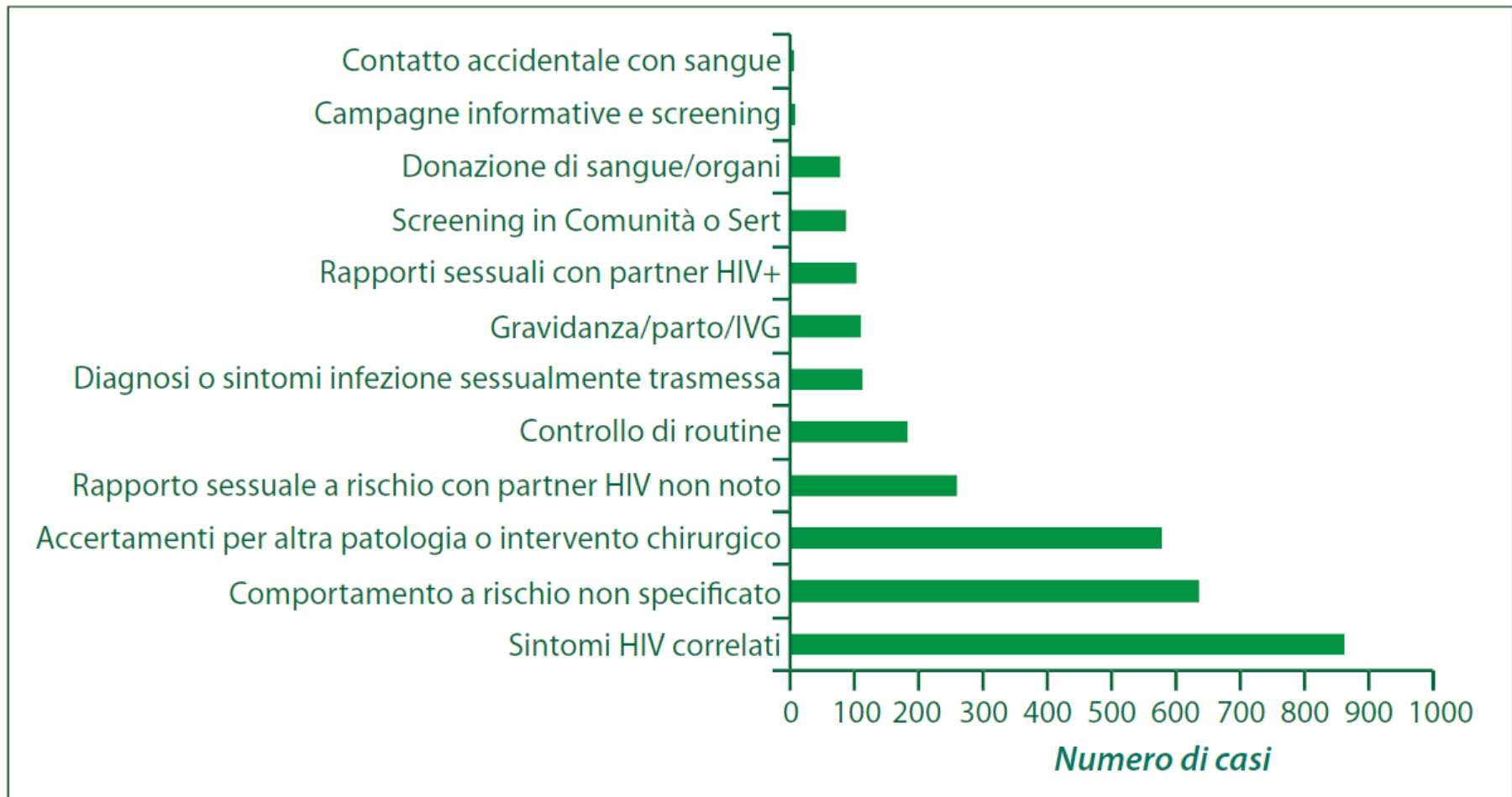
Test richiesto dal paziente (patient-initiated)

Punti da considerare

---

- Gratuità
- Confidenzialità
- Accesso facilitato
- Informazione
- Tempi di consegna del risultato
- Disponibilità del counseling
- Possibilità di anonimato
- Avvio alle cure

# Motivo di esecuzione del test delle nuove diagnosi di infezione da HIV (2012)



# GENERAL POPULATION SCREENING

strategia di offerta dello **screening HIV generalizzato** nelle strutture sanitarie a prescindere dalla valutazione di esposizione al rischio.

Costo-efficace per valori di prevalenza dell'infezione HIV >0,1%

*raccomandata dal CDC nel 2006, è condivisa anche dall'American College of Physicians (ACP), British HIV Association (BHIVA,) Haute Autorité de santé.*

*U.S. Preventive Services Task Force:* questo tipo di intervento comporterebbe un gran numero di pazienti da screenare per ciascun risultato clinico prevenuto

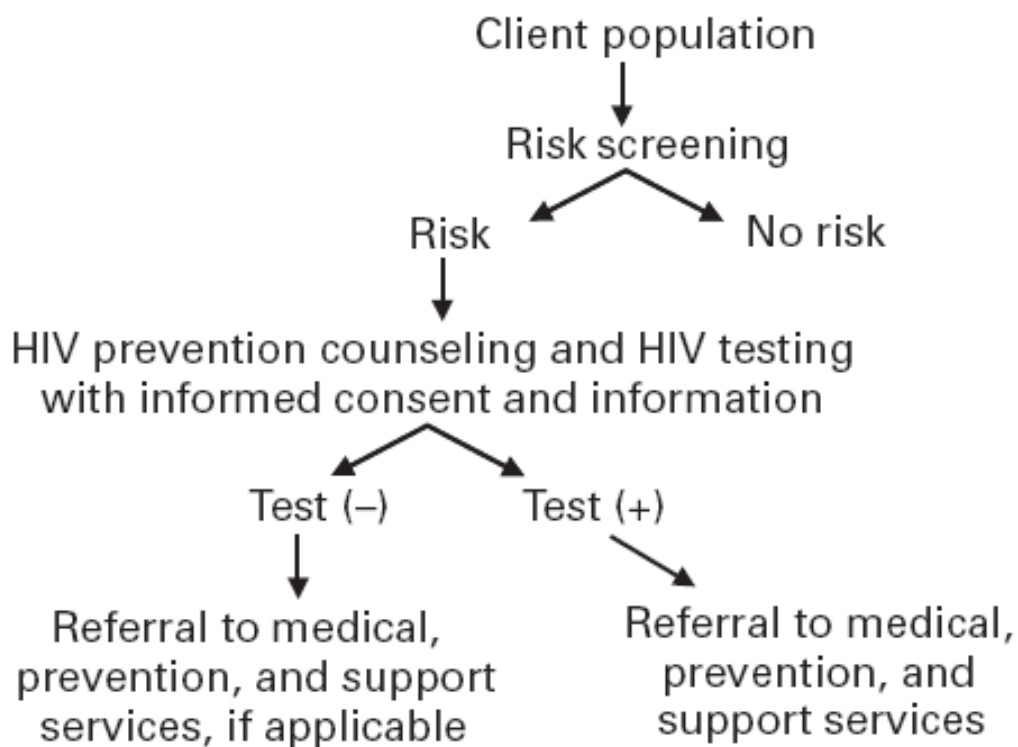


# Opt-in vs Opt-out

---

- ***Opt-in***: “Nella sua condizione potrebbe essere utile eseguire un test per HIV. Lei da il consenso a questo test ? ”
- ***Opt-out***: “Nella sua condizione è indicato eseguire un test per HIV. Lei è contrario all’esecuzione di questo test ? ”

# Offerta del test basata sulla valutazione individuale del rischio



# **Motivi per cui non si fa un risk assessment**

- **Paura di offendere il paziente**
- **tempo**
- **Difficoltà a discutere di sesso e/o droga**
- **Non sapere come farlo**
- **Problemi di confidenzialità**
- **Non considerare il rischio rilevante**
- **Paura della risposta affermativa**

# Test offerto attivamente

## Punti da considerare

---

- A chi offrirlo
- Dove offrirlo
- Come offrirlo
- Come utilizzare i nuovi strumenti diagnostici (test rapidi)

# REGULAR, TARGETED SCREENING

## Active offering of HIV test

### To Whom?

- MSM
- Drug users
- Migrants (coming from high prevalence areas)
- Persons engaged in prostitution
- Heterosexuals who have had more than one sexual partner during the last 12 months
- Persons whose sexual partners belong to above groups
- Persons whose sexual partners are infected by HIV+

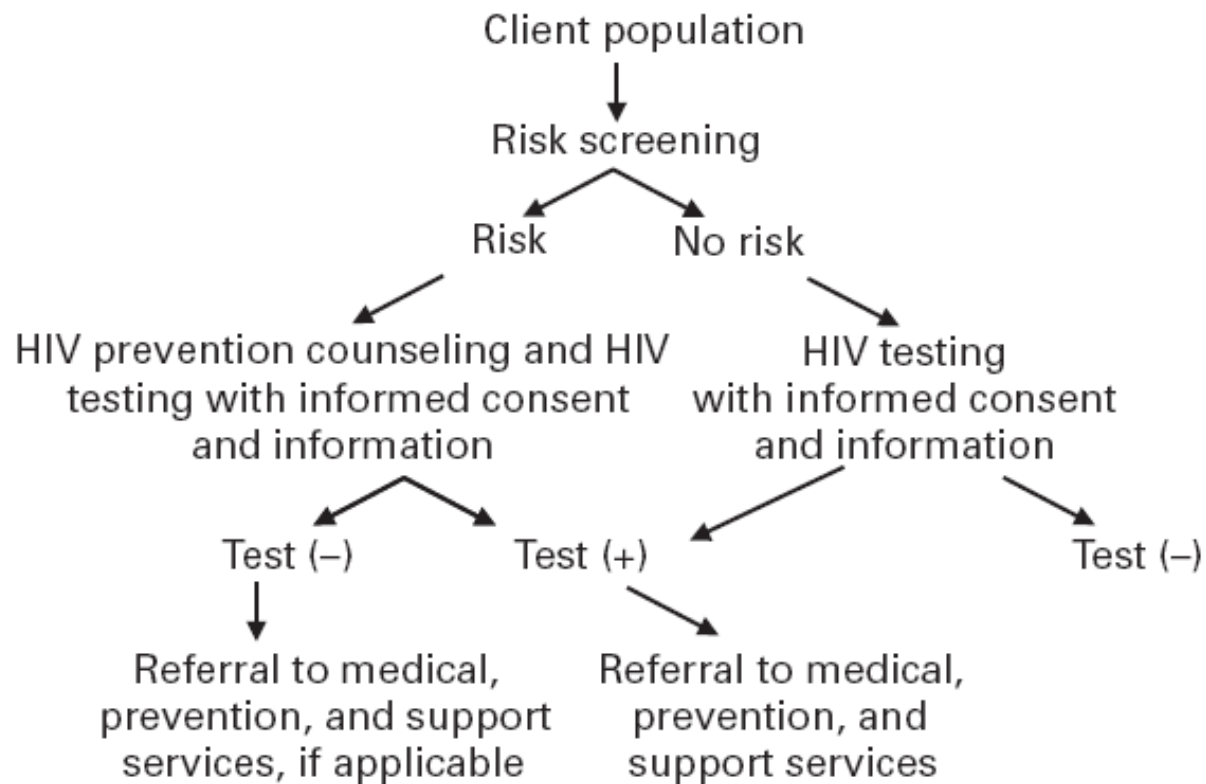
# REGULAR, TARGETED SCREENING

## Active offer of HIV test

### Where?

- Servizi per gravidanza
- Servizi per tossicodipendenze/alcoolismo
- Centri per MST
- Servizi per la cura della tubercolosi
- Servizi sanitari carcerari (?)
- ED

# Offerta del test routinaria



# ROUTINE SCREENING

## When?

People with undiagnosed HIV may potentially present to any hospital, clinic or primary care/general practice setting and offering HIV testing should be considered during any clinical contact **when a person presents with an indicator condition.**

Multiple medical specialties are involved in the care of individuals presenting with the conditions

**HIV Indicator Conditions: Guidance for  
Implementing Routine HIV  
testing in Adults**



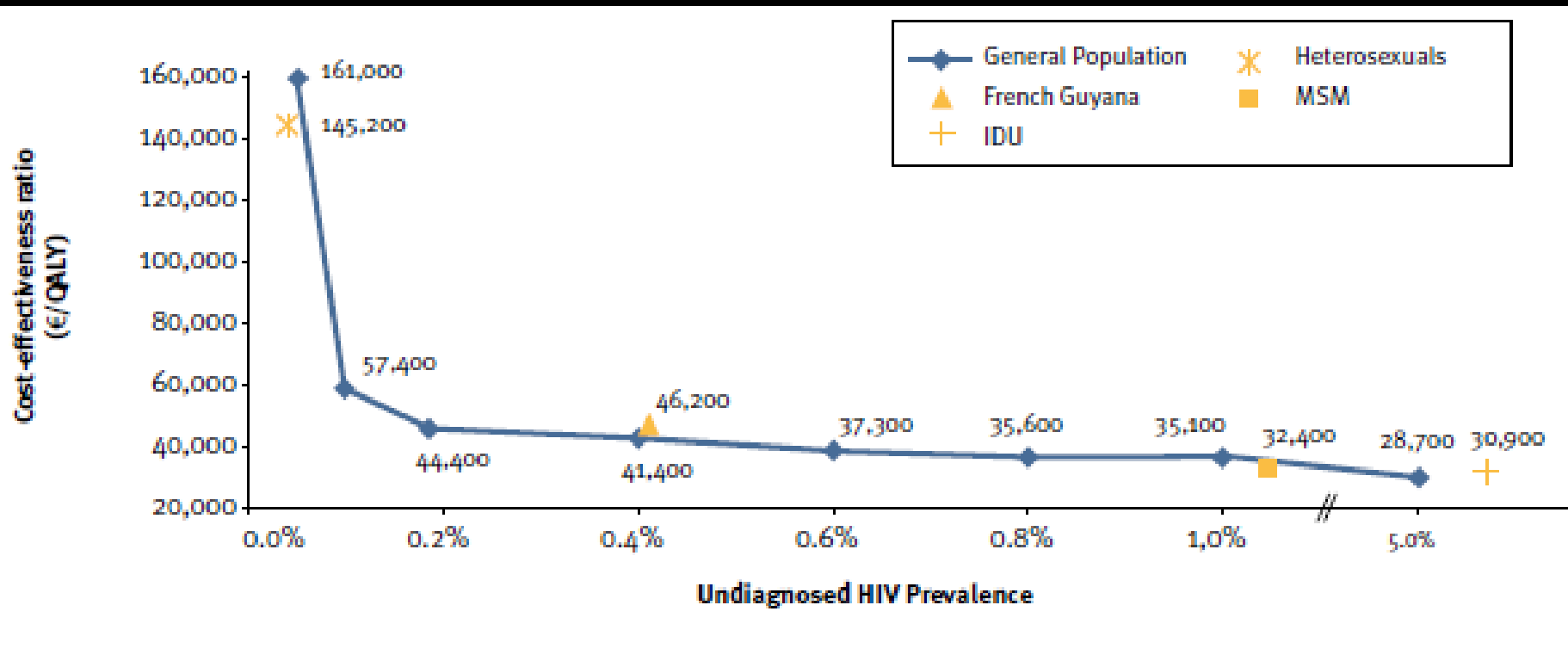


# Indicator diseases

*I sanitari dovrebbero offrire attivamente il test per infezione da HIV, indipendentemente dalle valutazioni specifiche su comportamenti a rischio, a tutte le persone per le quali venga posta la diagnosi di una patologia che:*

- *sia compresa nell'elenco delle patologie indicative di AIDS, o*
- *sia associata a una prevalenza di infezione da HIV >0,1%, o*
- *la cui gestione clinica possa essere fortemente influenzata dalla presenza dell'infezione da HIV.*

# COST-EFFECTIVENESS OF HIV TESTING IN FRANCE TO UNDIAGNOSED PREVALENCE



**Table 1: Definitions of indicator conditions and recommendations for HIV testing**

**1. Conditions which are AIDS defining among PLHIV\***

<b>Strongly recommend testing:</b>	<p><b>Neoplasms:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervical cancer</li> <li>• Non-Hodgkin lymphoma</li> <li>• Kaposi's sarcoma</li> </ul> <p><b>Bacterial infections</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mycobacterium Tuberculosis, pulmonary or extrapulmonary</li> <li>• Mycobacterium avium complex (MAC) or Mycobacterium kansasii, disseminated or extrapulmonary</li> <li>• Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary</li> <li>• Pneumonia, recurrent (2 or more episodes in 12 months)</li> <li>• Salmonella septicaemia, recurrent</li> </ul> <p><b>Viral infections</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytomegalovirus retinitis</li> <li>• Cytomegalovirus, other (except liver, spleen, glands)</li> <li>• Herpes simplex, ulcer(s) &gt;1 month/bronchitis/pneumonitis</li> <li>• Progressive multifocal leucoencephalopathy</li> </ul> <p><b>Parasitic infections</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebral toxoplasmosis</li> <li>• Cryptosporidiosis diarrhoea, &gt;1 month</li> <li>• Isosporiasis, &gt;1 month</li> <li>• Atypical disseminated leishmaniasis</li> <li>• Reactivation of American trypanosomiasis (meningoencephalitis or myocarditis)</li> </ul> <p><b>Fungal infections</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumocystis carinii pneumonia</li> <li>• Candidiasis, oesophageal</li> <li>• Candidiasis, bronchial/ tracheal/ lungs</li> <li>• Cryptococcosis, extra-pulmonary</li> <li>• Histoplasmosis, disseminated/ extra pulmonary</li> <li>• Coccidioidomycosis, disseminated/ extra pulmonary</li> <li>• Penicilliosis, disseminated</li> </ul>
------------------------------------	---

**3. Conditions where not identifying the presence of HIV infection may have significant adverse implications for the individual's clinical management despite that the estimated prevalence of HIV is most likely lower than 0.1%**

<b>Offer testing:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conditions requiring aggressive immuno-suppressive therapy:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer</li> <li>- Transplantation</li> <li>- Auto-immune disease treated with immunosuppressive therapy</li> </ul> </li> <li>• Primary space occupying lesion of the brain.</li> <li>• Idiopathic/Thrombotic thrombocytopenic purpura</li> </ul>
-----------------------	--

**2a. Conditions associated with an undiagnosed HIV prevalence of >0.1 %\*\***

<b>Strongly recommend testing:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexually transmitted infections</li> <li>• Malignant lymphoma</li> <li>• Anal cancer/dysplasia</li> <li>• Cervical dysplasia</li> <li>• Herpes zoster</li> <li>• Hepatitis B or C (acute or chronic)</li> <li>• Mononucleosis-like illness</li> <li>• Unexplained leukocytopenia/ thrombocytopenia lasting &gt;4 weeks</li> <li>• Seborrheic dermatitis/exanthema</li> <li>• Invasive pneumococcal disease</li> <li>• Unexplained fever</li> <li>• Candidaemia</li> <li>• Visceral leishmaniasis</li> <li>• Pregnancy (implications for the unborn child)</li> </ul>
------------------------------------	---

**2b. Other conditions considered likely to have an undiagnosed HIV prevalence of >0.1%**

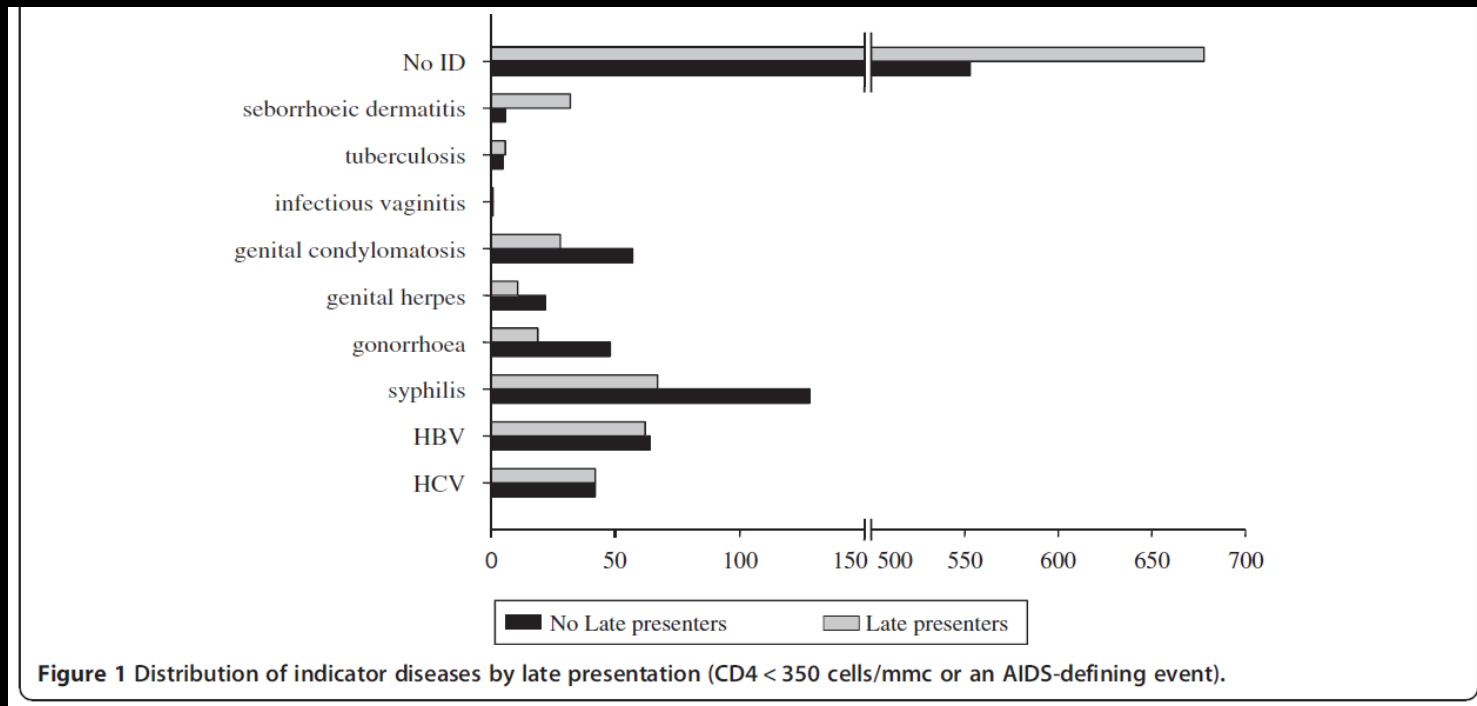
<b>Offer testing:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary lung cancer</li> <li>• Lymphocytic meningitis</li> <li>• Oral hairy leukoplakia</li> <li>• Severe or atypical psoriasis</li> <li>• Guillain-Barré syndrome</li> <li>• Mononeuritis</li> <li>• Subcortical dementia</li> <li>• Multiplesclerosis-like disease</li> <li>• Peripheral neuropathy</li> <li>• Unexplained weight loss</li> <li>• Unexplained lymphadenopathy</li> <li>• Unexplained oral candidiasis</li> <li>• Unexplained chronic diarrhoea</li> <li>• Unexplained chronic renal impairment</li> <li>• Hepatitis A</li> <li>• Community-acquired pneumonia</li> <li>• Candidiasis</li> </ul>
-----------------------	--

\* Based on CDC and WHO classification system [46]

\*\* References in appendix 2

Updates to the table based on future evidence of HIV prevalence in indicator conditions under 2b can be found at [www.hiveurope.eu](http://www.hiveurope.eu)

## The potential impact of routine testing of individuals with HIV indicator diseases in order to prevent late HIV diagnosis



- testing for HIV following diagnosis of an indicator disease significantly decreases the probability of late HIV diagnosis.
- for 5.5% of late HIV presenters, diagnosis could have been anticipated if they had been tested when an HIV indicator disease was diagnosed.
- this strategy needs to be complemented by client-centred interventions that aim to increase awareness in people who do not perceive themselves as being at risk for HIV.

## **Pneumologia/Malattie Apparato respiratorio:**

- Tubercolosi
- Polmonite P.carinii
- Polmoniti ricorrenti (2 o più episodi in 12 mesi)
- MAC
- Istoplasmosi disseminata o extra polmonare
- Polmonite/bronchite Herpes simplex
- Candidiasi bronchiale/polmonare
- Polmonite acquisita in comunità

## **Dermatologia/Dermatovenereologia/Malattie apparato genito-urinario:**

- Sarcoma di Kaposi
- Ulcera/e herpes simplex
- Leishmaniosi atipica disseminata
- Penicillosi disseminata
- Dermatite/esantema seborroica
- Herpes zoster
- Infezioni a trasmissione sessuale
- Psoriasi severo o r
- Candidemia
- Candidiasi

## **Gastroenterologia/Epatologia:**

- Diarrea da criptosporidiosi > 1 mese
- Microsporidiosi > 1 mese
- Isosporiasi > 1 mese
- Candidosi esofagea
- Epatite B o C (acuta o cronica)
- Diarrea cronica non spiegata

## **Oncologia:**

- Linfoma non-Hodgkin
- Sarcoma di Kaposi
- Cancro primitivo del polmone
- Cancro/displasia anale
- Cancro che richiede terapia immunosoppressiva aggressiva

## **Ginecologia/ostetricia:**

- Infezioni a trasmissione sessuale
- Epatite B o C (acuta o cronica)
- Gravidanza
- Displasia cervice uterina va aggressiva

## **Ematologia:**

- Linfoma non-Hodgkin; Linfoma maligno
- Leucopenia da più di 4 settimane
- Piastrinopenia da più di 4 settimane
- Linfoadenopatia
- Porpora trombotica trombocitopenica

## **Medicina interna:**

- sindrome simil-mononucleosica
- Polmonite ricorrente (2 o più episodi in 12 mesi)
- Malattia pneumococcica invasiva
- Perdita di peso di ndd
- Febbre di ndd
- Diarrea cronica di ndd
- Linfoadenopatia di ndd
- Leucopenia di ndd da più di 4 settimane
- Piastrinopenia di ndd da più di 4 settimane

## **Reumatologia**

- Malattia auto-immune che richiede terapia immunosoppressiva aggressiva

## **Oftalmologia:**

- Retinite da CMV

## **ORL:**

Candidosi tracheale/esofagea  
Sindrome simil-mononucleosica

## **Nefrologia:**

nefropatia cronica di ndd

## **Odontoiatria:**

Leucoplachia capelluta; Candidosi orale e esofagea  
Sarcoma di Kaposi

# Future directions for HIV testing

- **Rapid testing technology**
- detection of acute HIV infection
- self-testing expansion
- partner notification
- Expanded routine HIV screening



# PERCHÉ USARE TEST RAPIDI?



- ❖ Non invasività
- ❖ Facile lettura
- ❖ Risposta rapida (massimo 30 minuti)
- ❖ Alta sensibilità (100%) e specificità (>99%)
- ❖ Conservazione a temperatura ambiente
- ❖ Nessuna o scarsa reattività
- ❖ Nessuna richiesta di speciali attrezzature
- ❖ Minima abilità tecnica
- ❖ **Possono essere eseguiti al di fuori dei contesti clinici tradizionali!**

# HIV RAPID TESTS: SVANTAGGI

- Small numbers for each test run
- Quality Assurance/Quality Control at multiple sites
- Test performance varies by product
- Reader variability in interpretation of results
- Limited end-point stability of test results



# BODY FLUIDS USED FOR HIV RAPID TESTING

- Serum
- Plasma
- Whole blood
- Oral fluids

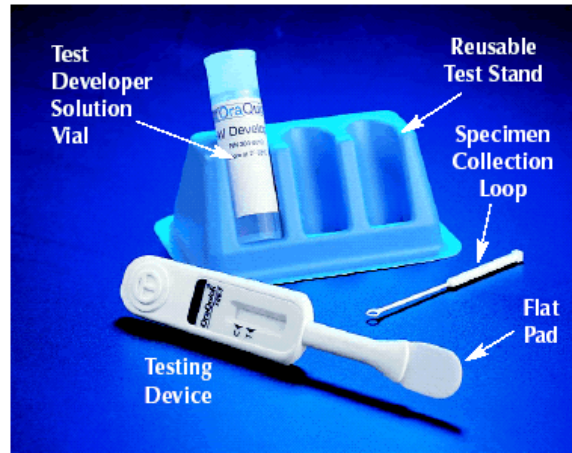
# CONFRONTO TRA TEST RAPIDI E CONVENZIONALI



**Table 1. Overall comparison of standard EIA and rapid HIV tests**

Features	Rapid HIV Tests	Standard EIA
Detection method	Detect HIV antibodies in whole blood, serum/plasma, saliva, urine	Detection of HIV antibodies in plasma/serum/oral fluid or urine
Diagnostic accuracy	High	High
Laboratory personnel	Any health care worker with basic training in performing the test	Skilled laboratory technician is required
Equipment	Minimal	Multiple equipment is required including equipment that requires electricity to perform
Refrigeration	No (most can be stored at 2–30 °C)	Required (Storage conditions 2–8 °C)
Time to perform	10–30 minutes	More than 2 hours

EIA—enzyme immunoassay.



Advance Quality



Determine



Insti

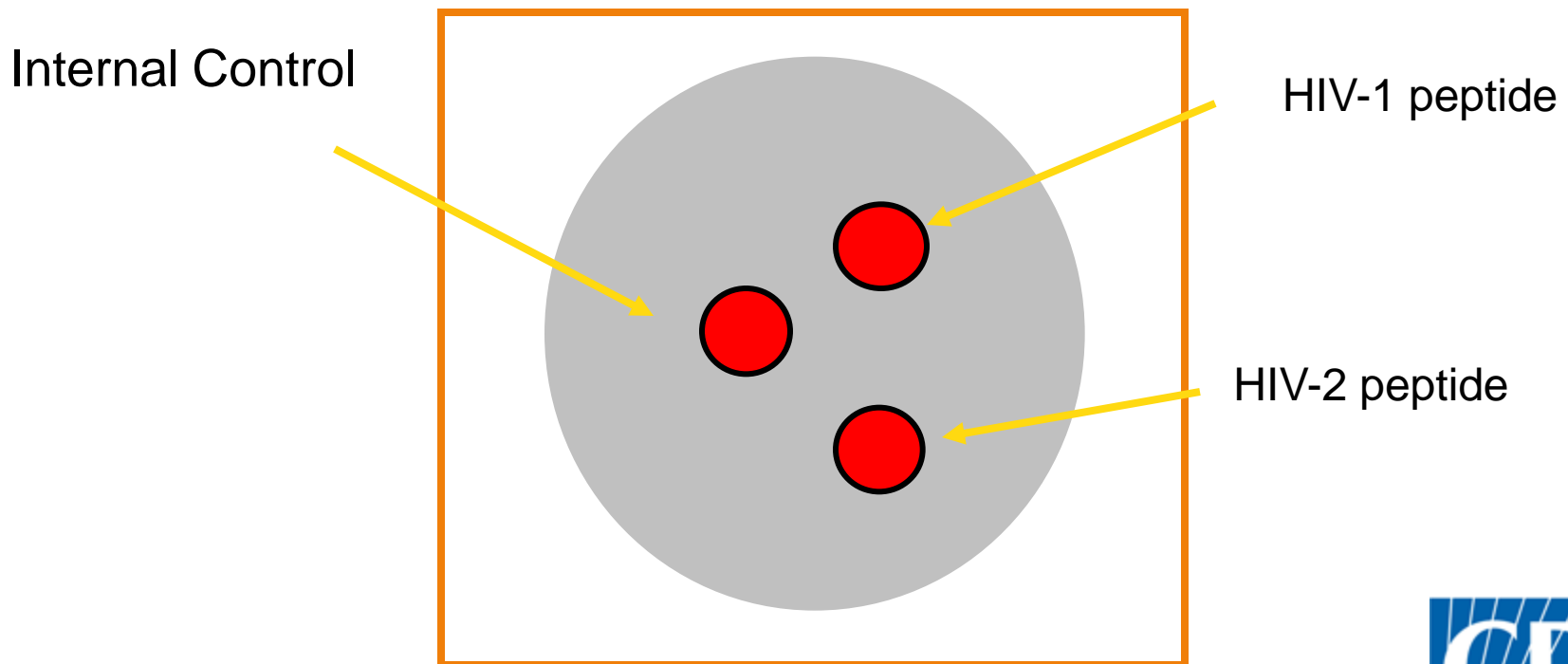
# Three Formats of HIV Rapid Tests

- Immunoconcentration (flow-through device)
- Immunochromatography (lateral flow)
- Particle agglutination



# How Immunoconcentration Works

HIV antibody links to bound HIV peptide antigens forming the color spot





# Reading Results: Genie II

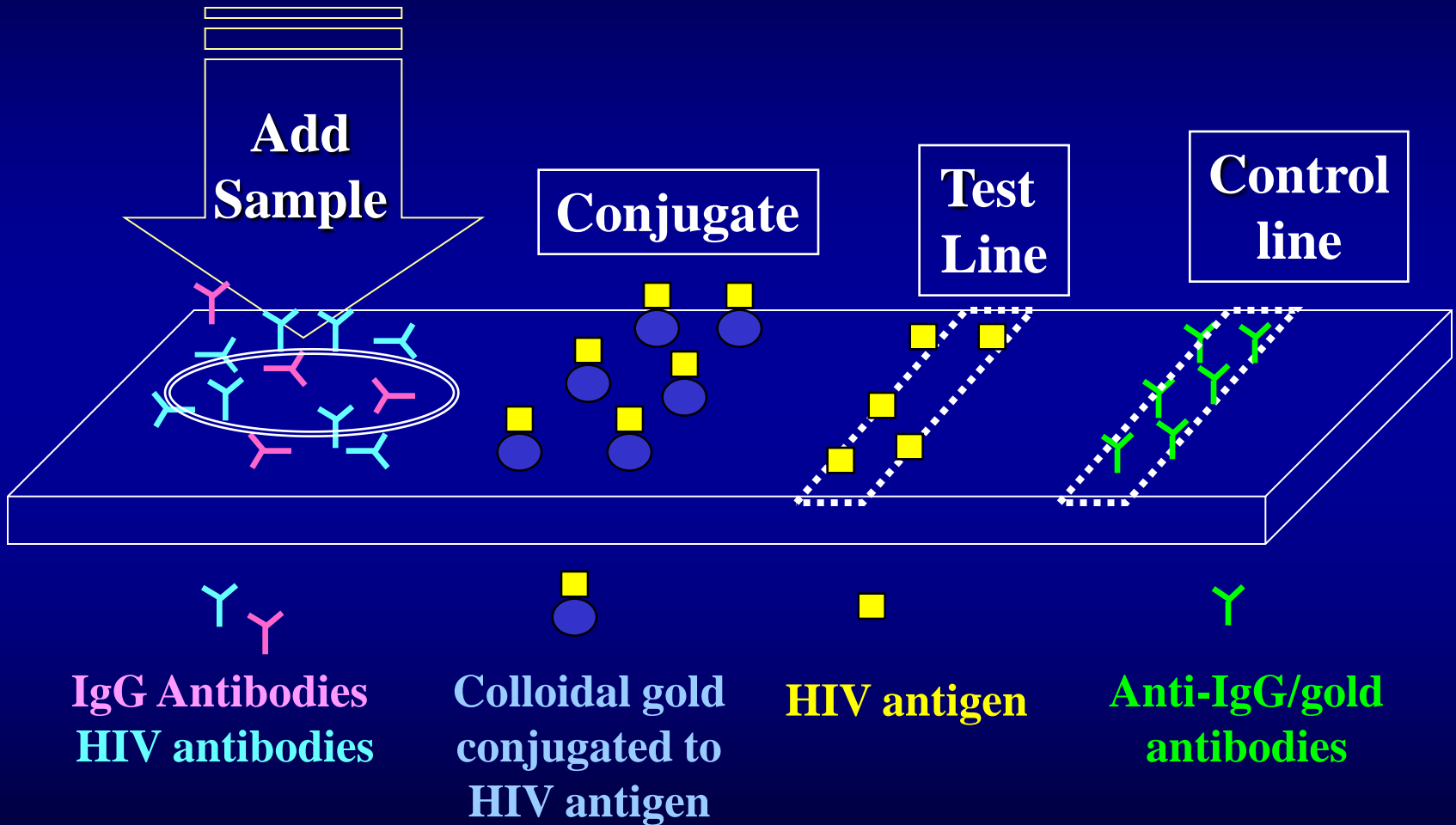


Non-reactive



Reactive

# How Immunochromatography Works



Lab workers



Health workers

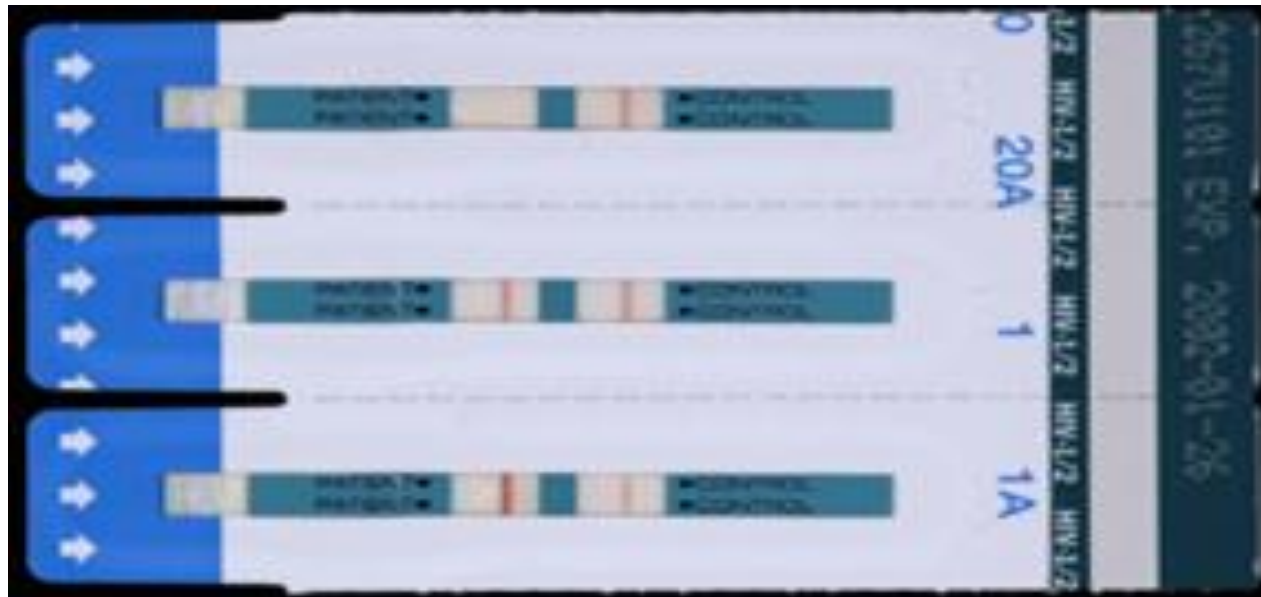




# Reading Results: Determine

Non-  
Reactive

Reactive



Sample  
Pad

Test line

Control line



Lab workers



Health workers



Counselors







# Reading Results: OraQuick

Non-  
Reactive



Reactive



Lab workers



Health workers



Counselors



# There Are Only Three Possible Outcomes for Single HIV Antibody Tests

## Reactive or “Preliminary Positive”

- Test band
- Control band

## Non-reactive or “Negative”

- Control band only

## Invalid

- No control band present
- Test has failed. Repeat with new device.



# QUALI TEST RAPIDI USARE? USA



**Table 2. Rapid HIV tests available in the United States (FDA-approved)**

Test	Sensitivity, %*	Specificity, %*
<b>OraQuick® Advance</b>		
Whole blood (fingerstick or venipuncture) <sup>†</sup>	99.6 (98.5–99.9)	100 (99.7–100)
Oral fluid <sup>†</sup>	99.3 (98.4–99.7)	99.8 (99.6–99.9)
Plasma	99.6 (98.5–99.9)	99.9 (99.6–99.9)
<b>Uni-Gold Recombigen</b>		
Whole blood (fingerstick or venipuncture) <sup>†</sup>	100 (99.5–100)	99.7 (99.0–100)
Serum/plasma	100 (99.5–100)	99.8 (99.3–100)
<b>Reveal G2</b>		
Serum	99.8 (99.2–100)	99.1 (98.8–99.4)
Plasma	99.8 (99.0–100)	98.6 (98.4–98.8)
<b>Multispot</b>		
Serum/plasma	100 (99.9–100)	99.9 (99.8–100)
HIV-2	100 (99.7–100)	99.9 (99.8–100)

\*95% CI.

<sup>†</sup>Clinical Laboratory Improvement Amendments waived categories.

FDA—Food and Drug Administration.

Modified from Centers for Disease Control and Prevention ([http://www.cdc.gov/hiv/rapid\\_testing/](http://www.cdc.gov/hiv/rapid_testing/)).

# QUALI TEST RAPIDI USARE? Europe





Name (manufacturer)	Sample	Technology	Antigens
Core HIV 1&2 (Core Diagnostics, Birmingham, United Kingdom)	Serum	Lateral flow	p24 subtype O specific synthetic peptide, gp36, gp41
Determine HIV-1/2 (Unipath, Bedford, United Kingdom)	Serum, plasma, whole blood	Lateral flow	Not available
DoubleCheck II HIV 1&2 (Orgenics, Yavne, Israel)	Serum, plasma	Lateral flow/flow through	p24, gp36, gp41
ImmunoComb II HIV 1&2 BiSpot (Orgenics, Yavne, Israel)	Serum, plasma	EIA solid phase	gp36, gp41, gp120
Immunoflow HIV-1/HIV2 (Core Diagnostics, Birmingham, United Kingdom)	Serum	Lateral flow	p24-O fusion peptide, gp36, gp41, gp120
INSTI HIV-1/HIV-2 Antibody Test (Biolytical, Richmond, Canada)	Serum, plasma, whole blood	Flow through	gp36, gp41
Retroscreen HIV (Qualpro Diagnostics, Goa, India)	Serum	Lateral flow	p24-O fusion peptide, gp36, gp41, gp120
Vikia HIV 1/2 (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France)	Serum, plasma, whole blood	Lateral flow	gp36, gp41

# PERCHÉ USARE TEST RAPIDI?



## IL LIVELLO DI ACCETTAZIONE

 **Studio condotto in USA tra il 2004 e il 2006** : la percentuale di accettazione del test rapido, ematico e salivare, è risultata pari al 60% (*Bowles KE. 2008*).

 **Revisione sistematica**: la percentuale di accettazione del test rapido salivare varia tra il 14% e il 98% in relazione al contesto (*Roberts KJ 2007*).

# PERCHÉ USARE TEST RAPIDI?



## % di “FAILURE TO RETURN”

percentuale dei soggetti che non ritornano a ritirare i risultati del test

- ✂ Varia tra 0% e il 73% (*Roberts KJ 2007*);
- ✂ Elevata tra coloro che si sottopongono al test convenzionale;
- ✂ CDC 2001: in USA nel 1998 il 48% dei soggetti sottoposti a test nell’ambito di programmi pubblici non è tornato a ritirare il risultato del proprio test. (*Keenan PA 2001*);
- ✂ Le percentuali più basse negli studi effettuati in contesti non strettamente sanitari:
  - 17% nei programmi di scambio di siringhe,
  - 0.1% nei ricoveri per homeless (*Roberts KJ 2007*);
- ✂ Inoltre, la possibilità di ricevere il risultato del test in pochi minuti è visto con favore dalla maggior parte delle persone, che vivono con ansia e angoscia nei giorni di attesa del risultato del test convenzionale.

# PERCHÉ USARE TEST RAPIDI?



- in areas without access to cold chain or central laboratories
- enabling emergency interventions (occupational PEP or prevention of mother-to-child transmission of HIV)
- virtually all infected persons receive their test results
- patients seem to prefer rapid tests,
- use of these tests appears to increase testing acceptance

# Possibili applicazioni

## CLINICAL SETTINGS

- emergency department
- labor and delivery facility
- STD clinics
- Occupational exposure

## NONCLINICAL SETTINGS

community outreach  
testing

- high-risk homeless and marginally housed adults
- transgender persons
- IDU
- jails





**Gustav Klimt**  
***Die Hoffnung II***  
**(1907)**

# Core Interventions for PMTCT

Transmission risk can be reduced through feasible, affordable interventions:

- ✓ HIV rapid testing and counselling
- ✓ Antiretroviral treatment
- ✓ Safer delivery practices
- ✓ Safer infant feeding practices





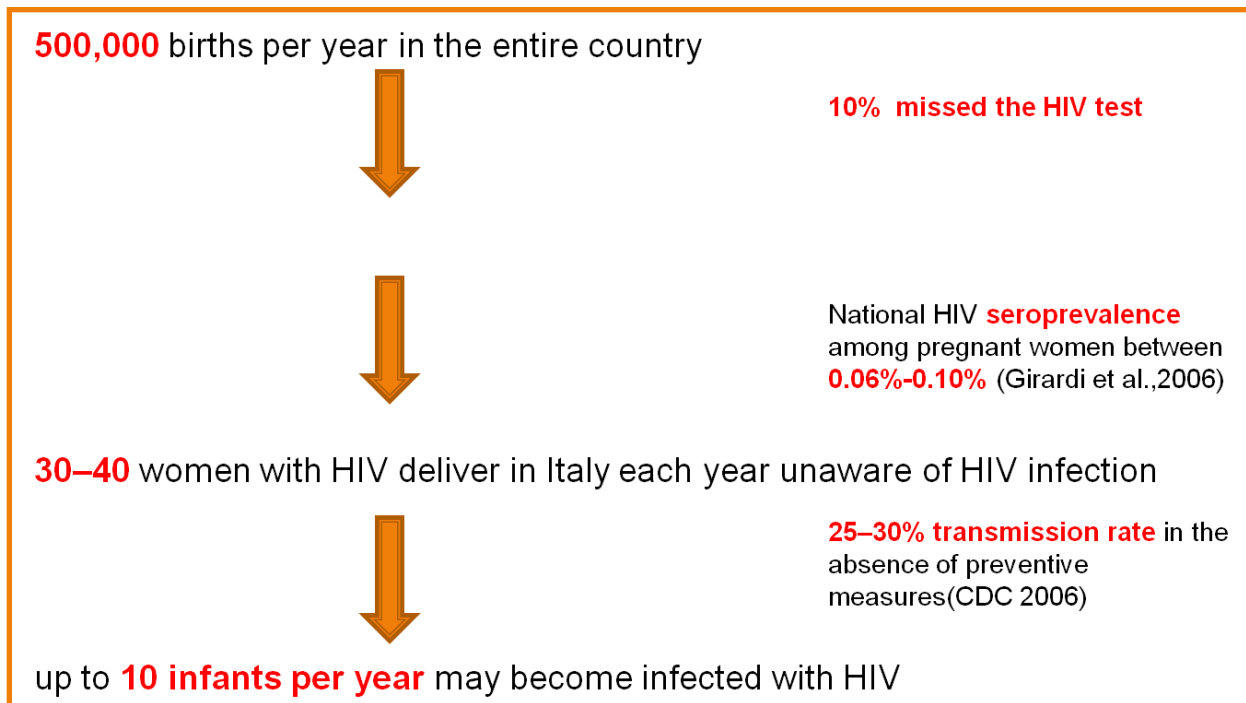
## Percentage and determinants of missed HIV testing in pregnancy: a survey of women delivering in the Lazio region, Italy



The maternity hospitals that participated (36/39) had >97% of the deliveries of the entire region in 2011. 1568 women filled out the questionnaire.

33.6% had an HIV test prior to conception,  
88.2% were tested during pregnancy

**10% missed the HIV test**



# RATIONALE FOR PROMOTING HIV RAPID TESTS FOR PMTCT

- Blood samples can be tested at antenatal clinic (ANC) or labour and delivery (L&D) ward
- Increase number of women that receive test results & counselling services
- Immediate availability of interventions for pregnant HIV-positive women
- Reduce HIV transmission to infants by testing pregnant women with unknown HIV status before or just after delivery and initiating ARV intervention
- Eliminate need to track down results from an outside lab
- Reduce risk of specimen mix-up or misplacement



# Mother-Infant Rapid Intervention at Delivery (MIRIAD) study

- offering voluntary HIV testing during labor is feasible in obstetric settings and that the OraQuick Rapid HIV-1 Antibody Test, used on whole blood specimens, delivers accurate and timely test results.
- In fifteen hospitals participating in the MIRIAD study, the prevalence of HIV ranged from 0.3% to 3% among women with unknown HIV status who consented to HIV testing in labor and delivery.







Vincent Van Gogh  
Corsia dell'ospedale di Arles (1889)

# Emergency department



More than 120 million ED visits occur annually in the United States and a large proportion of patients who are at risk of acquiring HIV infection use EDs as their primary source of care.

**Table. Summary of Peer-Reviewed Studies Reporting Effectiveness of Nontargeted HIV Screening In Emergency Departments Since 2006**

Source	Setting	Consent Method	Use of External Staff	No.			Confirmed Positive Prevalence, %
				Patients Eligible <sup>a</sup>	Patients Offered Testing	Patients Tested	
Silva et al, <sup>6</sup> 2007	U, I	OI	Yes	3030	NSR	1428	0.56
Mehta et al, <sup>7</sup> 2007	U, A, I	OI	Yes	NSR	2924	1428	0.56
Brown et al, <sup>8</sup> 2007	U, A, I	OO	Yes	13 240	4187	2486	0.36
Walensky et al, <sup>9</sup> 2008	U, A	OI	Yes <sup>b</sup>	2356	1397	854	0.59
White et al, <sup>10</sup> 2009	U, A, I	OI	No	118 324	45 159	7923	0.69
Haukoos et al, <sup>11</sup> 2010	U, A, I	OO	No	28 043	NSR	6933	0.22 <sup>c</sup>
Sattin et al, <sup>12</sup> 2011 <sup>d</sup>	U, A, I	OO	Yes	13 035	9343	8504	0.41
Wheatley et al, <sup>13</sup> 2011	U, A	OO	Yes	NSR	8922	7616	1.70
White et al, <sup>14</sup> 2011 <sup>e</sup>	U, A, I	OO	No	26 757	20 280	4679	0.45 <sup>c</sup>
White et al, <sup>14</sup> 2011 <sup>e</sup>	U, A, I	OI	No	23 236	6479	4053	0.20 <sup>c</sup>
Hoxhaj et al, <sup>15</sup> 2011	U, A, I	OO	No	24 686	NSR	14 093	0.57 <sup>c</sup>
d'Almeida et al, <sup>5</sup> 2011	MIs	OI	No	78 411	20 962	12 754	0.14 <sup>c</sup>

# Emergency department



the median prevalence of patients who were diagnosed as having HIV infection was 0.52% (range, 0.14%-1.7%).

Academic Eds: only 7% had guidelines allowing clinicians to order rapid HIV tests in circumstances other than potential occupational exposure and that only 4% had adopted routine testing;

among EDs that had rapid tests available, only **59% had the means to link patients to specialty care**



Targeted or non-targeted HIV screening?

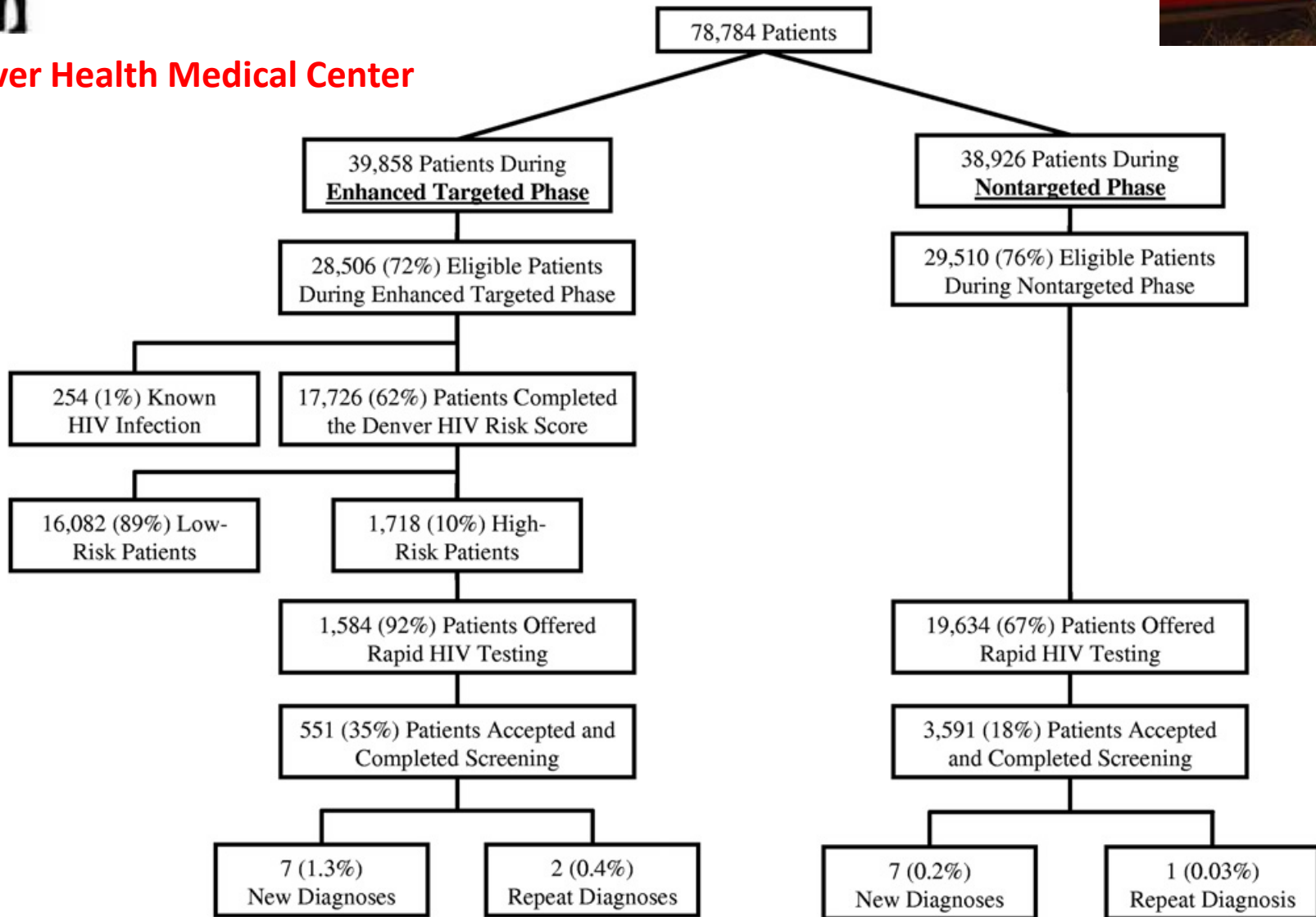




# Targeted or non-targeted HIV screening?



## Denver Health Medical Center





## Targeted or non-targeted HIV screening?

# DENVER HIV RISK SCORE



**Table 1.** The Denver HIV Risk Score.\*

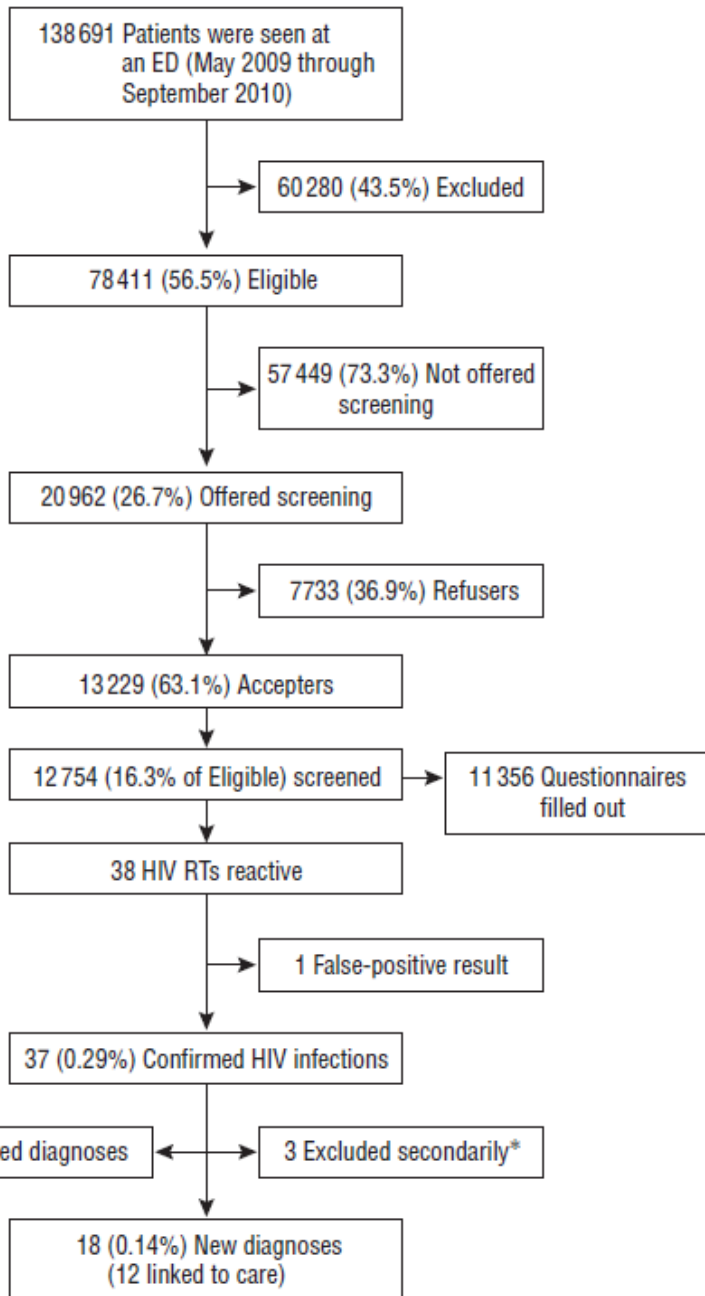
Variable	Score
<b>Age (years)</b>	
<22 or >60	0
22–25 or 55–60	+4
26–32 or 47–54	+10
33–46	+12
<b>Sex</b>	
Female	0
Male	+21
<b>Race/ethnicity</b>	
Black	+9
Hispanic	+3
Other <sup>†</sup>	0
White	0
<b>Sexual practices</b>	
Sex with a male	+22
Vaginal intercourse	-10
Receptive anal intercourse	+8
<b>Other risks</b>	
Injection drug use	+9
Past HIV test	-4

\*The Denver HIV Risk Score ranges from -14 to +81 and a threshold of  $\geq 30$  was used in this study to define "high risk."

<sup>†</sup>Represents American or Alaskan Native, Native Hawaiian, or non-Hawaiian Pacific Islander.

Range: -14 a + 81

$\geq 30$  alto rischio



**Table 3. Proportion of New HIV Diagnoses in EDs According to Risk Group**

Risk Group	New HIV Diagnoses	
	No.	No. (%) [95% CI]
All	18	12 754 (0.14) [0.08-0.22]
Heterosexuals born in sub-Saharan Africa	10	890 (1.12) [0.54-2.08]
Men	3	444 (0.68) [0.14-1.96]
Women	7	446 (1.57) [0.63-3.20]
Other heterosexuals born abroad	1	1768 (0.06) [0.001-0.31]
French heterosexuals	0	8430
MSM	7	268 (2.61) [1.06-5.31]

# Fattori associati con una disponibilità ad accettare il test rapido per HIV in un Dipartimento di Emergenza

## Università Pennsylvania - Philadelphia



	OR (95% CI)	Adjusted OR
Età (10anni)	0.78 (0.72-0.84)	0.81 (0.74-0.89)
Assistenza sanitaria Medicaid	1.74 (1.31-2.32)	1.62 (1.18-2.22)
Luogo abituale di assistenza sanitaria	0.68 (0.50-0.92)	0.72 (0.51-1.02)
Reale rischio per HIV	2.03 (1.52-2.71)	1.77 (1.3-2.43)
Rischio percepito per HIV	1.37 (1.18-1.60)	1.22 (1.04-1.44)

Per aumentare l'efficacia del test HIV nei DE, e' necessario aumentare l'offerta del test HIV con un approccio mirato ai giovani, alle persone senza assicurazione sanitaria privata, e coloro che non hanno un luogo abituale di assistenza sanitaria.

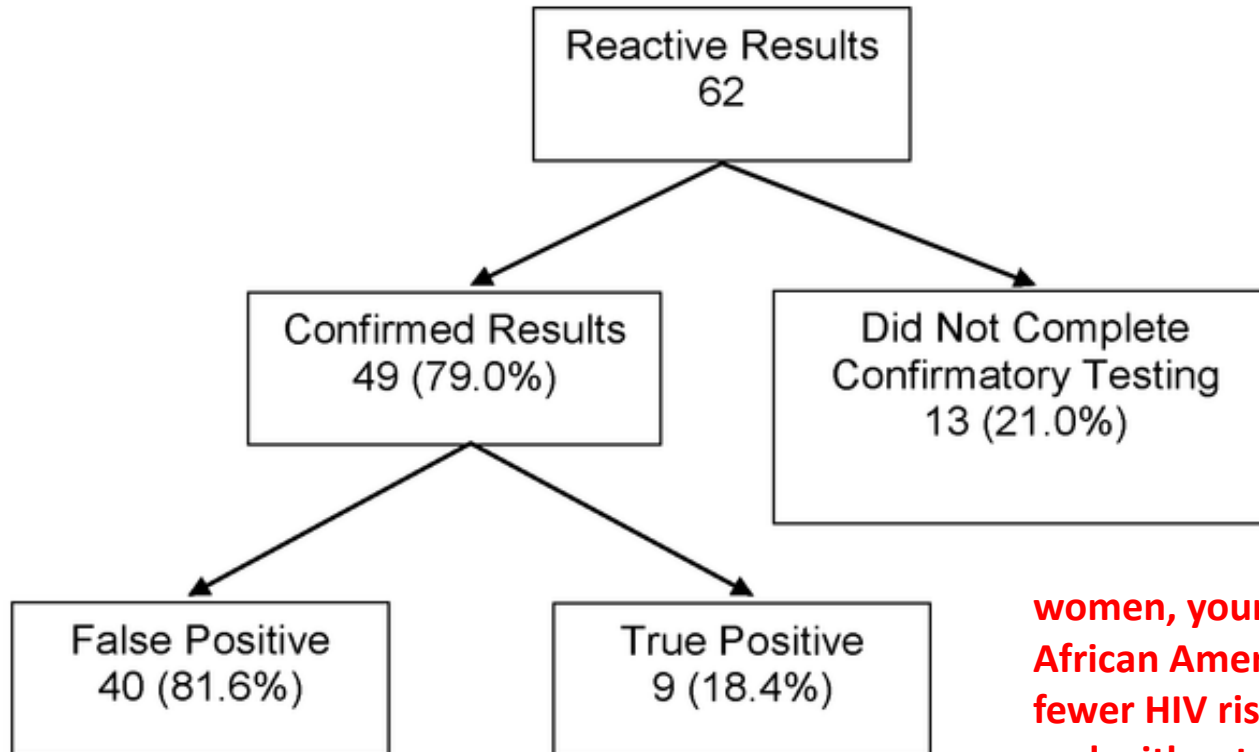


## Failure to return



tertiary academic medical center in Boston, Massachusetts.

Figure 1. Outcomes of subjects with reactive results on HIV rapid test (1.5% of total tested).



women, younger participants, African Americans, and those with fewer HIV risks, with lower income, and without primary care doctors were more likely to refuse.

Ganguli I, Collins JE, Reichmann WM, Losina E, et al. (2013) Missed Opportunities: Refusal to Confirm Reactive Rapid HIV Tests in the Emergency Department. PLoS ONE 8(1): e53408. doi:10.1371/journal.pone.0053408

<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0053408>

# Emergency department



## BARRIERE ALL'ATTUAZIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING ED-BASED

- mancanza di tempo durante la visita del paziente
- incapacità di garantire il follow-up
- mancanza di privacy
- barriere linguistiche e culturali
- costo dei test. (*Torres M. 2010*).

-

# Emergency department



## PRE- E POSTTEST COUNSELING

### VIDEO-COUNSELING PRE-TEST:

90% intervistati riteneva che il video fornisse informazioni sufficienti per consenso  
il 98% accettava di sottoporsi al test.

### Vantaggi:

accessibile per pazienti con limitata alfabetizzazione,  
coerenza delle informazioni fornite in più lingue  
rapporto costo-efficacia  
la possibilità di utilizzare il tempo di attesa dei pazienti in PS  
la disponibilità a tutte le ore

### Limiti :

manca di interazione personale  
personale a disposizione per chi voleva chiarimenti dopo il video.

# Emergency department



screening HIV generalizzato in ED

ausilio di un video educativo

personale dedicato

→ Il 97,5% dei testati ha ritenuto appropriate l'offerta del test HIV in ED, e al 90,1% ha favorevolmente accettato l'offerta del counselling tramite video.



# Emergency department



## SCelta DEL TEST

- Nessuna differenza significativa nella accettabilità del test rapido HIV effettuato su sangue intero capillare (con prelievo da polpastrello) rispetto a quello su fluido orale (*Donnell-Fink LA 2012, White 2009*).
- E' consigliabile utilizzare il test su sangue capillare
- il test su fluido orale dovrebbe rimanere una soluzione alternativa per quei pazienti che rifiutano il test su sangue. (*Donnell-Fink LA 2012*).

# Emergency department



## Cost Comparison of Alternative Models

hospital's ED staff (nurses)

supplemental staff (health educators)

hypothetical hybrid model:

initiating testing → existing staff

completing testing and disclosing results → supplemental staff

TABLE 4. Cost and Outcomes of Alternative ED HIV Screening Models

Staffing Model	Program Cost	Outcomes: HIV Infections Diagnosed*	Cost / Outcomes	Incremental Cost	Incremental Outcomes	Incremental Cost/Outcomes
Supplemental	\$ 64,200	19.4	\$3,319	--	--	--
Existing	\$ 101,028	48.5	\$2,084	\$36,828	29.1	\$1264
Hybrid	\$229,939	124.3	\$1,850	\$128,911	75.8	\$1700

*Note.* Based on an annual ER census of 50,000 and a 1% HIV seropositivity among patients tested

# Emergency department



- risk-based fornisce una resa più elevata, ma non permette di individuare efficacemente pazienti in fase precoce dell'infezione
- Rinforzare linkage to care: patient navigator; percorso facilitato; richiami telefonici
- ausilio di un video educativo
- personale dedicato che affianchi lo staff
- E' consigliabile utilizzare il test su sangue capillare; il test su fluido orale come alternativa per chi rifiuta



Keith Haring  
Untitled (1982)



## COMMUNITY OUTREACH TESTING

- Realizzati in contesti dove sono persone ad alto rischio che non accedono ai servizi sanitari perché non vi è un motivo assistenziale (es.: MSM) o perché marginalizzate (TD)
- Viene offerto counseling informativo
- In genere è utilizzato test rapido (sangue o saliva) con successiva conferma (talora prelievo contestuale) ed invio ai centri di assistenza

# Possibili applicazioni

## **community-based HTC approaches (outside of health facilities)**

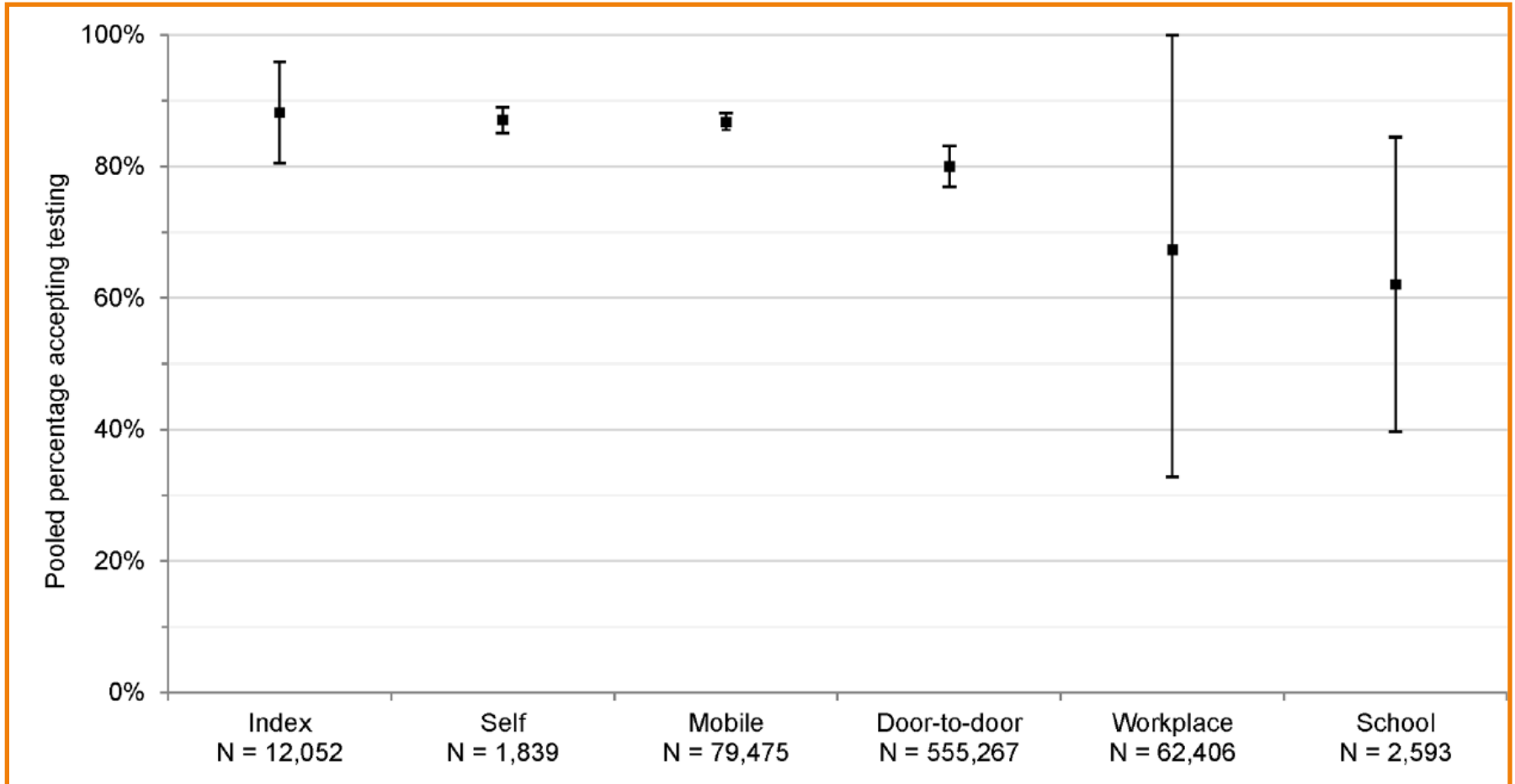
- door-to-door testing (systematically offering HTC to homes in a catchment area)
- mobile testing for the general population (offering HTC via a mobile HTC service in areas visited by the general public)
- index testing (offering HTC to household members of people with HIV and persons who may have been exposed to HIV such as spouses, sexual partners, or children of people with HIV);
- mobile testing for men who have sex with men (MSM),
- mobile testing for people who inject drugs (PWID)
- mobile testing for female sex workers (FSW)
- mobile testing for adolescents
- self-testing
- workplace HTC
- church-based HTC
- school-based HTC.

## **Facility-based HTC approaches (health facilities, hospitals, and fixed, standalone voluntary counselling and testing sites).**



# COMMUNITY OUTREACH TESTING

## Pooled Uptake of community-based HTC approaches



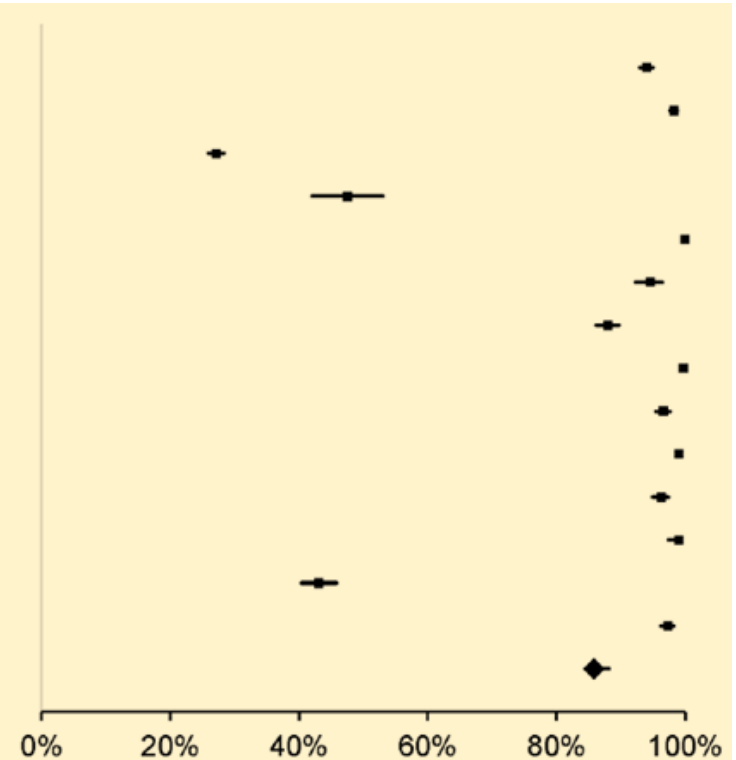




# COMMUNITY OUTREACH TESTING

## Uptake of mobile HIV Testing and Counseling (HTC)

<u>Study (Country)</u>	<u>Accepted</u>	<u>Offered</u>	<u>Percentage (95% CI)</u>
Bahwere (Malawi) [50]	1888	2008	94.00 (92.92 - 95.00)
Chamie (Uganda) [51]	2282	2323	98.21 (97.64 - 98.71)
Chirawu (Zimbabwe) [52]	1368	5052	27.08 (25.87 - 28.32)
Darling (Switzerland) [53]	151	318	47.49 (42.04 - 52.98)
Granich (Kenya) [125]	5198	5198	100.00 (99.96 - 100.00)
Kawichai (Thailand) [54]	427	451	94.58 (92.31 - 96.48)
Kranzer (South Africa) [55]	1144	1300	87.97 (86.15 - 89.68)
Lugada (Kenya) [56]	47173	47311	99.71 (99.66 - 99.75)
Maheswaran (South Africa) [28]	1013	1048	96.62 (95.44 - 97.62)
Mahler (Tanzania) [57]	10248	10352	98.99 (98.79 - 99.17)
Ostermann (Tanzania) [58]	883	917	96.24 (94.92 - 97.37)
Slesak (Laos) [26]	924	933	98.98 (98.24 - 99.53)
Slesak 2 (Laos) [26]	538	1249	43.08 (40.35 - 45.83)
van Rooyen (South Africa) [59]	988	1016	97.29 (96.21 - 98.20)
<b>OVERALL</b>	<b>74225</b>	<b>79475</b>	<b>86.83 (85.55 - 88.11)</b>





ORIGINAL RESEARCH

# HIV testing in community settings in resource-rich countries: a systematic review of the evidence

AC Thornton, V Delpech, MM Kall and A Nardone  
HIV STI Department, Health Protection Agency, London, UK

44 studi

## DOVE?

38 USA  
9 Europa: 8 UK; 1 Spagna  
3 Australia  
1 Canada

## CHI?

5 popolazione generale  
28 una popolazione a rischio.  
11 più popolazioni a rischio  
17 MSM

## NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV

Sieropositività: 1-12% (più alta % transgender)

Tutti studi su MSM e 2/4 nelle comunità di minoranze etniche: almeno pari al 2%.

**FIRST TESTERS: circa il 50%**



# COMMUNITY OUTREACH TESTING

## High client satisfaction

Tuttavia dubbi su :

possibili violazioni della privacy,

stigma

capacità dei servizi di comunità a fornire un elevato standard professionale di cura.

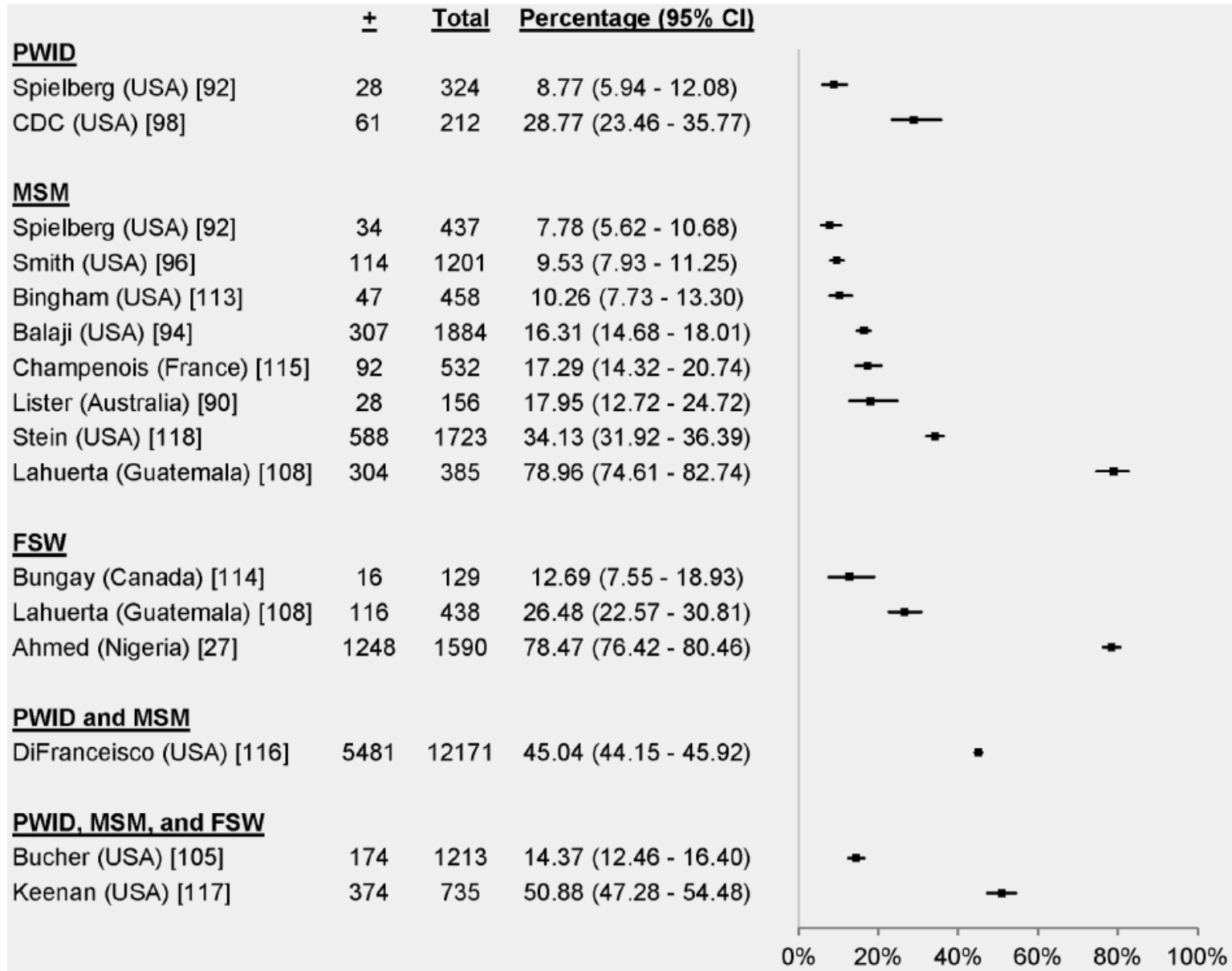
inadeguato counselling post-test in bar e club.

## Confronto delle caratteristiche dei soggetti testati in community settings rispetto ai soggetti testati nei tradizionali testing sites

Evidenze scientifiche risultano ancora contrastanti.

Pertanto, anche se è chiaro che i servizi di test della comunità stanno fornendo un approccio alternativo di offerta del test HIV, non è altrettanto evidente se questo tipo di approccio permette di testare soggetti che diversamente non sarebbero stati testati. (Thornton AC, 2012)

# FIRST TIME TESTERS IN COMMUNITY\_BASED APPROACHES



# COMMUNITY OUTREACH TESTING



Diversi studi condotti in USA hanno dimostrato che un programma di offerta alle persone marginalizzate del test HIV rapido al di fuori del contesto ospedaliero rappresenta un'opportunità per :

- favorire il test per l'HIV
- l'accesso alle cure
- cambiare la conoscenza/percezione dei comportamenti a rischio

# Esperienze in Europa



In Europa sono state condotte diverse sperimentazioni.

Una promossa da AnRS (Agenzia nazionale di ricerca sull'HIV) e AIDES, una delle principali organizzazioni di lotta all'AIDS francesi, rivolta alla popolazione MSM, dove in un periodo di 10 mesi sono stati effettuati 342 test presso un centro dedicato.

Di questi, 10 (2,9%) sono risultati positivi.

# Esperienze in Italia



SETTING	TARGET	REFERENTE	TEST
Drop-in center	TD e marginalized	Villa Maraini	Sangue capillare
Strada	Migrants	Villa Maraini	Sangue capillare
Strada	TD; marginalized; migrants	Spallanzani	Sangue capillare
Point of care and STDs-ambulatory	Popolazione generale	San Raffaele- Milano EASY-test	Fluidio orale
POC ambulatorio MMG	Popolazione generale	San Raffaele- Milano EASY-test	Fluidio orale
Convivio ANLAIDS	Popolazione generale	San Raffaele- Milano EASY-test	Fluidio orale
Evento pubblico	Popolazione generale	San Raffaele- Milano EASY-test	Fluidio orale
Drop-in center	TD; marginalized; migrants	Milano	Fluidio orale
Drop-in center	TD e marginalized	INMI-Consulta	Fluidio orale
Ambulatorio per migranti	Migranti	INMI-Consulta	Fluidio orale
Sedi associazone	LGBT e popol.gen	NMI-Consulta	Fluidio orale



*Ceci n'est pas une pipe.*

**"La Trahison des images"  
Renè magritte 1928-29**

- ✓ INFEZIONE RECENTE
- ✓ PAZIENTI IN HAART
- ✓ DIVERSITA' ANTIGENICA DI HIV
- ✓ PREVALENZA D'INFEZIONE



# diagnostic performance of a test in field assessments

may be affected by:

- ✓ Study settings
- ✓ study designs
- ✓ Populations
- ✓ prevalence
- ✓ variable quality control procedures

*Discrepancy in sensitivity estimates from the manufacturer's estimates could be because the assessments were done in carefully controlled laboratory settings of serum panels.*

# Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive likelihood ratio (95% CI)	Negative likelihood ratio (95% CI)	Log (diagnostic odds ratio)
Subgroup 1a (oral mucosal transudate within study; n=10)	98.03% (95.85–99.08)	99.74% (99.47–99.88)	383.37 (183.87–799.31)	0.019 (0.009–0.040)	9.87
Subgroup 1b (whole blood within study; n=10)	99.68% (97.31–99.96)	99.91% (99.84–99.95)	1105.16 (633.14–2004.37)	0.003 (0.001–0.034)	12.75
Subgroup 2 (oral mucosal transudate only; n=6)	99.43% (95.28–99.93)	99.86% (99.22–99.98)	721.65 (126.84–4105.76)	0.006 (0.001–0.050)	11.75
Subgroup 3 (whole blood only; n=17)	99.8% (99.07–99.93)	99.78% (99.27–99.93)	466.96 (137.42–1586.76)	0.003 (0.001–0.009)	11.78

n refers to a datapoint (one set of true positive, false positive, false negative, and true negative).

**Table 1:** Pooled estimates of accuracy across studies

By comparing the pooled estimates from our analyses with the manufacturer's claims (sensitivity 99.3%, 95% CI 98.4–99.7; **specificity 99.8%, 99.60–99.89**), only the pooled specificity estimates from our study came close to those quoted by the manufacturer.

# Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive likelihood ratio (95% CI)	Negative likelihood ratio (95% CI)	Log (diagnostic odds ratio)
Subgroup 1a (oral mucosal transudate within study; n=10)	98.03% (95.85-99.08)	99.74% (99.47-99.88)	383.37 (183.87-799.31)	0.019 (0.009-0.040)	9.87
Subgroup 1b (whole blood within study; n=10)	99.68% (97.31-99.96)	99.91% (99.84-99.95)	1105.16 (633.14-2004.37)	0.003 (0.001-0.034)	12.75

variations in the performance characteristics due to the amount of HIV antibodies present in the type of specimen used for testing:

- lower quantity of HIV antibodies in oral mucosal transudate than in whole blood.
- titre of HIV antibodies is also low in acute HIV infection before seroconversion

# Sensitivity of Five Rapid HIV Tests on Oral Fluid or Finger-Stick Whole Blood: A Real-Time Comparison in a Healthcare Setting

**Table 1.** Technical characteristic of EU-approved HIV screening rapid tests for use on whole blood and/or oral fluid.

Test	Manufacturer	Principle and antigens coated on membrane solid phase	Binding revelation reagents	Procedural Control coated on solid phase	Volume Time for reading
Oraquick ADVANCE Rapid HIV-1/2 Antibody test	Orasure technologies (USA)	Immunochromatography HIV1 group M – group O (gp41) and HIV2 (gp36) synthetic peptides	Protein A labelled with reddish purple	Goat anti human Ig G	5 $\mu$ L blood oral fluid cravicular collection 20–40 mn
VIKIA HIV 1/2	bioMérieux (France)	Immunochromatography HIV1 group M - group O (gp41) and HIV2 (gp36) synthetic peptides	Antigens linked to blue colored microspheres	Colored bovine serum albumin	75 $\mu$ L 20–30 mn
Determine HIV 1–2	Orgenics Ltd (Israel)	Immunochromatography HIV1 (gp41) and HIV2 (gp36) recombinant proteins synthetic peptides	Antigens linked to colloidal selenium	Anti HIV antibodies HIV peptide	50 $\mu$ L 15–60 mn
INSTI HIV 1/2	Biolytical (Canada)	Immunofiltration HIV1 (gp41) and HIV2 (gp36) recombinant proteins	Protein A labelled with blue indigo	Protein A	50 $\mu$ L 5 mn
Determine Combo Ag AC HIV 1–2	Orgenics Ltd (Israel)	Immunochromatography 1/HIV1 (gp41) and HIV2 (gp36) recombinant proteins synthetic peptides 2/Avidine to capture anti p24 labelled antibodies	Antigens linked to colloidal selenium Anti HIV-1 p24 antibodies linked to biotin	No data available	50 $\mu$ L 15–60 mn

**Table 2.** Sensitivity of five rapid HIV tests in 200 HIV-infected patients, using either oral fluid (OF) or finger-stick whole blood (FSB).

	Oraquik OF	Oraquik FSB	Vikia FSB	Determine FSB	INSTI FSB	Determine 4G FSB
Invalid test	0	0	0	4	2	33
Negative test	27	11	3	10	2	7
Weakly positive test*	10	6	1	1	4	7
Positive test	163	183	196	185	192	153
Overall sensitivity % of valid tests [95% CI]	86.5% [81–90.5]	94.5% [90.4–96.9]	98.5% [95.6–99.5]	94.9% [90.8–97.2]	99% [96.3–99.7]	95.8% [91.6–97.9]

Sensitivity was calculated by dividing the sum of positive and weakly positive tests by the number of valid tests. Tests without a visible control line were considered invalid.

\*only a faint band was visible, but the test was considered positive.

doi:10.1371/journal.pone.0011581.t002

**Table 3.** Sensitivity of five rapid HIV tests in 200 HIV-infected patients, combining the results for finger-stick whole blood and, when the latter was negative, for serum.

	Oraquik FSB	Vikia FSB	Determine FSB	INSTI FSB	Determine 4G FSB
Positive test in serum	6/11	3/3	10/10	1/2	7/7
Overall serum sensitivity % [95% CI]	97.5% [94.2–98.9]	100% [98.1–100]	100% [98.1–100]	99.5% [97.2–99.9]	100% [98–100]
P	0.04	0.25	0.004	1	0.02

Differences in sensitivity between whole blood and serum were analyzed with the Mc Nemar test for paired samples.

doi:10.1371/journal.pone.0011581.t003

Most of the patients were already treated and 29 (80.5%) of the 36 patients with at least one negative rapid test had undetectable viral load. This relation with undetectable viral load was significant in both univariate ( $p = 0.004$ ) and multivariate analysis ( $p = 0.009$ )

# RAPID TESTS FOR DIAGNOSIS OF RECENT HIV INFECTION



VIKIA HIV 1/2: FSB



Determine HIV 1–2: FSB



INSTI HIV: FSB



Determine Combo: FSB

Oraquick ADVANCE:  
OF and FSB

	4th gen. EIA	WB	p24	HIV RNA	Rapid test	Rapid test On serum
1	weakly +	Gag-Env (p31 neg)	+	5.206.179 cp/ml	All negative	Positive, except for OraQuick
2	Weakly +	Gag-Env (p31 neg)	-	14.836 cp/ml	INSTI weakly +	positive except for OraQuick

*Pavie J. PLoS ONE 2010*



# 4TH GENERATION RAPID HIV TESTS

Determine Combo

		Infezione Acuta	Determine Ag	Ab
Beelaert 2010	PHI	39 Ag+/Ab- 18 Ag+/Ab+	77% 55.5%	15.4% 66.7%
Fox 2011	PHI	26 Ag+/Ab- 10 Ag+/Ab+	61.5% 20%	57.7% 90%
Taegtmeyer 2011	High risk	2 pts	0	100%
Chetty 2012	High risk pregnant	32	0	59.4%
Rosenberg 2012	High risk	8	0	25%
Kilembe 2012	High risk	34 Ag+/Ab-	2.9%	20.6%

**P24 in the Determine 4G test,**  
 using serum samples from HIV infected patients positive for P24 antigen:  
 none of the 17 patients with less than 50 pg/ml serum of P24 antigen was positive  
 only 4 of the 9 patients with values between 50 and 400 pg/ml were positive

*Tardy JC 2009*



# 4TH GENERATION RAPID HIV TESTS

## Determine Combo

Characteristics of the 17 patients with acute HIV-1 infection.

ID	Sex	AGE years	CD4/ $\mu\text{L}^3$	Risk factor <sup>b</sup>	ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo HIV1/2 Sample/Cut-off ratio <sup>c</sup>	Avidity index <sup>a</sup>	WB pattern <sup>d</sup>	HIV-1 RNA copies/mL	HIV-1 genotype <sup>a</sup>	Determine 4G reactivity		
										Antibody	Antigen	Comments
TO1	M	44	636	MSM	42.0	0.27	Ind	175,000	B	Pos	Neg	<i>Seroconversion from anti-HIV negative (8 months before)</i>
TO2	M	73	231	Heterosexual	96.0	0.32	Neg	1,963,302	CRF02_AG	Pos	Neg	
TO4	M	31	704	MSM	5.59	ND	Neg	915,669	B	Neg	Neg	
TO5	M	39	339	IDU <sup>e</sup>	215.0	0.53	Neg	>10,000,000	ND	Neg	Pos	<i>Seroconversion from anti-HIV negative (8 months before)</i>
TO7	M	40	383	MSM	10.0	ND	Ind	551,000	ND	Pos	Neg	
TO8	M	43	291	MSM	12.89	0.39	Ind	70,161	B	Pos	Neg	
TO10	M	34	ND	MSM	4.13	ND	Neg	8,120,000	ND	Pos	Neg	<i>Seroconversion from anti-HIV negative (6 months before)</i>
TO11	M	35	454	MSM	61.4	0.58	Ind	2,072,702	ND	Pos	Neg	<i>Seroconversion from anti-HIV negative (5 months before)</i>
TO13	M	42	372	MSM	20.3	0.63	Ind	2,150,217	B	Pos	Neg	<i>Seroconversion from anti-HIV negative (12 months before)</i>
TO14	M	50	416	IDU <sup>e</sup>	944.0	ND	Neg	>10,000,000	G	Neg	Pos	
TO15	M	40	ND	MSM	68.0	ND	Neg	>10,000,000	ND	Neg	Pos	
TO16	M	40	550	MSM	133.0	0.3	Ind	183,000	B	Pos	Neg	
TO17	M	21	369	MSM	43.0	0.32	Ind	787,400	ND	Pos	Neg	
TO18	M	30	732	MSM	113.0	0.38	Neg	258,338	ND	Pos	Neg	<i>Seroconversion from anti-HIV negative (11 months before)</i>
TO19	M	63	267	Heterosexual	920.0	ND	Neg	>10,000,000	CRF02_AG	Neg	Pos	
AL1	M	36	216	MSM	250.0	ND	Neg	97,663	ND	Neg	Pos	
AL2	M	31	232	MSM	1.63	ND	Neg	178,300	ND	Neg	Neg	

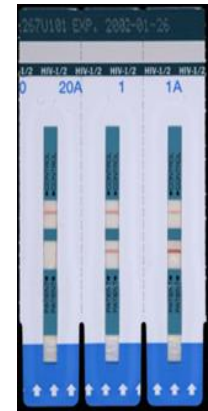




Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Virological Methods

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jviromet](http://www.elsevier.com/locate/jviromet)



## Evaluation of the Determine™ fourth generation HIV rapid assay

Marieke Brauer\*, Johanna C. De Villiers, Simnikiwe H. Mayaphi

Sono stati usati 79 campioni per la valutazione dell'accuratezza:

29 HIVAb + solo

14 HIVAb + e p24 Ag+

20 HIV-

16 p24 Ag+

### **Determine™ Combo rapid strips**

#### **Per gli anticorpi antiHIV**

sensibilità 90.7%

specificità 100%

#### **Per l'antigene p24**

sensibilità 10%

# RAPID TESTS FOR DIAGNOSIS OF RECENT HIV INFECTION

HIV screening assay	Number of specimens that tested positive	Total number of specimens tested	Sensitivity for early HIV infection (%)	95% Confidence interval
Architect HIV-1 Ag/Ab Combo <sup>®*</sup>	29	33	87.8	(73.3-96.0)
Determine HIV-1 Ag/Ab Rapid Test <sup>†‡</sup>	25	33	75.8	(59.1-88.1)
Genetic Systems HIV 1/2 +O <sup>®</sup>	19	33	57.5	(40.4-73.5)
Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test	11	33	33.3	(18.9-50.4)
Clearview Complete HIV 1/2 Assay	8	27	29.6	(14.8-48.6)
Unigold Recombigen <sup>®</sup> HIV <sup>§</sup>	8	33	24.2	(11.9-40.9)
Clearview HIV 1/2 Stat-Pak Assay	7	31	22.6	(10.5-39.6)
Oraquick Advance Rapid HIV-1/2 Antibody Test	7	32	21.9	(10.1-38.6)

\* Architect HIV-1 Ag/Ab Combo<sup>®</sup> is a combination lab-based assay that detects p24 antigen and HIV antibody using third-generation technology (IgM/IgG).

# RAPID TESTS FOR DIAGNOSIS OF RECENT HIV INFECTION

- weaker antibody affinity due to hemolysis
- dilution in whole blood,
- the short migration or filtration time for antigen-antibody binding
- reaction at room temperature instead of 37°C as in EIA tests

**risk of misdiagnosis in patients with active viral replication and a high risk of transmission**



# LOWER SENSITIVITY ON ORAL FLUID FROM TREATED PATIENTS

Ref.	Country	Patients	OraQuick on OF vs on WB sensitivity
Delaney KP 2006	USA	327	99.1% vs 99.7%
Scott LE 2009	South Africa	81	96.3% vs 100%
Holguin A 2009	Spain	139	97.8% vs 100%
Pavie J 2010	France	200	86.5% vs 94.5%

patients with false-negative OraQuick results had undetectable viral load on antiretroviral therapy

Physicians must be aware of this limitation, as some such patients (if unconscious, for example) may be unable to state their HIV serostatus.





# HIV ANTIGENIC DIVERSITY

**Table 5.** Sensitivity of rapid test detection according to the HIV genotype.

	N 199*		Oraquick OF	Oraquick FSB	Vikia FSB	Determine FSB	Insti FSB	Determine 4G FSB
HIV-1 Subtype B	126	Positive (%)	111 (88)	119 (94)	124 (97)	118 (94)	123 (97)	96 (76)
		Negative	15	7	2	5	1	5
		Invalid	-	-	-	3	2	25
HIV-1 Subtype Non B**	58	Positive (%)	51 (87)	55 (94)	57 (98)	52 (89)	58 (100)	49 (84)
		Negative	7	3	1	5	-	2
		Invalid	-	-	-	1	-	7
HIV-2	6	Positive	4	6	6	6	6	6
		Negative	2	-	-	-	-	-
not typable	9	Positive	7	8	9	9	8	8
		Negative	2	1	-	-	1	-
		Invalid	-	-	-	-	-	1

\*Failure from PCR, serotyping insufficient volume in one sample;

\*\*HIV-1 Subtype non B: A (3); D (2); F (2); J (1); O (1); CRF01 (3); CRF02 (17); CRF06 (1); CRF19 (1); Recombinant B/CRF02 (1); Complex recombinant (2); Serotyped as non B (24). Fischer exact test,  $p > 0.25$ .

doi:10.1371/journal.pone.0011581.t005

difficulty of recognizing the rare variant HIV-1 group O  
*(Pavie J. PLoS ONE 2010 ; Gautheret-Dejean A CID 2008)*

# Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis

	Positive predictive value (95% credible interval)
<b>Blood group (n=32)</b>	
High-risk populations (n=10)	98.50% (93.10–99.79)
Low-risk populations (n=22)	97.65% (95.48–99.09)
Overall	98.03% (96.38–99.08)
<b>Oral mucosal transudate group (n=31)</b>	
High-risk populations (n=11)	98.65% (85.71–99.94)
Low-risk populations (n=20)	88.55% (77.31–95.87)
Overall	94.88% (87.66–98.4)

n refers to one set of true positives and false positives.

**Table 2: Pooled estimates of positive predictive value**

- missing detection of new infections in settings of low prevalence and in populations at low risk of HIV acquisition
- the use of a single oral test in low-prevalence settings could lead to a higher number of false positives than blood-based testing

# False Positive Results

- errors in test performance and conduct of test (ie, inaccurate specimen collection, gum swabbing more than once)
- 3 errors in the interpretation of results (interpreting weakly reactive lines) or indeterminate test results were a direct effect of suboptimum training of counsellors, and lapses in quality assurance.

*Pant Pai N. Lancet Infect Dis 2012*

False positive rate of rapid oral fluid HIV tests increases as kits near expiration date

*Facente SN. PLoS One 2009*

O-negative blood type and sex with an HIV-infected person may increase false-positive HIV fingerstick results (case-control study).

*Samara B. JIAPAC 2012*

# The accuracy of diagnostic tests depends on the prevalence of a disease in the population

Anche se il test rapido per l'Hiv ha alti valori predittivi in contesti ad alta prevalenza di Hiv, la sensibilità e la capacità predittiva leggermente inferiori in contesti a bassa prevalenza dovrebbero essere attentamente considerate in caso di iniziative di screening generalizzato



# The accuracy of diagnostic tests depends on the prevalence of a disease in the population

International guidelines recommend that, whatever the HIV prevalence, a positive rapid test must be confirmed by EIA or at least one other rapid test.

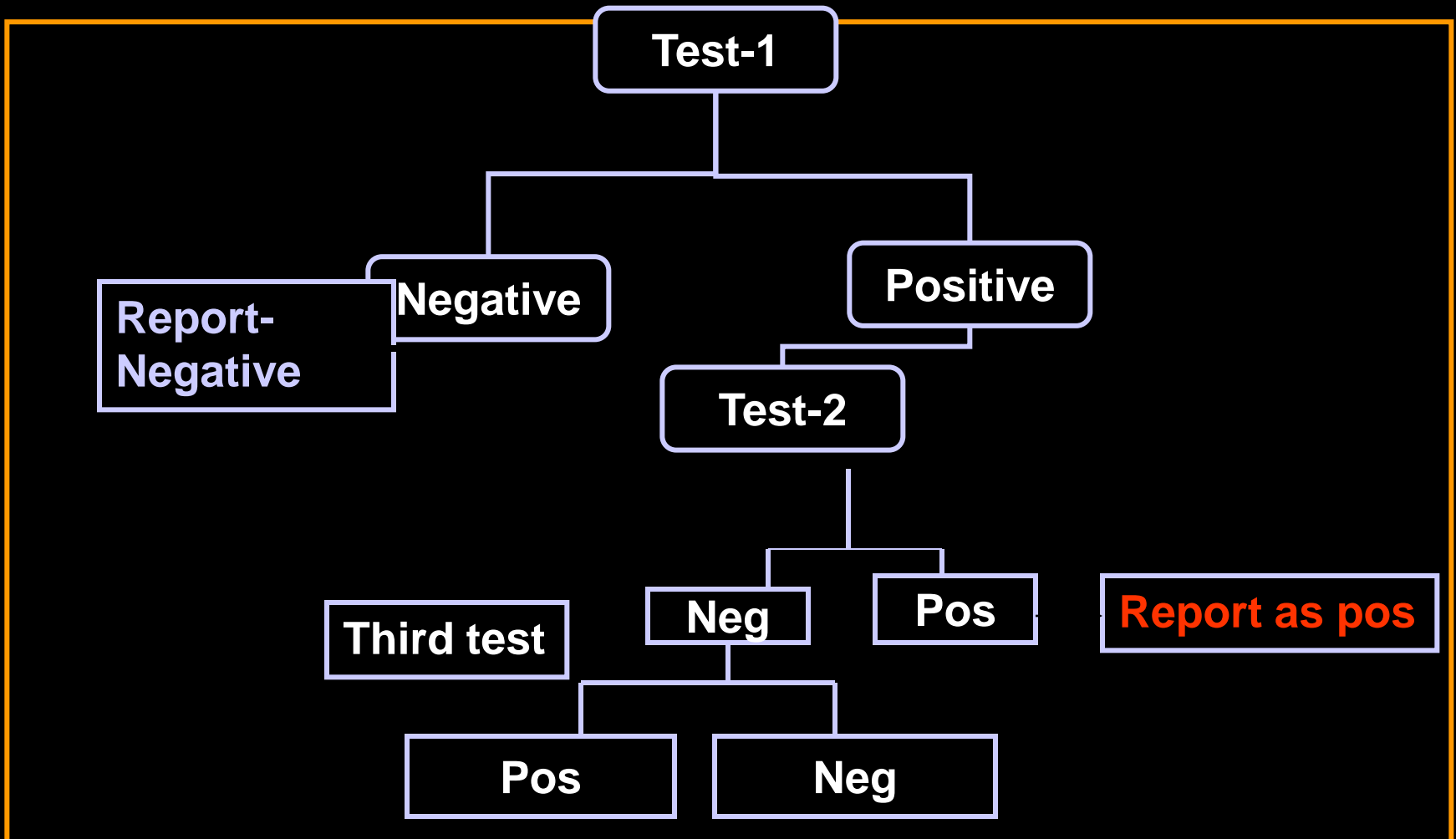
WHO recommends using a first assay with 100% sensitivity and good Specificity.

In case of positivity, the confirmatory assay should have 100% specificity and good sensitivity.

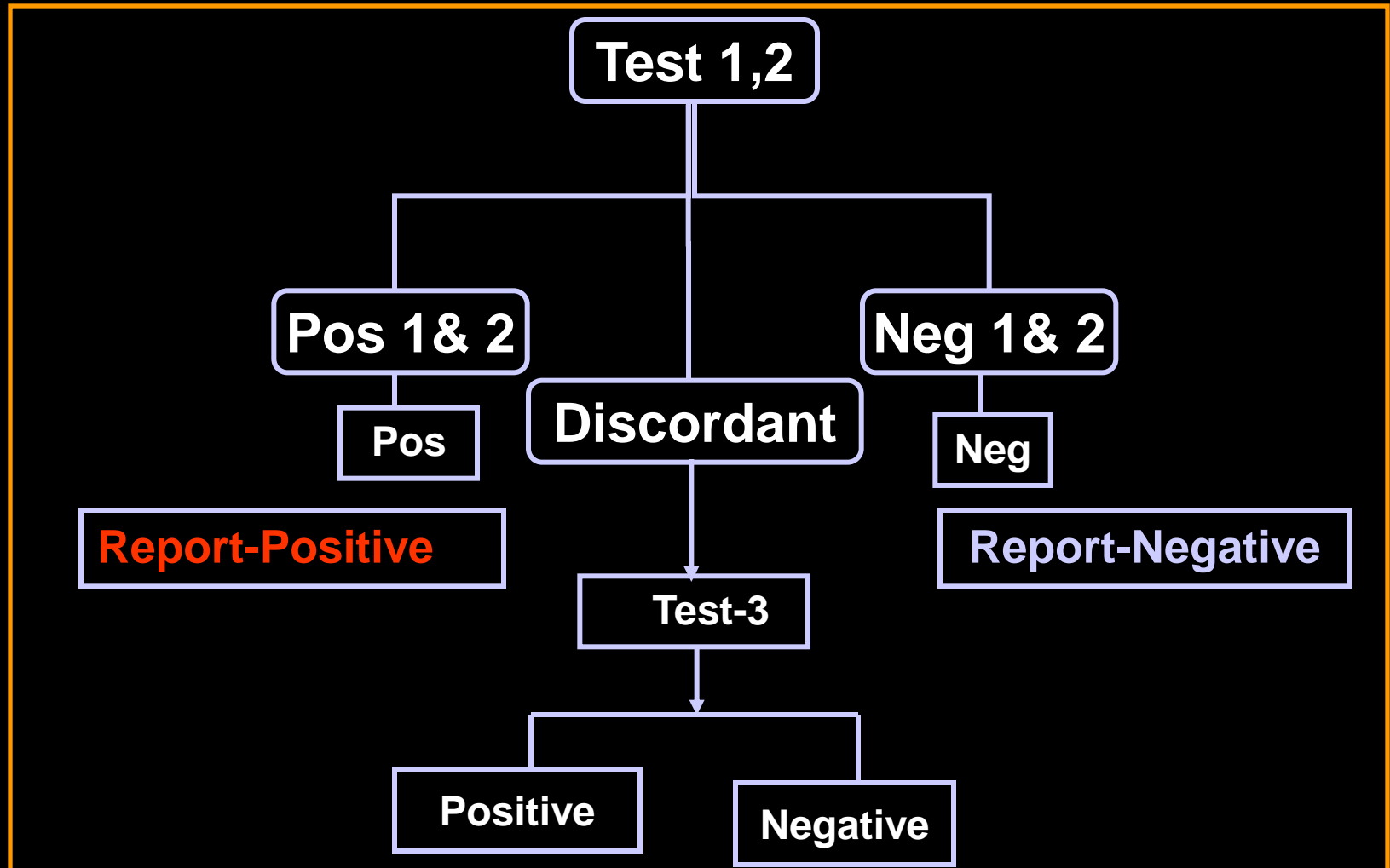
# HIV TESTING ALGORITHM

- Is the sequence in which different assays are performed to detect HIV infection
  - Laboratory based evaluation
  - Field based evaluation
  - Evaluation upon implementation
- Can be evaluated using different test combinations

# SERIAL TESTING ALGORITHM



# PARALLEL TESTING ALGORITHM



## HOME TESTS (SELF-TESTS OR HOME-USE TESTS)

sold over the counter (OTC) and allow users to test self-collected specimens and interpret the results on their own without the help of trained health professionals.

In July 2012, the FDA approved the first ever rapid HIV home test (OraQuick™ In-Home HIV Test®). Sold to the general public in US in October 2012.

24-h customer support center staffed by bilingual (English and Spanish) individuals trained specifically to address questions related to the use of the tests

## HOME-COLLECTION TESTS

require users to collect samples at home, mail them to a laboratory or clinic for analysis, and obtain the results by telephone a few days later (FDA-approval in 1996)



# SELF-TESTS



Reference	Country	Pts	Kit
Carballo-Dieguez 2012	USA	57	OraQuick OF
Choko 2011	MALAWI	283	OraQuick OF
Gaydos 2011	USA	218	OraQuick OF or Unigold
Gaydos 2011	USA	478	OraQuick OF or Unigold
Granade 2004	USA	99	OraQuick and Hema-Strip
Lee 2007	SINGAPORE	388	Determine blood test
Spielberg 2003	USA	240	OraQuick OF and blood test

- high correlations with laboratory and health-professional performed tests.
- Users often had trouble performing blood-based tests.
- Participants generally understood the need to confirm positive test results.
- Materials accompanying HIV home tests should emphasize symptoms of acute infection and the need for additional testing when recent infection is suspected.

# Esperienze in Italia



## Final results of an outreach program of HIV rapid testing among marginalized people living in Rome, Italy

**Paola Scognamiglio**, G. Chiaradia, MR. Sciarrone,  
MR. Capobianchi, E. Rossi, M. Barra, I. De  
Vincentiis, R. Sista, M. Zaccarelli, V. Puro, L.  
Ceccarini,  
G. Ippolito, E. Girardi



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive  
"Lazzaro Spallanzani"  
ROME -ITALY



FONDAZIONE VILLA MARAINI  
O.N.L.U.S.



Valutare la **fattibilità e l'efficacia** dell'utilizzo del test HIV a risposta rapida per la diagnosi di infezione da HIV esteso a popolazioni urbane marginalizzate per promuovere la diagnosi precoce di infezione in gruppi di soggetti ad alto rischio e favorirne l'accesso alle cure.





- ✂ Lo studio è stato condotto all'interno di un programma svolto da molti anni con unità di strada dalla ONG "Villa Maraini Onlus" tra le persone marginalizzate (tossicodipendenti, prostitute, senzatetto, immigrati) che vivono a Roma.
- ✂ Tra il febbraio e agosto 2010, ogni individuo che si presentava all'unità mobile è stato offerto un **test anonimo rapido HIV** (HIV VIKIA<sup>®</sup> 1 / 2). Le persone già diagnosticate HIV o di età inferiore ai diciotto anni sono stati esclusi.
- ✂ Dopo il consenso informato, è stato effettuato un **prelievo capillare di sangue** e durante i 30 minuti di attesa per il risultato è stato somministrato un **questionario strutturato di valutazione del rischio**.
- ✂ I soggetti con un **risultato reattivo** venivano inviati con un percorso facilitato all'ambulatorio del nostro Istituto per i test di conferma e valutazione clinica.

## Prelievo capillare mediante puntura del polpastrello

VIKIA® HIV 1/2



	<b>SPECIFICITY</b> (7100 samples)	<b>SENSITIVITY</b> (776 samples)
<i>Whole blood</i>	<b>99.95%</b>	<b>99.86%</b>

**1.** Prelievo capillare di sangue con puntura polpastrello



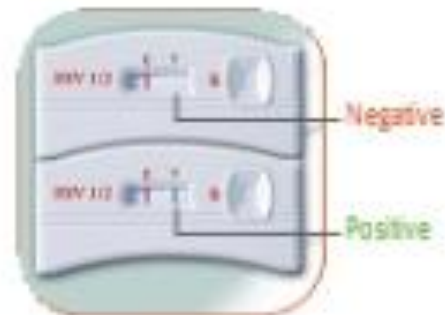
**2.** Dispensare circa 75µl di sangue nella camera (s)



**3.** Aggiungere 1 goccia di buffer



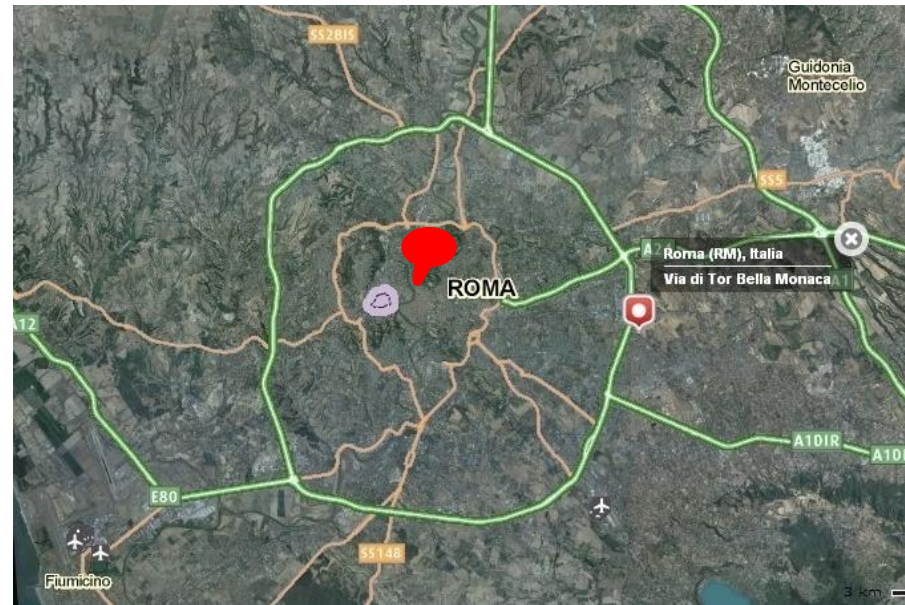
**4.** Lettura in 30 minuti



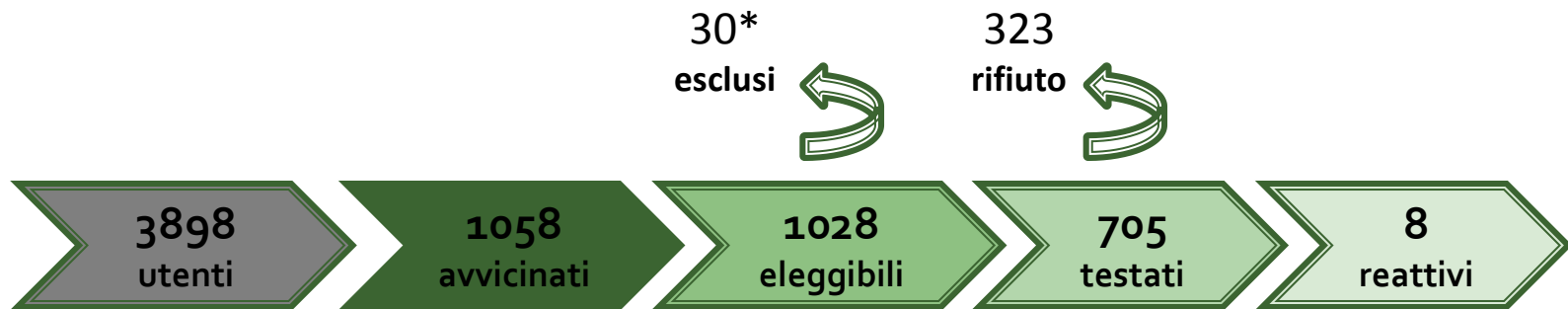


Il personale dell'unità mobile (medico, psicologo, assistente sociale e infermiere) lavorava a fianco delle unità di strada fisse situate in:

- **A) Piazza vicino alla "stazione ferroviaria centrale"**  
dove i clienti abituali erano soprattutto tossicodipendenti (per via iniettiva e non) e immigranti ( richiesta condom)
- **B) aree periferiche (Tor Bella Monaca)**  
un elevato consumo di droghe di strada e di spaccio



# Risultati

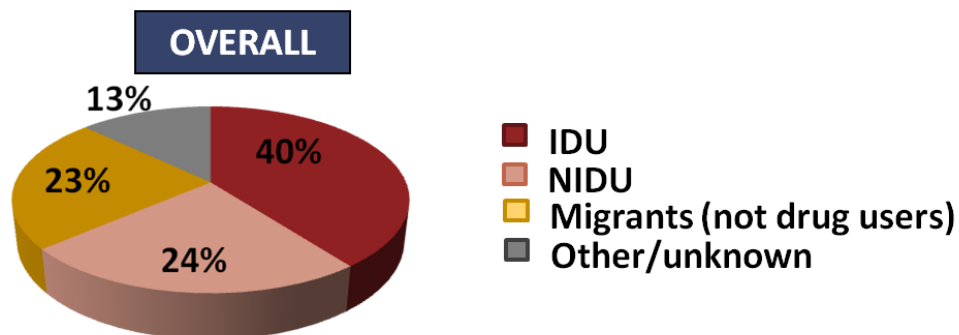


## Esclusi:

- 25 già diagnosticati come HIV positivi
- 2 minorenni
- 3 insufficiente comprensione della lingua italiana

**Rifiuto:** Il motivo più frequente di rifiuto (56%) è stato un recente test HIV; solo 8 persone hanno dichiarato di non fidarsi test rapido.

## Testati:





	Totale
<b>Coverage Rate</b> persone approciate/totale utenti	<b>27%</b>
<b>Testing Rate</b> persone testate/approciate	<b>66.6%</b>
<b>Acceptance Rate</b> persone testate/eleggibili	<b>68.6%</b>
<b>Positive/Tested</b> Persone risultate positive/testate	<b>1.1%</b>

Motivo camper	
Tipica utenza	Test rapido
<b>47%</b>	<b>99.2%</b>
<b>49.1%</b>	<b>100%</b>
<b>1.9%</b>	<b>0.5%</b>

Popolazione target		
DU	Immigrati	Italiani
<b>58.4%</b>	<b>79%</b>	<b>62.2%</b>
<b>65.8%</b>	<b>81%</b>	<b>64.6%</b>
<b>1.7%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>



- ✂ Abbiamo testato 705 persone: il 68,4% erano di sesso maschile con un'età media di 33 anni; il 43% non era mai stato testato per HIV prima.
- ✂ 8 persone (1.1% delle persone testate), tutti consumatori di droga, hanno avuto un risultato preliminare positivo: 7 uomini (5 IDU, 2 NIDU) e 1 donna (IDU), 3 non avevano mai effettuato il test prima.
- ✂ Solo un maschio IDU si è presentato al nostro ambulatorio ed è stato confermato come HIV positivo (attualmente è in terapia per HIV/HCV).
- ✂ Quindi la proporzione di “failure to return” è risultata pari all’ 87,5%.  
(75% se consideriamo anche il secondo paziente).



*Un maschio IDU di 30 anni si è presentato 18 mesi dopo il test rapido. Il paziente ha riferito che nonostante non abbia potuto accedere alle cure , sulla scorta del risultato preliminare aveva modificato i comportamenti per evitare il rischio di trasmissione ( attuale partner HIV negativa).*



- **Fattibilità:** periodo di 7 mesi per un totale di 49 uscite (294 ore totali). Siamo riusciti ad avvicinare meno di un terzo delle persone che si sono rivolte all'unità di strada, testando circa i 2/3 delle persone avvicinate.
- **Accettazione :** alto tasso di accettazione, soprattutto fra gli immigrati non DU
- **Favorire il test per l'HIV:** nel 43% , questa opportunità ha rappresentato il primo approccio al test HIV
- **Accesso alle cure:** elevata quota (75%) di soggetti con risultato preliminarmente positivo che non si è presentata per il test di conferma.  
Ciò sottolinea la difficoltà di far accedere alle cure e mantenere in cura i consumatori di droga arruolati con unità di strada.
- **Cambiare la conoscenza/percezione dei comportamenti a rischio:** non è stato misurato, ma il personale coinvolto ha espresso piena soddisfazione nell'opportunità di svolgere counselling durante l'esecuzione del test.



Nel nostro studio abbiamo riscontrato un **alto tasso di accettazione** del test HIV rapido e nel **43%** , questa opportunità ha rappresentato il **primo approccio al test HIV**, ma l'elevata quota di soggetti con risultato preliminarmente positivo che non si è presentata per il test di conferma sottolinea la **difficoltà** di far accedere alle cure e mantenere in cura i tossicodipendenti.



**ISTITUTO NAZIONALE PER LE  
MALATTIE INFETTIVE  
"LAZZARO SPALLANZANI"  
ROME -ITALY**

**Dipartimento di Epidemiologia**

E. Girardi, Paola Scognamiglio, G.  
Chiaradia, V. Puro, G. Ippolito

**Dipartimento Diagnostico**

MR. Sciarrone, MR. Capobianchi

**Dipartimento Clinico**

M. Zaccarelli

**FONDAZIONE  
"VILLA MARAINI"  
O.N.L.U.S.**

L. Ceccarini, E. Rossi, M. Barra,  
I. De Vincentiis, R. Sista



**XII**  
CONGRESSO  
NAZIONALE

**SIMIT**

MILANO 27|30 ottobre 2013

## Sperimentazione a livello nazionale di un intervento per favorire la diagnosi tempestiva dell'infezione da HIV attraverso l'offerta attiva di test rapido salivare: dati preliminari.

**Paola Scognamiglio**; Massimo Oldrini; Emidio Albertini;  
Antonella Camposeragna; Massimo Farinella; Marta Giovanetti;  
Daniela Lorenzetti; Maria Rita Parisi; Laura Rancilio; Adriano  
Lazzarin; Enrico Girardi; Giuseppe Ippolito






*Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS del Ministero della Salute*



# Promotori

- Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS (INMI)
- Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele Milano
- Associazioni della Consulta: LILA, Anlaids, Arcigay, Caritas, Circolo Mario Mieli, CNCA



-  Valutare l'accettabilità del test salivare per HIV in diversi contesti
-  Studiare l'efficacia pratica di programmi di offerta attiva in termini di nuove infezioni identificate su test effettuati e persone giunte alle cure su test effettuati
-  Identificare le caratteristiche delle persone che si non presentano alle cure dopo avere ricevuto un test positivo



**Disegno:** studio trasversale di comunità realizzato con il supporto delle Associazioni della Consulta delle Associazioni di lotta all'AIDS competenti in materia: Lila, Anlaid, Arcigay, Caritas, Circolo Mario Mieli, CNCA, Forum AIDS Italia.

**Periodo di studio:** febbraio-luglio 2013

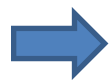
**Luoghi di svolgimento:** tre diversi contesti: A) sedi di associazioni B) servizi sanitari per migranti; C) servizi a bassa soglia per le dipendenze e unità mobili.

**Popolazione di studio:** tutti i soggetti maggiorenni che, nel periodo in studio, afferiranno ai luoghi di svolgimento selezionati.

**Interventi:** test HIV rapido su un campione di fluido orale (OraQuick®; Orasure Technologies).

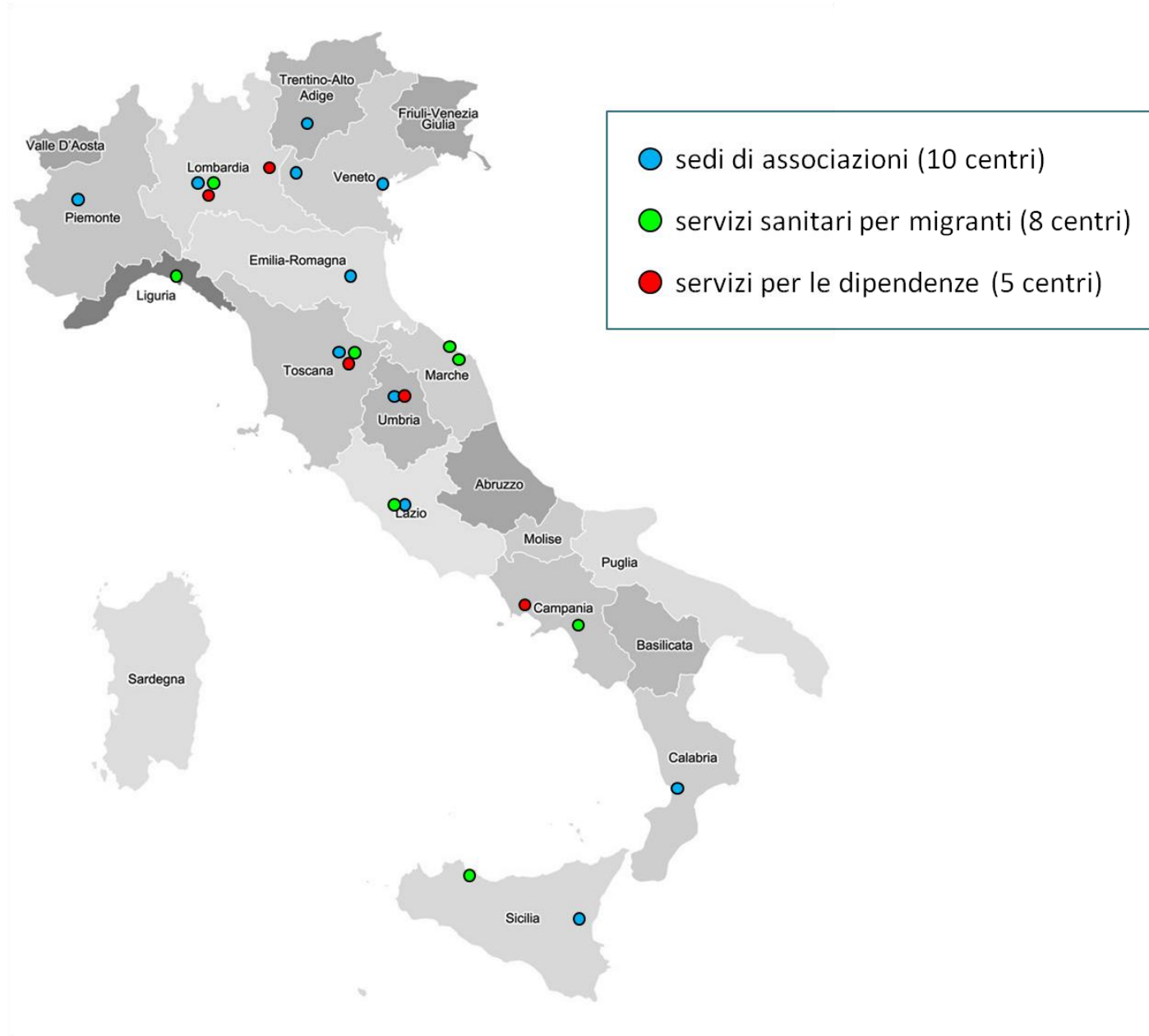
***Criteri di esclusione:***

- minori di 18 anni
- persone per le quali non è possibile una adeguata informazione e l'ottenimento di un consenso valido (motivi linguistici;condizioni cliniche)
- persone con infezione da HIV già nota.



Le persone con test reattivo, sono state inviate con un percorso facilitato presso i Centri di Cura di riferimento di ogni servizio coinvolto, per l'effettuazione del test di conferma e per il follow up clinico.

# Metodi- Fase A "Offerta test rapido in 3 contesti"



# Risultati- Fase A



Coverage (A/U):	100%
Testing Rate (T/A):	99%
Acceptance Rate (T/E):	99%
<b>Reactive/Tested:</b>	<b>1%</b>
<b>Linkage to Care:</b>	<b>100%</b>



Coverage (A/U):	33%
Testing Rate (T/A):	63%
Acceptance Rate (T/E):	81%
<b>Reactive/Tested:</b>	<b>0.54%</b>
<b>Linkage to Care:</b>	<b>80%</b>
1 False Positive	



Coverage (A/U):	52%
Testing Rate (T/A):	78%
Acceptance Rate (T/E):	86%
<b>Reactive/Tested:</b>	<b>1.42%</b>
<b>Linkage to Care:</b>	<b>67%</b>
1 False Positive	



# Metodi- Fase B "Iniziativa ad hoc"



Iniziativa	Città	Associazione
• Unità di strada in luoghi prostituzione maschile e transgender	Roma	Circolo M. Mieli
• in sede associazione con arruolamento attivo mirato ai migrants	Roma	Anlaids
• in sedi diverse dall'ambulatorio (mensa, dormitorio, accoglienze...)	Firenze	Caritas
• Unità di strada rivolte ai migranti	Genova	Caritas
• in sede associazione con arruolamento attivo mirato ai drug users	Lamezia Terme	LILA
• Unità di strada per migranti e drug users	Perugia	Anlaids
• Unità di strada per drug users	Napoli	CNCA

**FASE B**







**Durata media 15 gg  
(2 centri 3 mesi)  
36 sessioni**

<b>Coverage (A/U):</b>	<b>87%</b>
<b>Testing Rate (T/A):</b>	<b>82%</b>
<b>Acceptance Rate (T/E):</b>	<b>94%</b>
<b>Reactive/Tested:</b>	<b>0.8%</b>
<b>Linkage to Care:</b>	<b>100%</b>





-  Fattibilità: In un periodo medio di 3 mesi sono stati effettuati 3430 test rapidi per HIV.
-  La capacità di offrire il test a tutti gli utenti appare limitata in alcuni contesti (servizi per migranti e per le dipendenze) verosimilmente legata a fattori logistici.
-  Accettabilità elevata in tutti i contesti (> 80%)
-  Resa dell'iniziativa: significativa proporzione di persone risultate reattive/totale delle persone testate (0.9%); elevata quota di "linkage to care" (89%). Nel 45% delle persone testate, questa opportunità ha rappresentato il primo approccio al test HIV.

E' quindi auspicabile un implementazione dell'offerta del test HIV al di fuori dei contesti clinici tradizionali in Italia.

# Partecipanti



Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS del Ministero della Salute



Massimo Oldrini; Emidio Albertini; Antonella Camposeragna; Massimo Farinella; Marta Giovanetti; Daniela Lorenzetti; Maria Rita Parisi; Laura Rancilio; Adriano Lazzarin; Enrico Girardi; Giuseppe Ippolito

## Centri partecipanti

Opera San Francesco Per I Poveri Onlus (MI); Caritas Diocesana di Firenze; Centro Medico Nicolò Stenone (FI); Cooperativa di Bessimo (BS e CR); Associazione Insieme (FI); Associazione Ireos (FI); Cooperativa Il Millepiedi (NA); Lila e ASA Milano (MI); Associazione AFET Aquilone (GE); Lila Lamezia Terme; Lila Trento (TN); PLUS Onlus (BO); Arcigay Bologna (BO); Arcigay Perugia (PG); Arcigay Torino (TO); Arcigay Verona (VR); Arcigay e Lila Catania (CT); Circolo di Cultura Omosessuale "Mario Mieli" (RM); ANLAIDS Perugia (PG); ANLAIDS Roma (RM); ANLAIDS Ancona (AN); ANLAIDS Palermo (PA); ANLAIDS Venezia (VE); Fondazione Caritas Senigallia Onlus; ASL Salerno e ANOLF Onlus (SA).

## Centri Clinici di Riferimento

Ospedali Riuniti Brescia (BS); Ospedale Civile Cremona (CR), Ospedale S. Maria Annunziata; Ospedale dell'OSMA di Ponte a Niccheri (FI); Ospedale Cutugno (NA), Ospedale Dell'angelo Malattie Infettive (VE); Policlinico S. Orsola-Malpighi, (BO); Ospedale Amedeo di Savoia, Malattie Infettive (TO); Azienda Ospedaliera Universitaria di Immunologia; Clinica delle Malattie Infettive di Ancona-Università Politecnica (AN), Azienda Ospedaliera Universitaria (PG); Ospedale Civico Arnas Malattie Infettive (PA); Policlinico Umberto I- Dipartimento Di Malattie Infettive (RM); Servizio Infettivologico del Ser.T ASL3 Genovese (GE); Ospedale Sacco (MI); Ospedale G.B.Rossi, Malattie Infettive, Borgo Roma (VR); Ospedale S.Chiara- (TN); Dipartimento di Malattie Infettive, Fondazione San Raffaele (MI); Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Azienda Policlinico-Vittorio Emanuele di Catania (CT)



**Paola Scognamiglio**

UOC Epidemiologia Clinica

06-55170984

[paola.scognamiglio@inmi.it](mailto:paola.scognamiglio@inmi.it)