Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 05 Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale

Relazione al Parlamento 2020

sullo stato di attuazione delle strategie attivate per fronteggiare
l'infezione da HIV (articolo 8, comma 3, legge 5 giugno 1990, n. 135).

Sommario

Sommario 2

LISTA DEGLI ACRONIMI E DELLE ABBREVIAZIONI 4

Presentazione 6

EPIDEMIOLOGIA A LIVELLO GLOBALE 6

EPIDEMIOLOGIA A LIVELLO EUROPEO 9

EPIDEMIOLOGIA A LIVELLO NAZIONALE 12

POLITICHE DI PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE DA HIV E AIDS 15

Attività del Ministero della salute 17

INTRODUZIONE 17

INIZIATIVE INFORMATIVO-EDUCATIVE PER LA PREVENZIONE E LA LOTTA CONTRO HIV E AIDS 20

ATTIVITÀ SVOLTE DALLE SEZIONI L E M DEL COMITATO TECNICO SANITARIO NEL 2020 22

HIV e pandemia COVID-19 23
Implementazione del Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) 26
Dublin Declaration reporting 2020 29
Progetti di ricerca, finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296 30

PIANO DI INTERVENTI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS ANNO 2020 32

Implementazione del Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) 32
Dublin Declaration reporting 2020 32

AREA PROGETTUALE 34

Prevenzione AIDS 34
Programma CCM – Area Progettuale 2020 41
Riassegnazioni 2019 – spese per attività di programmazione e sorveglianza a tutela della salute umana 44
Progetti di ricerca finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, N. 296 46
Ricerca Finalizzata e Ricerca Corrente 54

FINANZIAMENTI LEGGE 5 GIUGNO 1990, N. 135 57

Attività dell'Istituto Superiore di Sanità 58

INTRODUZIONE 58

ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO 60

Attività di sorveglianza 60
Attività di Servizio 76

ATTIVITÀ DI RICERCA 89

Ricerca Biomedica 89
Programmi di Prevenzione e monitoraggio 128
Ricerca Psico-Socio-Comportamentale 133

ATTIVITÀ DI FORMAZIONE, INFORMAZIONE, CONSULENZA E CONTROLLO 137

Attività di formazione, informazione e consulenza 137
Attività di controllo dei presidi diagnostici per l'infezione da HIV 137
PUBBLICAZIONI RILEVANTI 139

Lista degli acronimi e delle abbreviazioni

AI: Avidity Index
AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
aMASE: Advancing Migrant Access to health Services in Europe
APOBEC3A: Apolipoprotein B mRNA editing Enzyme, Catalytic polypeptide-like 3A
ART: Antiretroviral Therapy
ASL: Azienda Sanitaria Locale
BALB/C: Bagg Albino Laboratory Bred strain/genotype
bNAb: Broadly Neutralizing Antibodies
cART: Combined Antiretroviral Therapy
CC: cancro della cervice uterina
CCL2: C-C motif Chemokine Ligand
CCM: Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie
CCR5: C-C Chemokine Receptor type 5
CD: Cluster Difference
China CDC: Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie della Cina
CHWs: Community Health Workers
CI: Confidence Interval
CIN: Neoplasia Intraepiteliale Cervicale
CKS: Classical Kaposi's Sarcoma
COA: Centro Operativo AIDS
CRF: Circulating Recombinant Forms
CRO: Centro Riferimento Oncologico oppure Contract Research Organization
CTS: Comitato Tecnico Sanitario
CXCL-10: CXC Chemokine Ligand 10
DAA: Direct Acting Antiviral
DC: Dendritic Cell
DGCOREI: Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei ed internazionali
DGCS: Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo
DGPRE: Direzione Generale della Prevenzione sanitaria
DHIS: District Health Information System
DM: Decreto Ministeriale
DNA: Deoxyribonucleic Acid
DPA: Dipartimento Politiche Antidroga
DPP4: Dipeptidil-Peptidasi IV
DTPI: Diagnosi e Terapia Precoce delle Infezioni droga-correlate
EAVI: European AIDS Vaccine Initiatitve
ECDC: European Center for Disease prevention and Control
ELISA: Enzyme-Linked Immunofluorescent Assay
EMZ: Ethno Medical Centre
Env: Envelope
Gag: Group Antigens
GARPR: Global AIDS Response Progress Reporting
GCLP: Good Clinical Laboratory Practice
GCP: Good Clinical Practice
GFP: Green Fluorescent Protein
GMP: Good Manufactoring Practice
GLP: Good Laboratory Practice
GTID: Gruppo Tecnico Interregionale delle Dipendenze
GTP: Guanosin 5'-Triphosphate
GTPasi: Enzima idrolizzante GTP
HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy
HBV: Hepatitis B Virus
HCV: Hepatitis C Virus
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HTI: HIVACAT T-cell Immunogen
HUVEC: Human Umbilical Vein Endothelial Cells
IDLV: Integrase Defective Lentiviral Vector
IDU: Injecting Drug User
IFN: Interferon
IFO: Istituti Fisioterapici Ospitalieri
IND: Indinavir
IP-10: IFN-inducible Protein 10

IQR: Interquartile Range
ISS: Istituto Superiore di Sanità
IST: Infezioni a Trasmissione Sessuale
IRCCS: Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
ISTAT: Istituto Nazionale di Statistica
KS: Kaposi's Sarcoma
MAE: Ministero Affari Esteri
MCC: Medicines Control Council
MdS: Ministero della Salute
MeCRU: Medunsa Clinical Research Unit
mL: Millilitro
MMP: Metalloproteasi della Matrice
MRC: Medical Research Council
MSM: Men who have Sex with Men (Maschi che fanno Sesso con Maschi)
M to F: transgender da Maschile a Femminile
MU: Mekelle University
MX1: Myxovirus Resistence Protein 1
NDOH: National Department of Health
NFDR: Non Fattori Di Rischio
NFP: National Focal Point
NHP: Non-Human Primates
NIMART: Nurse Initiated Management of ART
OBS: Observational Study
OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità
ONG: Organizzazione Non Governativa
PA: Provincia Autonoma
PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells
PHEIC: Public Health Emergency of International Concern
PI: Protease Inhibitor
Pol: Polymerase
PEP: profilassi post esposizione
PLWHA: persone che vivono con HIV AIDS
PrEP: profilassi pre esposizione
PWUD: Persone che usano droghe
RCF: Ricerca psico-socio Comportamentale, Comunicazione, Formazione
RDS: Respondent Driven Sampling
RNA: Ribonucleid Acid
RNAIDS o RAIDS: Registro Nazionale AIDS
Ser.D: Servizi per le Dipendenze
Ser.T: Servizi per le Tossicodipendenze
SIV: Simian Immunodeficiency Virus
SOP: Standard Operating Procedures
SSN: Servizio Sanitario Nazionale
SVEU: Simian Vaccine Evaluation Unit
TasP trattamento come prevenzione
Tat: Transactivator of Transcription protein
TB: Tubercolosi
THB: Tigray Health Bureau
TLS: Time and Location Sampling
TV AIDS e IST: Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse
UE/AEE: Unione Europea/Area Economica Europea
UNAIDS: United Nations Programme on HIV/AIDS
UNGASS: United Nations General Assembly Special Session
UO: Unità Operativa
WHO: World Health Organization
WSUHVRU: Walter Sisulu University HIV Virus Research Unit
µL: Microlitro

Presentazione

La presente Relazione è predisposta ai sensi dell'articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135. I programmi e gli interventi di prevenzione e di lotta all'AIDS sono raccolti in due capitoli nei quali sono riportate, rispettivamente, le attività svolte dal Ministero della salute e quelle effettuate dall'Istituto superiore di sanità.

Le attività svolte dal Ministero sono illustrate con riferimento ai settori della informazione, della prevenzione, della diagnosi, della terapia, dell'assistenza e dell'attuazione di progetti di ricerca.
Sono, inoltre, riportate le attività svolte dal Comitato tecnico sanitario (CTS): Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sez. L) e Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M).

Per quanto riguarda l'attività svolta dall'Istituto superiore di sanità, sono riportate le iniziative svolte in tema di sorveglianza dell'infezione da HIV/AIDS, di ricerca, di formazione e di consulenza telefonica (Telefono Verde AIDS e IST).

Epidemiologia a livello globale

Il 31 dicembre 2019, le autorità sanitarie cinesi hanno notificato all'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) un focolaio di casi di polmonite ad eziologia non nota nella città di Wuhan (Provincia dell'Hubei, Cina).
Il 9 gennaio 2020, il China CDC (Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie della Cina) ha identificato un nuovo coronavirus (provvisoriamente chiamato 2019-nCoV poi denominato SARS-CoV-2) come agente eziologico di questa patologia.
Il 30 gennaio 2020 l'OMS dichiara l'epidemia da nuovo coronavirus un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale (Public Health Emergency of International Concern – PHEIC).
L'11 marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità dichiara lo stato di pandemia.
Sebbene altri coronavirus di origine animale, quali SARS-CoV e MERS-CoV, precedentemente, avessero provocato epidemie umane, per la prima volta un coronavirus è stato in grado di determinare un evento pandemico protratto con milioni di casi e di decessi.

Studi effettuati in Inghilterra e in Sud Africa hanno evidenziato che il rischio di morire di COVID-19 tra le persone che vivono con l'HIV è il doppio di quello della popolazione generale.
Il rapporto UNAIDS '*Confronting inequalities*' mostra che quaranta anni dopo che i primi casi di AIDS sono stati documentati, il mondo deve fare i conti con 1,5 milioni di nuove infezioni da HIV e 680.000 decessi per cause legate all'AIDS, verificati nel 2020.

Le nuove infezioni da HIV sono state riscontrate prevalentemente tra le popolazioni chiave[1] e i loro partner sessuali; hanno rappresentato il 65% delle infezioni da HIV a livello globale nel 2020. Le popolazioni chiave rappresentano il 93% delle nuove infezioni da HIV al di fuori dell'Africa sub-sahariana e il 35% all'interno dell'Africa sub-sahariana. Tuttavia, rimangono emarginati e in gran parte fuori dalla portata dei servizi per l'HIV, nella maggioranza dei paesi.

Il recente Report UNAIDS 2021 conferma che le persone che vivono con l'HIV corrono un rischio più elevato di malattia grave e morte da COVID-19, tuttavia, a livello globale, nella maggioranza dei casi non hanno accesso ai vaccini COVID-19 e ai servizi per l'HIV. Sono 800.000, secondo i dati pubblicati nel report, i bambini che vivono con l'HIV a livello mondiale che non ricevono le cure di cui hanno bisogno per mantenersi in vita.

Negli ultimi anni, gli obiettivi 90-90-90[2] hanno guidato i progressi nella diagnosi e trattamento dell'HIV. L'aver raggiunto questi obiettivi significa che almeno il 73% delle persone che vivono con l'HIV ha una carica virale azzerata, il che contribuisce a mantenerle in salute e a prevenire l'ulteriore diffusione del virus.

Proposti per la prima volta da UNAIDS nel 2014, gli obiettivi 90-90-90 sono stati adottati dall'Assemblea generale delle Nazioni Unite due anni dopo come obiettivo globale per il 2020.

Alla scadenza, almeno 8 paesi, in una varietà di contesti geografici epidemici e socioeconomici, hanno pienamente raggiunto gli obiettivi, e altri 11 hanno raggiunto il 73% di soppressione della carica virale tra le persone che vivono con l'HIV.

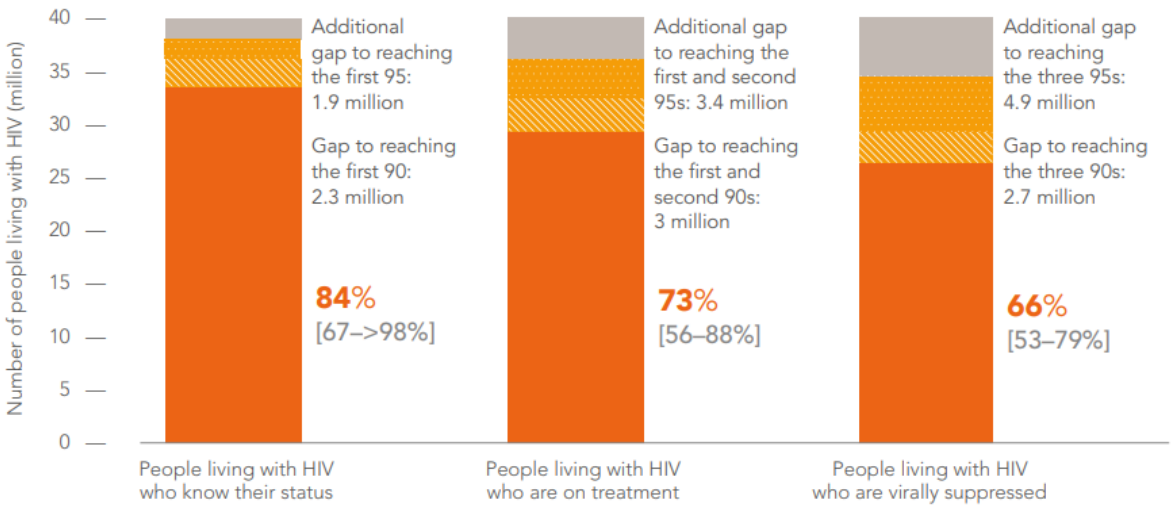
Mediamente l'Africa orientale e meridionale, la regione più colpita dall'HIV, ha quasi raggiunto gli obiettivi e il 74% delle persone che vivono con HIV in Europa occidentale e centrale e Nord America ha soppresso la carica virale.

A livello globale, tuttavia, questi obiettivi sono stati mancati, anche se non di molto: alla fine del 2020, l'84% delle persone che vivono con l'HIV conosceva il proprio stato di sieropositività, l'87% delle persone con HIV consapevoli del proprio stato di sieropositività avevano accesso alla terapia antiretrovirale e il 90% delle persone in trattamento avevano carica virale azzerata. Queste lacune apparentemente piccole si sommano e lasciano più di un quarto (27%) delle persone che vivono con l'HIV non in trattamento, e circa un terzo con carica virale non azzerata (Figura 1). Questi divari sono ancora più grandi all'interno delle sottopopolazioni, compresi i bambini, i giovani e gli uomini.

[1] Persone che fanno uso di droghe per via iniettiva, transgender, donne sex worker, uomini che fanno sesso con uomini (MSM)

[2] Gli obiettivi 90-90-90 sono:
1) il 90% delle persone che vivono con HIV conosce il proprio stato di sieropositività,
2) il 90% delle persone che conosce il proprio stato di sieropositività ha accesso al trattamento e
3) il 90% delle persone in trattamento ha carica virale azzerata

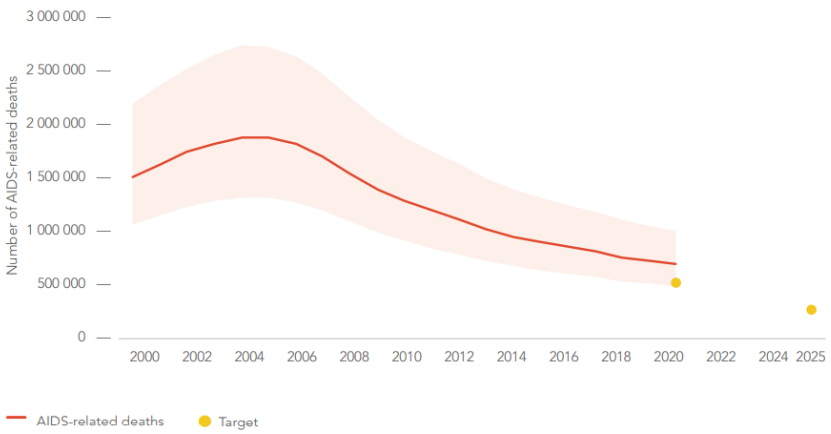
figura 1 **HIV TESTING AND TREATMENT CASCADE, GLOBAL, 2020**



Source: UNAIDS special analysis, 2021.

La diffusione globale del trattamento dell'HIV ha salvato milioni di vite: si stima che negli ultimi due decenni siano state evitate 16,6 milioni di morti legate all'AIDS, compreso un calo del 47% della mortalità legata all'AIDS dal 2010 (Figura 2).

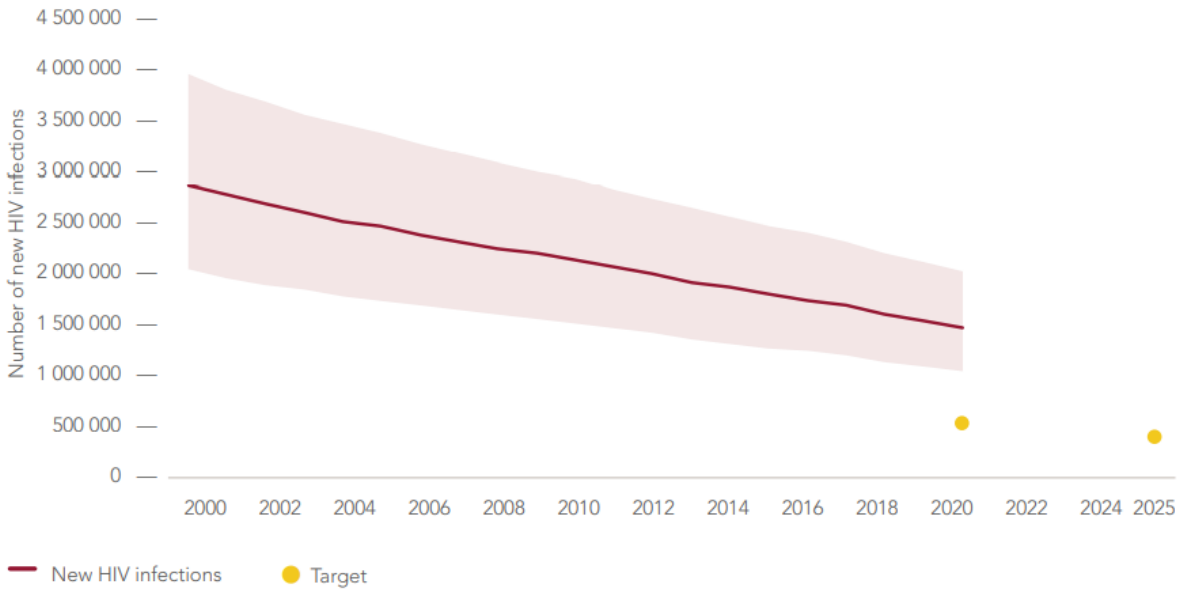
Figura 2 **AIDS-RELATED DEATHS, GLOBAL, 2000–2020, AND 2020 AND 2025 TARGETS**



Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2021 (https://aidsinfo.unaids.org/).

Gli sforzi per prevenire le infezioni da HIV hanno avuto meno successo. Il numero annuale di nuove infezioni tra gli adulti a livello globale non è quasi cambiato negli ultimi quattro anni, e il totale delle nuove infezioni è diminuito solo del 31% dal 2010, ben al di sotto dell'obiettivo del 75% per il 2020 fissato dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite nel 2016 (Figura 3).

Figura 3 **NEW HIV INFECTIONS, GLOBAL, 2000–2020, AND 2020 AND 2025 TARGETS**



Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2021 (https://aidsinfo.unaids.org/).
Note: Please see the Annex on Methods for a description of how these estimates are calculated.

Troppi paesi non sono riusciti a mettere in atto gli interventi combinati (strutturali, comportamentali e di trattamento) di prevenzione dell'HIV, focalizzati su coloro che sono più a rischio, che nell'esperienza hanno dimostrato di avere il massimo impatto.

L'uso regolare del preservativo, quando possibile, si è rivelato difficile da raggiungere in tutte le popolazioni: le donne in molti paesi, per esempio, hanno bisogno di un maggiore impegno e supporto per negoziare l'uso costante del preservativo. Anche la copertura della profilassi pre-esposizione (PrEP) e della circoncisione medica maschile volontaria (VMMC) nel 2020 erano ben al di sotto degli obiettivi fissati cinque anni prima.

In conclusione l'HIV rimane una crisi sanitaria globale, considerando che nel 2020, si sono registrati 37,7 milioni di persone che vivono con l'HIV, di cui 10,2 milioni non erano in trattamento; 1,5 milioni di nuove infezioni da HIV e 680.000 morti legate all'AIDS.

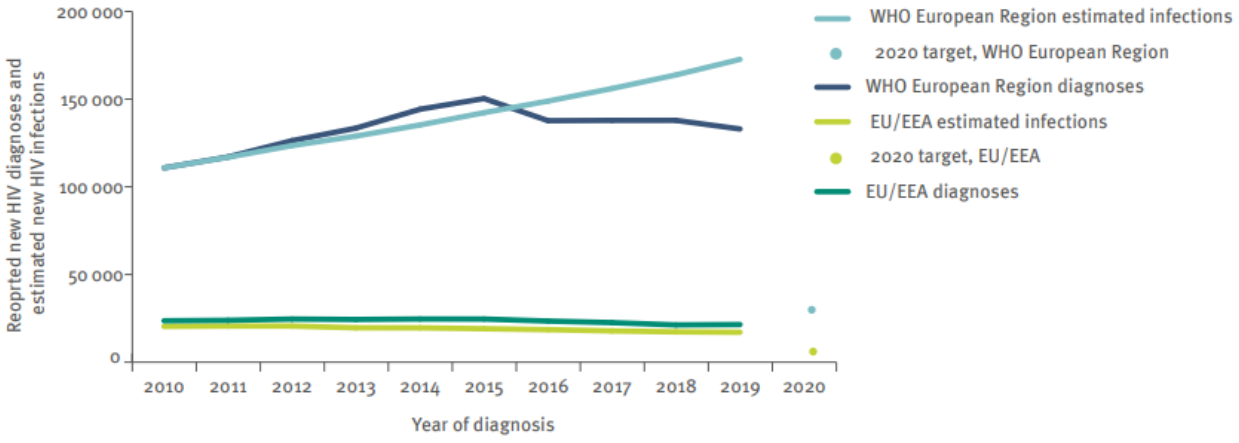
Epidemiologia a livello europeo

Gli ultimi dati forniti dall'ECDC (Centro Europeo per il controllo delle Malattie) e dalla Regione Europea OMS sono riferiti al 2019. I dati del rapporto presentano le nuove diagnosi di HIV fino alla fine del 2019, periodo appena precedente all'inizio della pandemia da COVID-19. L'impatto della pandemia, sulle attività di laboratorio, cliniche e di sanità pubblica coinvolte nella sorveglianza e nella risposta all'HIV, è stato avvertito durante le fasi di raccolta e preparazione dei dati del rapporto, e

diversi paesi hanno richiesto più tempo del solito per presentare i loro dati su HIV e AIDS relativi al 2019 o hanno indicato che i ritardi di segnalazione potevano aumentare. Diversi paesi hanno riferito che non è stato possibile riportare alcune variabili o rilevare i dati a livelli compatibili con il passato. Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e l'Ufficio regionale dell'OMS per Europa, in collaborazione con gli Stati membri e i partner, esamineranno attentamente l'impatto di COVID-19 sulla sorveglianza dell'HIV per garantire il mantenimento di uno standard elevato dei dati europei su HIV e AIDS.

Nel 2019, sono state riportate, in 47 dei 53 Stati membri della Regione, 136.449 nuove diagnosi di infezioni da HIV di cui 24.801 da paesi dell'Unione Europea/Spazio Economico Europeo (UE/SEE), corrispondente ad una incidenza di 15,6 nuove diagnosi per 100.000 persone.
Il trend dell'ultimo decennio continua, con le incidenze e il numero complessivo di persone con diagnosi di HIV più alti nella parte orientale della Regione (41,7 per 100.000 abitanti), più basso in Occidente e in UE/SEE (5,7 e 5,4 per 100.000, rispettivamente) e più basso nel Centro (3,4 per 100.000) (Figura A).

Fig. A. Estimated new HIV infections and reported new HIV diagnoses in the EU/EEA and WHO European Region, 2010–2019, and target for 2020



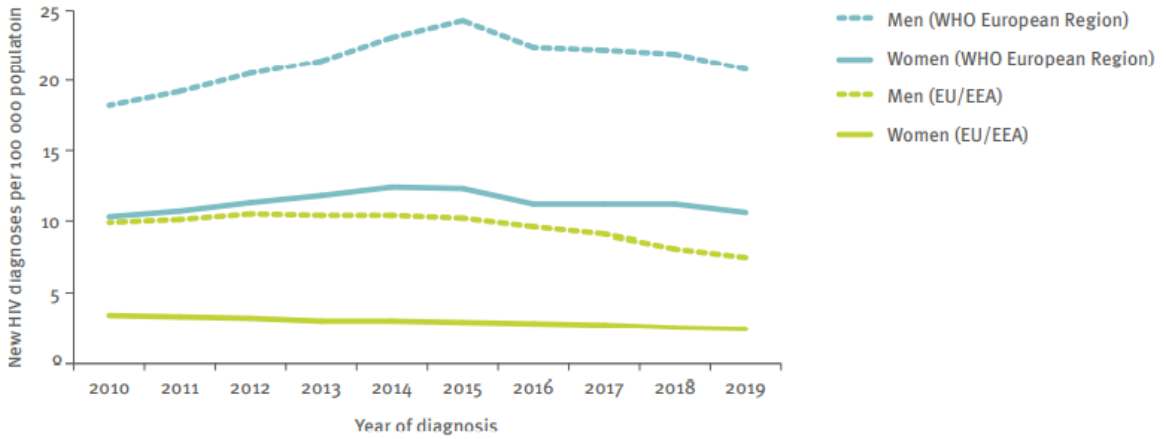
Note: data from Andorra, Belgium, Italy, Monaco, North Macedonia, Spain, Turkmenistan and Uzbekistan excluded due to inconsistent reporting during the period.

La principale modalità di trasmissione varia anche in base all'area geografica, disegnando la diversità dell'epidemiologia dell'HIV in Europa. La trasmissione sessuale tra uomini è stata la modalità più comune nell'UE/SEE, mentre la trasmissione eterosessuale e l'uso di droghe per via iniettiva sono state le principali modalità di trasmissione segnalate nell'est della Regione.
Il numero di persone con nuova diagnosi di HIV nella Regione europea dell'OMS è aumentato del 19% nell'ultimo decennio, mentre il numero di nuove diagnosi tra i paesi dell'UE/SEE è diminuito del 9% nello stesso periodo. Quando si confronta il numero di nuove diagnosi al numero stimato di nuove infezioni da HIV nell'ultimo decennio nella Regione, è evidente che per la maggior parte di questo

periodo, più persone si sono infettate con HIV di quante ne siano state diagnosticate, il che indica che il numero di persone che vivono nella Regione con l'HIV non diagnosticato è in aumento. Al contrario, si stima che nell'UE/SEE sono state diagnosticate più persone di quante ne vengano infettate, il che indica che la proporzione di coloro che vivono con HIV non diagnosticato sta diminuendo.

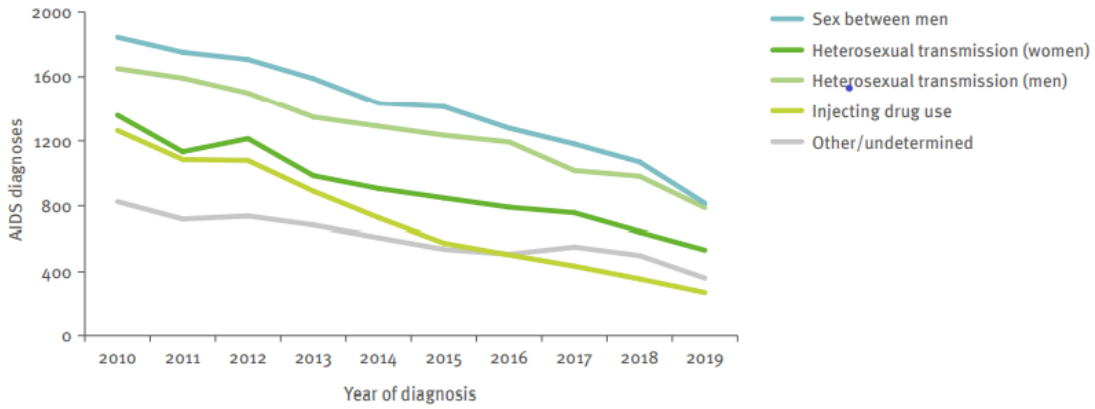
Il tasso di incidenza di nuove diagnosi di HIV negli uomini nella Regione è aumentato ad un ritmo più veloce che nelle donne; nel 2019, è stato il doppio rispetto alle donne. L'incidenza di nuove diagnosi di HIV nell'UE/SEE è diminuito sia negli uomini e nelle donne, ma più rapidamente nelle donne; entro il 2019, l'incidenza di nuove diagnosi negli uomini è stato tre volte superiore di quello delle donne (Fig. B). L'incidenza di nuove diagnosi nella Regione è stata più alta tra gli uomini che tra le donne in tutti i gruppi di età, tranne che per le persone sotto i 15 anni.

Fig. B. Rate of new HIV diagnosis per 100 000 population, by year of diagnosis and gender, EU/EEA and WHO European Region, 2010–2019



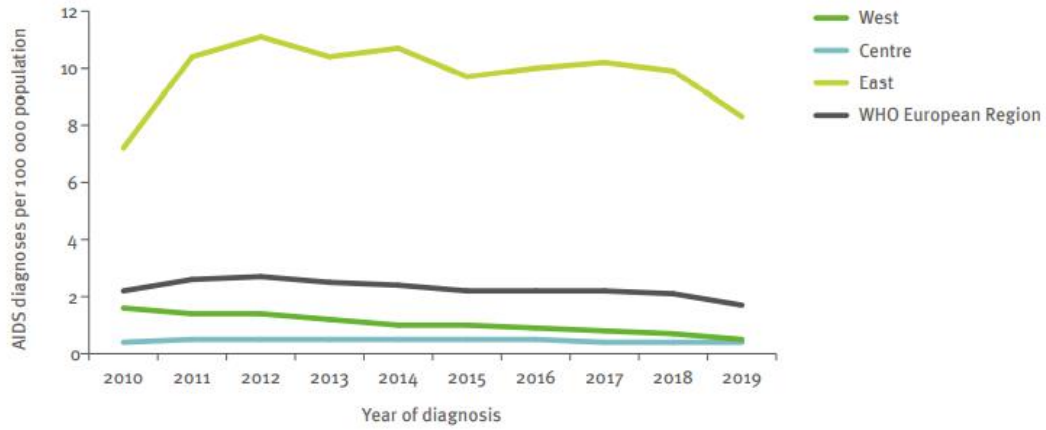
Nel 2019, 12.535 persone hanno ricevuto una diagnosi di AIDS, segnalate in 45 paesi della regione europea dell'OMS, e l'incidenza di nuove diagnosi è stato di 1,7 per 100.000 persone. Nell'UE/SEE, 2.772 persone hanno ricevuto una diagnosi di AIDS nel 2019, con un'incidenza di 0,5 per 100.000 persone. Il numero di casi di AIDS ha continuato a diminuire costantemente in Occidente e nell'UE/SEE nell'ultimo decennio (vedi Fig. C e D). Allo stesso tempo, è aumentato nell'Est, nonostante abbia cominciato a stabilizzarsi tra il 2012 e il 2018 e sia addirittura diminuito nel 2019.

Fig. C AIDS diagnoses, by transmission mode, EU/EEA, 2010–2019



Note: data from Belgium and Sweden excluded due to inconsistent reporting during the period.

Fig. D New AIDS diagnoses per 100 000 population, by geographical area and year of diagnosis, WHO European Region, 2010–2019



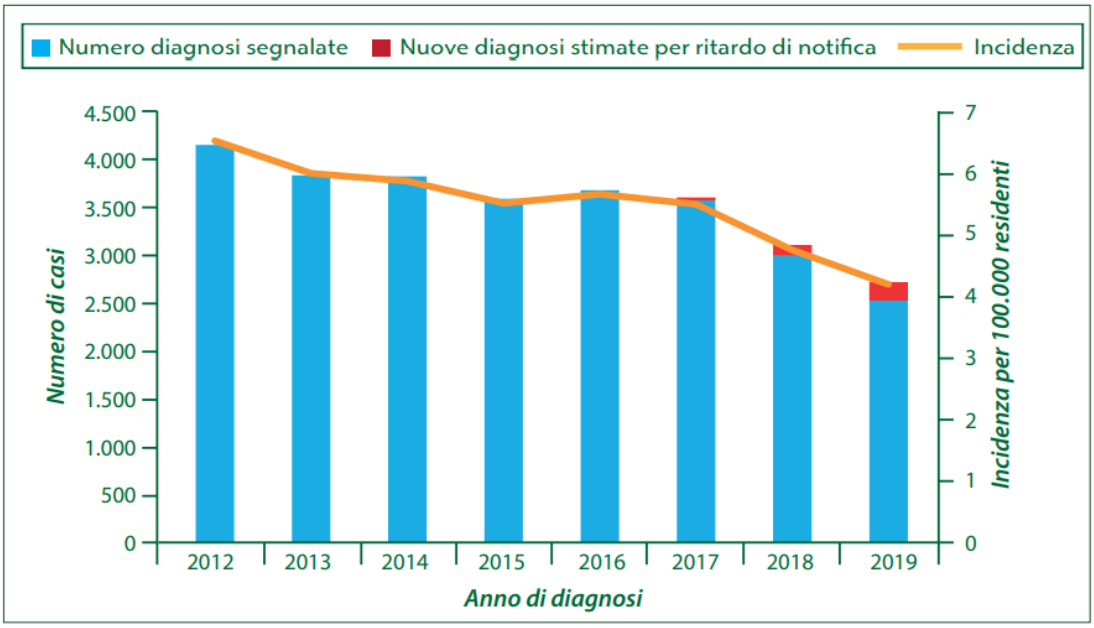
Note: data from Andorra, Belgium, Monaco, North Macedonia, the Russian Federation, Sweden, Turkmenistan and Uzbekistan excluded due to inconsistent reporting during the period.

Epidemiologia a livello nazionale

In Italia, i dati disponibili più recenti indicano che nel 2019, sono state segnalate 2.531 nuove diagnosi di infezione da HIV (questo numero potrebbe aumentare nei prossimi anni a causa del ritardo di notifica) pari a un'incidenza di 4,2 nuovi casi di infezione da HIV ogni 100.000 residenti.

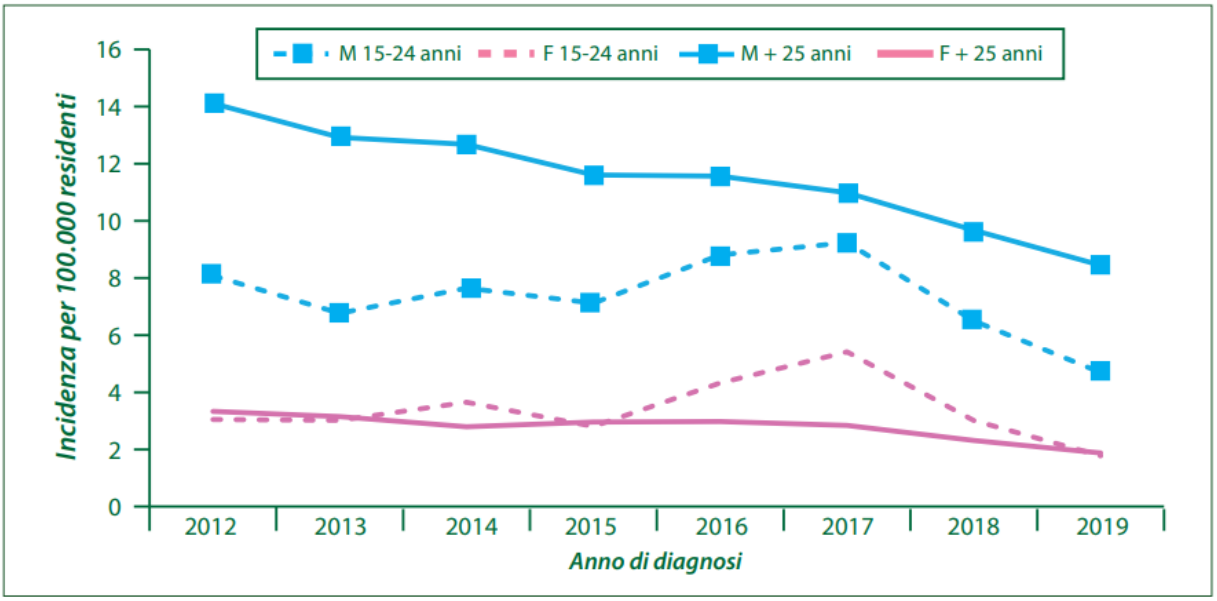
L'Italia, in termini di incidenza delle nuove diagnosi HIV, si colloca lievemente al di sotto della media dei Paesi dell'Unione Europea (4,7 casi per 100.000 residenti). L'incidenza (casi/popolazione) delle nuove diagnosi di HIV mostra una riduzione dal 2012, con una diminuzione più evidente nell'ultimo biennio. La riduzione del numero di nuove diagnosi HIV interessa tutte le modalità di trasmissione.

Nel 2019 l'incidenza più elevata di nuove diagnosi HIV si riscontra nella fascia di età 25-29 anni.



Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV e incidenza corrette per ritardo di notifica (2012-2019)

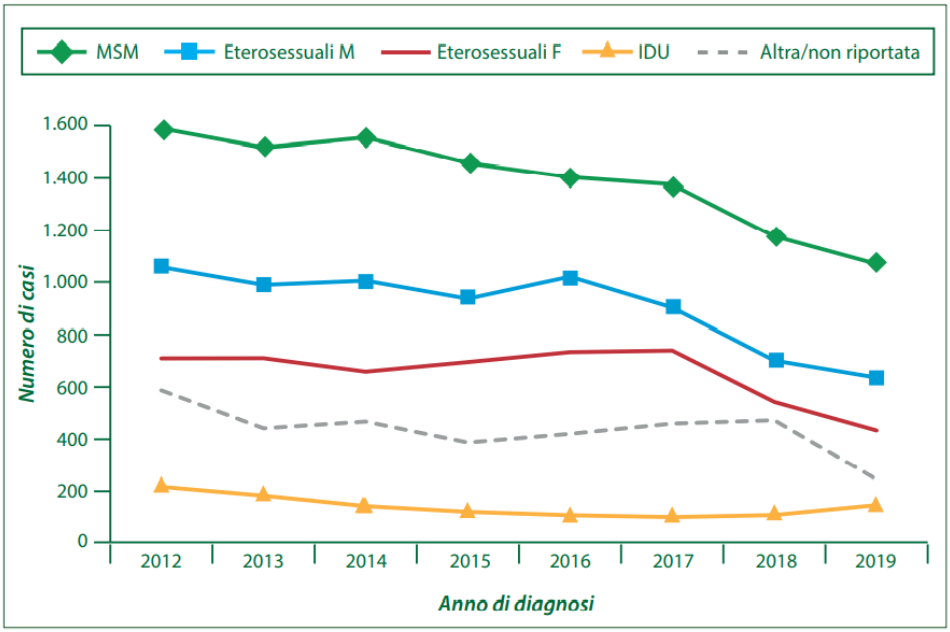
(Fonte COA ISS)



Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV per genere, età e anno di diagnosi (2012-2019)

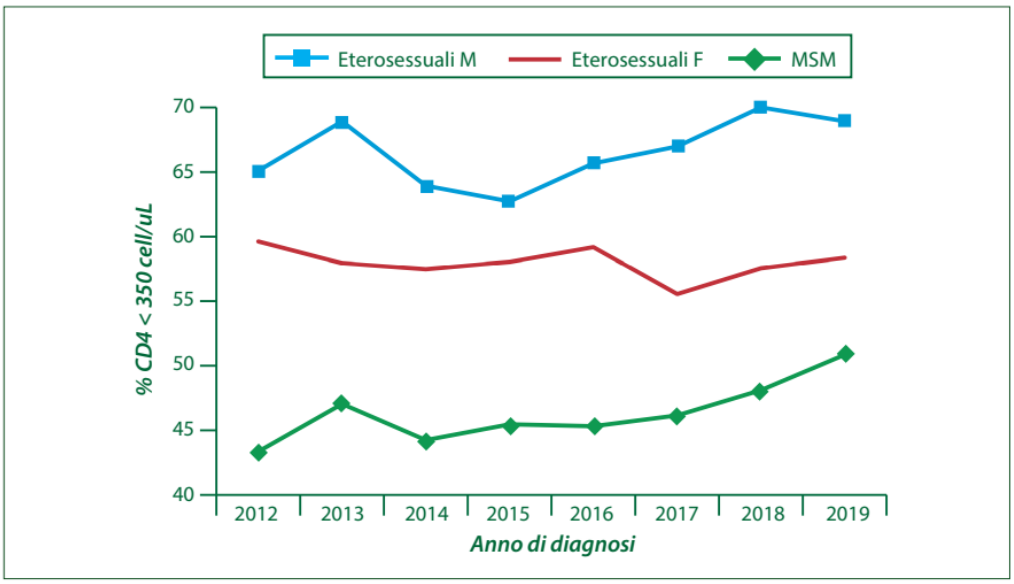
Diversamente dagli anni precedenti, in cui la modalità di trasmissione più frequente era attribuita a rapporti eterosessuali, nel 2019, per la prima volta, la quota di nuove diagnosi HIV riferibili a maschi che fanno sesso con maschi (MSM) è pari a quella attribuibile a rapporti eterosessuali. Tra i maschi, circa la metà delle nuove diagnosi HIV è in MSM. Dal 2016 si osserva una diminuzione del numero di nuove diagnosi HIV in stranieri. Dal 2017 aumenta la quota di persone a cui viene diagnosticata

tardivamente l'infezione da HIV (con bassi CD4 o presenza di sintomi): nel 2019 2/3 dei maschi eterosessuali e oltre la metà delle femmine con nuova diagnosi HIV sono stati diagnosticati tardivamente (CD4 < 350 cell/µL). Un terzo delle persone con nuova diagnosi HIV nel 2019 scopre di essere HIV positivo a causa della presenza di sintomi o patologie correlate con HIV.



Numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione e anno di diagnosi (2012-2019)

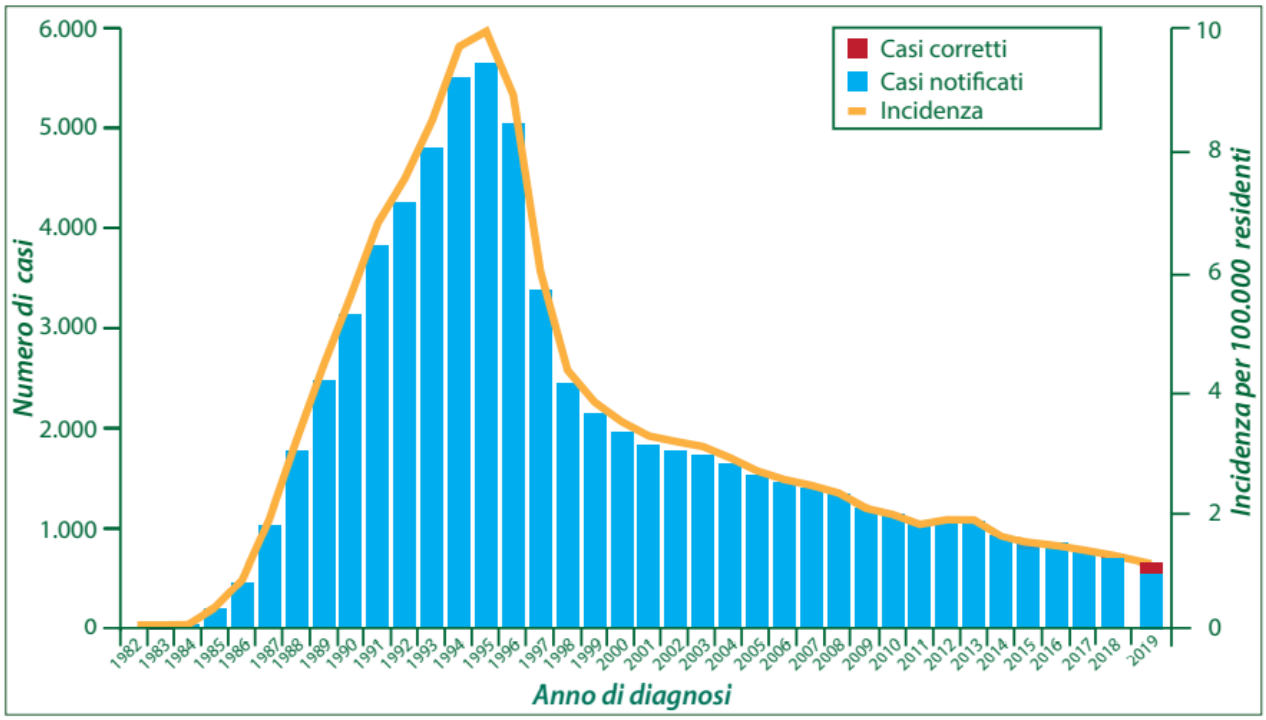
(Fonte COA ISS)



- Proporzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV con numero di linfociti CD4 < 350 cell/µL per le principali modalità di trasmissione e anno di diagnosi (2012-2019)

Nel 2019 sono 571 i nuovi casi di AIDS (0,9 nuovi casi per 100.000 residenti). Diminuisce la proporzione di persone con nuova diagnosi di AIDS che scopre di essere HIV positiva nei pochi mesi precedenti la diagnosi di AIDS.

Il numero di decessi in persone con AIDS negli ultimi anni è rimasto stabile ed è pari a poco più di 500 casi per anno.



Numero dei casi di AIDS e incidenza per anno di diagnosi, corretti per ritardo di notifica (1982-2019)

(Fonte COA ISS)

Politiche di prevenzione della trasmissione dell'infezione da HIV e AIDS

Sono passati 40 anni da quando i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta segnalarono i primi insoliti casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* e di sarcoma di Kaposi in uomini giovani e in precedenza sani.

Da questi primi casi segnalati nel giugno 1981 la malattia ha causato la morte di 33 milioni di persone e, alla fine del 2019, l'UNAIDS ha stimato che circa 38 milioni di persone convivevano con l'HIV.

La Strategia Globale contro l'AIDS 2021-2026 '*End Inequalities. End AIDS*' di UNAIDS rappresenta un nuovo coraggioso approccio di focalizzare l'attenzione sulle disuguaglianze per colmare le lacune che impediscono il progresso verso la fine dell'AIDS.

Attingendo alle lezioni chiave apprese dalle pandemie combinate HIV e COVID-19, la Strategia sfrutta gli strumenti e gli approcci comprovati della risposta all'HIV, identificando dove, perché e per chi la risposta all'HIV non funziona. La Strategia delinea le priorità strategiche e le azioni che devono essere attuate per porre fine all'AIDS. Sfrutta quattro decenni di esperienza nella risposta all'HIV,

aiutando i governi, i partner e le comunità a "ricostruire meglio", sostenendo i sistemi sanitari affinché siano più resilienti e mettano le persone al centro.

In Italia, la situazione emergenziale dovuta alla diffusione del SARS-CoV-2 ha comportato dei rallentamenti nel raggiungimento degli obiettivi posti dal Piano Nazionale di interventi contro HIV e AIDS (PNAIDS), aderenti a quelli indicati dalle principali agenzie internazionali. Nel contesto creatosi a seguito dell'emergenza da COVID-19, è necessario un impegno deciso affinché le popolazioni chiave non debbano sopportare il peso di un possibile aumento dello stigma e della discriminazione.

Per raggiungere gli obiettivi indicati, sarà necessario proseguire nel coinvolgimento di tutti i soggetti coinvolti, dalle istituzioni ai clinici, ai ricercatori, dal terzo settore alle società scientifiche.

Roberto Speranza

Attività del Ministero della salute

Introduzione

Nel 2020 il Ministero della salute ha svolto diverse attività, in tema di HIV e AIDS, riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, l'assistenza e la cura, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno dell'attività del volontariato.

Nell'ambito della promozione delle attività di prevenzione delle infezioni da HIV e delle attività di sostegno alle persone affette da tale patologia, nel 2020, il Ministero della salute ha gestito e coordinato la predisposizione di documenti per l'implementazione del Piano Nazionale di interventi contro HIV e AIDS (PNAIDS).

Tra le attività riconducibili al Ministero vi sono anche quelle realizzate in collaborazione con il Comitato tecnico sanitario (CTS): Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sez. L) e Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M) (ai sensi del DPR 28 marzo 2013, n. 44 - Regolamento recante il riordino degli organi collegiali ed altri organismi operanti presso il Ministero della salute, ai sensi dell'articolo 2, comma 4, della legge 4 novembre 2010, n. 183). Tali attività sono descritte in un apposito paragrafo, con l'indicazione dei lavori svolti e dei documenti predisposti come previsto dalla legge n. 135/1990.

La pandemia da COVID-19 ha inciso notevolmente sulle persone che vivono con HIV/AIDS ((PLWHIV).

Il *lockdown* che il nostro Paese ha sperimentato per contenere la diffusione della pandemia da nuovo Coronavirus ha determinato la sospensione dei servizi dedicati a queste persone.

È ormai noto che alcuni gruppi sono più vulnerabili al SARS-CoV-2:

1) gli anziani e le persone con patologie pregresse (ad esempio ipertensione, diabete, obesità ecc.);
2) persone emarginate sotto il profilo sociale, ad esempio coloro che risiedono o lavorano in determinati contesti soggetti a un'elevata densità di popolazione e in cui le possibilità di osservare il distanziamento fisico sono limitate, oppure che non dispongono di sufficienti risorse finanziarie da destinare all'acquisto di misure di protezione (ad esempio le persone in povertà);
3) persone che svolgono professioni che comportano una maggiore vicinanza a casi confermati o sospetti di COVID-19.

I pazienti immunodepressi sono soggetti particolarmente a rischio in caso d'infezione da virus respiratori.

Pertanto, questo Ministero il 27 marzo 2020 ha emanato la Circolare Prot. n. 7942 "*Raccomandazioni per la gestione dei pazienti immunodepressi residenti nel nostro Paese in corso di emergenza da COVID-19*". Nello specifico, viene raccomandato di posticipare, laddove possibile e in accordo con gli specialisti del settore che hanno in carico il paziente, i controlli di *follow-up* per i pazienti con HIV in trattamento e conta CD4+>500/mcl e, più in generale, per tutti i pazienti con stabilità del quadro clinico da >6 mesi, in modo da limitare al massimo la frequentazione delle strutture sanitarie (sia per limitare il rischio di esposizione a SARS-CoV-2, sia per ridurre la mole di lavoro di strutture già in parte sovraccariche).

La Circolare "*Linee di indirizzo per la progressiva riattivazione delle attività programmate considerate differibili in corso di emergenza da COVID-19"* del 1° giugno 2020 Prot. n. 11408 fornisce indicazioni finalizzate alla riattivazione in sicurezza dei servizi socio-sanitari ridotti o sospesi a causa dell'emergenza COVID-19 ed al progressivo ripristino della totalità dei livelli essenziali di assistenza. La riattivazione delle attività delle prestazioni specialistiche prevede un approccio progressivo, con riprogrammazione scaglionata delle prestazioni.

Il questionario Dublin Declaration sulla risposta all'HIV dei paesi UE/SEE nel 2020 è stato compilato *online* da rappresentanti del Ministero della salute, delle due Sezioni per la lotta all'AIDS del CTS, dell'Istituto Superiore di sanità, di organizzazioni della società civile. I rappresentanti delle istituzioni governative e della società civile si sono confrontati collaborando in maniera efficace e costruttiva su vari aspetti della situazione nazionale sulla risposta alla lotta all'HIV/AIDS.

Il Piano Nazionale AIDS, prima dell'emergenza COVID-19, stava procedendo nella sua attuazione anche grazie a quanto fatto dai Gruppi di Lavoro congiunti tra membri delle due Sezioni, MdS, ISS e rappresentanti delle Regioni.

In piena pandemia COVID-19, il 13 marzo 2020 è stato sottoscritto l'Accordo in CSR del documento "*La formazione degli Operatori coinvolti nella realizzazione delle attività del PNAIDS*";

Si è proceduto all'ipotesi di unificazione della sorveglianza HIV/AIDS, affrontata dallo "*Studio di fattibilità per la sorveglianza HIV/AIDS verso la costruzione di un'unica piattaforma nazionale*", affidata all'ISS e ormai giunto alla sua conclusione.

Il Gruppo di lavoro Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale ha avviato la predisposizione di documenti con l'obiettivo di realizzare un PDTA nazionale e fornire indicazioni generali con obiettivi specifici minimi, al fine di portare a un miglioramento della spesa e della qualità delle cure.

Altro obiettivo del gruppo è quello di realizzare una cartella clinica essenziale nazionale, che contenga informazioni generali, anonimizzate allo scopo di migliorare il percorso di cura delle persone con

infezione da HIV e accompagnarle nei possibili trasferimenti tra Centri clinici. Il documento sarà integrato dalle associazioni che contribuiscono all'ottimizzazione della *retention in care*.

Un GdL si confronta regolarmente con la DGCOREI per decidere i temi delle campagne di comunicazione HIV/AIDS, monitorando l'efficacia delle precedenti.

Iniziative informativo-educative per la prevenzione e la lotta contro HIV e AIDS

In linea con quanto disposto dalla Legge 5 giugno 1990 n. 135, recante *"Programma di interventi urgenti in materia di prevenzione e lotta all'AIDS"* - che promuove la realizzazione da parte del Ministero di iniziative di informazione allo scopo di contrastare la diffusione del virus HIV - il Ministero della salute pianifica ogni anno le campagne di comunicazione anche in base alle indicazioni generali formulate dalla "Sezione per la lotta contro l'AIDS" in collaborazione anche con "Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS" operanti in seno al Comitato Tecnico Sanitario (ai sensi del DPR 28 marzo 2013, n. 44 - Regolamento recante il riordino degli organi collegiali ed altri organismi operanti presso il Ministero della salute, ai sensi dell'articolo 2, comma 4, della legge 4 novembre 2010, n. 183).
In particolare, è stato costituito un gruppo di lavoro per la comunicazione composto da membri designati delle due diverse sezioni del CTS e da rappresentanti del Ministero della Salute.

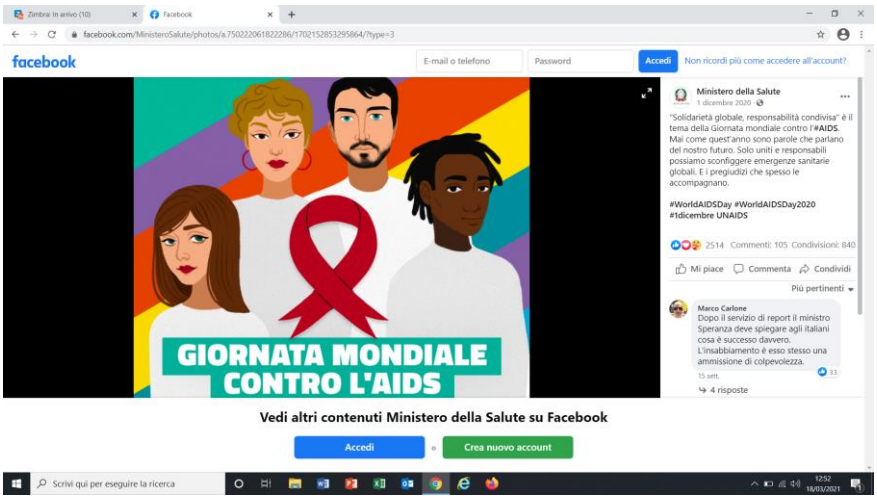
Il 2020 è stato caratterizzato dall'emergenza sanitaria da COVID-19. Nel corso dell'anno, durante il quale la sfida contro la COVID-19 ha dettato l'agenda mondiale, è emerso con forza quanto sia fondamentale la prevenzione per arrestare il contagio, quanto una diagnosi precoce possa fare la differenza e quanto l'accesso alle cure sia un diritto inalienabile. La pandemia ha evidenziato in modo forte e dirompente la pericolosità delle malattie infettive e l'importanza delle azioni del singolo per fermarne la trasmissione. Concetti quali la tutela della salute dell'individuo e della collettività sono divenuti ben presenti nella popolazione. È emerso chiaramente come la prevenzione costituisca l'arma più efficace per combattere le malattie trasmissibili attraverso semplici misure precauzionali ed azioni di responsabilità.

Lo ha evidenziato anche lo slogan scelto dall'UNAIDS per la Giornata mondiale della lotta all'AIDS del 2020 e lanciato a livello internazionale "*La solidarietà globale, la responsabilità condivisa*". Un messaggio chiaro, rivolto a tutti che richiama l'importanza di proteggere se stessi e gli altri e ricorda come uniti contro l'AIDS si possa vincere.

Il Ministero della salute ha voluto aderire al tema dell'anno con una iniziativa di sensibilizzazione, in occasione della **Giornata mondiale per la lotta contro l'AIDS,** promossa in collaborazione con la Lega Calcio Serie A. Nell'ambito della decima giornata di campionato di calcio della Serie A TIM (a ridosso del 1° dicembre) gli allenatori ed i giocatori appartenenti a diverse squadre, durante le interviste post partita, hanno indossato il fiocchetto rosso, simbolo universale della lotta contro l'AIDS, per ricordare che "**con l'HIV non si gioca**".

Inoltre, in considerazione della rilevanza internazionale della Giornata e della contestuale celebrazione nel 2020 del trentennale della legge 135/1990, il Ministero della salute ha voluto promuovere un contributo speciale alla diffusione dei messaggi di prevenzione sull'HIV.
Il Ministero dello Sviluppo Economico, su proposta del Ministero della Salute, ha emesso il giorno 1° dicembre un francobollo ordinario appartenente alla serie tematica "il Senso civico" per diffondere la conoscenza di HIV e AIDS, dimostrare solidarietà a coloro che vivono con l'HIV e richiamare tutti a comportamenti responsabili. Il francobollo è stato stampato dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. L'immagine o, come viene definita in ambito filatelico, la vignetta, è stata realizzata da Giustina Milite. Raffigura, sullo sfondo di una mappa geografica del globo terrestre, il Nastro Rosso - simbolo mondiale della solidarietà alle persone che vivono con l'HIV e l'AIDS - che idealmente si trasforma in due mani che si uniscono.

Per quanto riguarda la parte relativa alla comunicazione web, sono state aggiornate le sezioni del sito tematico HIV/AIDS, con particolare riguardo ai dati sulle nuove diagnosi di HIV/AIDS, elaborati dall'Istituto Superiore di Sanità. Sono state pubblicate varie news e aggiornate le FAQ (domande e risposte più frequenti), anche in relazione all'infezione da SARS-CoV-2.
Le pagine del sito tematico HIV/AIDS visualizzate nel 2020 sono state oltre 700mila con un incremento del 200 per cento rispetto al 2019.
Come ogni anno, in occasione del 1° dicembre, Giornata mondiale per la lotta contro l'AIDS, sono stati realizzati materiali informativi/infografiche da veicolare attraverso i canali social, in particolare Facebook, Instagram e Twitter.
I messaggi hanno riguardato la solidarietà e la lotta allo stigma, la promozione del Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (TV AIDS e IST) 800.861061 dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'emissione del francobollo dedicato, per un milione visualizzazioni complessive.



La **Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA)**, istituita nel 1987 per coordinare tutte le misure necessarie al controllo del diffondersi della malattia, è un organo consultivo del Ministero della Salute. Le funzioni della Commissione sono state trasferite, nell'ambito del **Comitato tecnico sanitario (CTS), alla Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sezione L)**.

Il Comitato Tecnico Sanitario, attraverso le due Sezioni per la lotta all'AIDS, svolge diverse attività di consulenza, quali iniziative programmate nell'ambito dell'attività informativa su HIV e AIDS, sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, utilizzo e accesso al test contro l'HIV, indirizzi della ricerca in materia di AIDS, utilizzo dei farmaci antiretrovirali per l'infezione da HIV.

Nello specifico, le attività della Sezione L del CTS sono le seguenti:

- coordinare tutte le misure necessarie al controllo del diffondersi dell'HIV.
- Fornire indicazioni sui messaggi prioritari oggetto delle campagne di informazione istituzionali sulla base della popolazione target, anche alla luce dei dati epidemiologici rilevati dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).
- Delineare progetti di formazione medica continua.
- Fornire indicazioni sui settori prioritari, sulle modalità di selezione dei progetti e gli approcci terapeutici innovativi.
- Garantire la sorveglianza sui livelli quanti-qualitativi dell'assistenza erogata dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) alle persone con HIV e monitorare l'accesso omogeneo alla diagnostica e alle terapie in tutte le regioni.
- Rappresentare un punto di riferimento, valutazione e sostegno delle istanze e dei bisogni delle persone sieropositive per HIV, singole o organizzate in Associazione, con particolare riguardo alla salvaguardia dei diritti civili, in specie nell'ambito dell'educazione, assistenza, lavoro e riservatezza.

Su tutte le materie di competenza, la Sezione lavora sinergicamente con la Sezione M del volontariato per la lotta contro l'AIDS, composta dai rappresentati di 33 associazioni no profit, e si avvale della collaborazione di Società scientifiche nazionali, di Istituzioni regionali (Assessorati) e nazionali (Ministeri, ISS, AIFA, INAIL, Agenas), di Istituzioni e Agenzie Internazionali (OMS, UNICEF, ECDC, UNAIDS, etc).

La Sezione M ha, inoltre, il compito di esprimere pareri e formulare proposte nelle materie concernenti la lotta contro l'AIDS con particolare riguardo alle questioni informativo-educative, psico-sociali, etiche, dell'assistenza, della prevenzione e della lotta allo stigma verso le persone che vivono con HIV.

Tali attività e il continuo confronto tra le diverse professionalità e competenze che compongono la Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sez. L), nonché l'operatività a diretto contatto con i soggetti positivi o malati e la conseguente ricca esperienza della Associazioni componenti la Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M), hanno portato a migliorare l'approccio alla malattia e ai soggetti da essa affetti, con il supporto di documenti, linee guida tese a garantire procedure avanzate, sotto il profilo tecnico-scientifico, e standardizzate nelle strutture sanitarie del SSN.

Nel 2020 a causa dell'evento pandemico da SARS-CoV-2 le attività del CTS si sono svolte in videoconferenza.

HIV e pandemia COVID-19

Nei primissimi mesi della pandemia COVID-19, le due sezioni del CTS insieme ai referenti del MdS hanno aggiornato le pagine dedicate a HIV e AIDS e hanno predisposto le "*FAQ: HIV al tempo del COVID-19*" pubblicate anche sul sito Nuovo Coronavirus del Portale Ministeriale. Le FAQ, dedicate alle persone con HIV/AIDS, affrontano temi relativi alle misure di prevenzione e ai comportamenti da adottare durante la pandemia, forniscono informazioni sulle procedure che i centri clinici, in prima linea nel fronteggiare la pandemia, hanno modificato per visite programmate, prelievi o per ritirare i farmaci.

Inoltre, sul portale ministeriale è stato riportato il link della pagina LILA con l'elenco sull'accessibilità ai servizi di alcuni grandi centri italiani[3].

Parallelamente un gruppo di lavoro ha redatto il documento "*Raccomandazioni per la gestione delle persone con infezione da HIV in corso di emergenza da COVID-19*". Il documento fornisce raccomandazioni per la gestione delle persone con infezione da HIV nell'ambito della situazione emergenziale dovuta alla diffusione del SARS-CoV-2.

"Le persone affette da infezione da HIV (PLWH), in particolare coloro che presentano quadri di immunodeficienza e disregolazione del sistema immunitario, possono essere a maggior rischio di morbilità e mortalità in corso di infezione da SARS-CoV-2. Anche se i dati di letteratura non appaiono totalmente concordi, diversi lavori hanno documentato un aumentato rischio di malattia severa e di morte associate al cofattore HIV in corso di COVID-19.

L'impatto della pandemia da COVID-19 sulle strutture del Servizio Sanitario Nazionale ha coinvolto in primo luogo le strutture di Malattie Infettive, con una riduzione del numero di test, di visite in presenza, di esami di monitoraggio, e con possibili conseguenze negative sui livelli di diagnosi, cura e prevenzione dell'HIV nel nostro paese. Il modello di gestione e controllo dell'infezione da HIV in

[3] https://www.lila.it/it/lila-dice/1306-cv19-ospedali

Italia si è basato, fin dalla riorganizzazione della Legge n. 135/90, sul ruolo centrale delle strutture di Malattie Infettive, attraverso un'articolazione dei servizi assistenziali in reparti di degenza per acuti, strutture di ricovero diurno, ambulatori dedicati per la presa in carico e cura, servizi di assistenza domiciliare integrata, strutture per l'accoglienza extraospedaliera dedicate alle persone più fragili.

I risultati ottenuti dall'intero sistema assistenziale dedicato alla cura delle PLWH in Italia, che già nel 2016 erano molto vicini agli obiettivi WHO 90-90-90, hanno rischiato di essere compromessi dall'impatto di COVID-19 sul SSN, e in particolare sulle strutture di Malattie Infettive, centrali nella strategia di intervento e controllo della nuova pandemia. Nei mesi di più grave emergenza, l'impatto negativo ha coinvolto sia l'offerta assistenziale nei reparti per acuti, in particolare per le persone con nuova diagnosi di HIV e presentazione tardiva (AIDS *presenters*), sia le strutture ambulatoriali per la presa in carico e gestione dei pazienti cronici con infezione da HIV stabile, con possibili perdite al follow-up e ridotto continuum of care. Un impatto negativo ha coinvolto anche le strutture di accesso al test HIV e di prevenzione, inclusi i centri di erogazione di profilassi pre-esposizione (PrEP) e post-esposizione.

A livello globale nell'evenienza di una persistenza della pandemia da COVID-19, in assenza di misure di contrasto efficaci, il rischio è quello del fallimento degli obiettivi prefissati con conseguenti danni alle persone con HIV, come segnalato dalle Agenzie di salute globali (WHO, UNAIDS), dal Parlamento Europeo e dalla Commissione Europea, che già evidenziano un passo indietro rispetto al target WHO 90-90-90 e paventano il forte rischio di un fallimento degli obiettivi SDG del 2030, richiamando i Governi sull'importanza di garantire i servizi HIV di cura e prevenzione anche in questi momenti di emergenza da COVID-19.

Da tali informazioni, sulla base di quanto definito anche da documenti di linee-guida internazionali, derivano le seguenti raccomandazioni per la gestione delle PLWH in corso di pandemia da COVID-19.

1. In questa fase particolare caratterizzata dalla pandemia da COVID-19, vanno garantiti standard di cura essenziali per le PLWH su tutto il territorio nazionale, in base all'articolazione dei servizi assistenziali assicurando l'attuazione del Piano Nazionale di interventi contro HIV e AIDS (PNAIDS).
2. I ricoveri in degenza ordinaria per patologie HIV-relate, in particolare quelli per PLWH con nuova diagnosi in fase avanzata (AIDS *presenters*), devono essere garantiti prioritariamente presso i reparti di Malattie Infettive, o, in caso di posto letto non disponibile in Malattie Infettive, presso reparti di degenza di area medica, garantendo una stretta attività consulenziale infettivologica.

3. Per le PLWH che necessitino di ricovero in area critica per patologia HIV correlata, devono essere garantiti posti letto di rianimazione in ospedali in cui vi siano reparti di Malattie Infettive, in modo da garantire una stretta attività consulenziale infettivologica.
4. Per le PLWH che risultino affette da COVID-19 deve essere garantito il ricovero presso strutture ospedaliere che dispongano di unità di degenza di malattie infettive, vista la peculiarità e le specificità cliniche di tali casi, per valutare sia il ruolo della eventuale immunodeficienza da HIV sia la necessità di proseguire la terapia ARV.
5. Va assicurata un'offerta attiva del test HIV a tutte le persone con COVID-19 ospedalizzate, al fine di individuare tempestivamente le persone portatrici della doppia infezione e ottimizzare la diagnostica differenziale.
6. Va garantita, all'interno dei centri di Malattie Infettive, la continuità assistenziale degli Ambulatori di presa in carico e cura per le PLWH con infezione cronica, attraverso la definizione di precisi standard assistenziali che tengano conto sia delle peculiari esigenze di gestione dell'infezione da HIV, che delle necessità di adottare le norme igieniche e di contenimento del COVID-19, a fini di protezione dei PLWH, in particolare di coloro con maggiori fragilità. In particolare, si raccomanda:
    - Creazione di percorsi di accesso agli Ambulatori sicuri e dedicati, evitando il sovraffollamento degli spazi di attesa, applicando criteri di distanziamento temporale degli appuntamenti di visite e prelievi, utilizzando i DPI e l'igiene delle mani secondo le indicazioni standard.
    - Avvio immediato alla cura per le PLWH con nuova diagnosi.
    - Ridefinizione di protocolli standard di periodicità delle visite cliniche e degli esami di monitoraggio, in una logica di ottimizzazione, non al fine di riduzione della spesa ma di adattamento alle esigenze individuali e di risposta del sistema sanitario alla pandemia.
    - Creazione di percorsi di mantenimento in cura per le PLWH con fragilità cliniche e sociali.
    - Integrazione dell'assistenza "in presenza" con sistemi di monitoraggio standardizzati in remoto in video (telemedicina), di cui vanno definiti criteri e strumenti, al fine, laddove possibile per i mezzi a disposizione ed escludendo i casi inopportuni per scarsa familiarità con i mezzi telematici o per altre condizioni personali, di ridurre gli accessi alle strutture ospedaliere e aumentare gli intervalli di follow-up. Questo non in un'ottica di contenimento dei costi, quanto piuttosto per aumentare l'efficienza delle prestazioni migliorando la resilienza del sistema sanitario in era di pandemia, e garantendo la qualità dell'assistenza e il rispetto della privacy, in conformità con le linee-guida in materia.
    - Mantenimento e garanzia di funzionamento di percorsi di diagnosi e monitoraggio delle comorbosità non-infettive nelle PLWH.

- Redazione di raccomandazioni a livello nazionale e regionale, con il diretto coinvolgimento delle Commissioni Regionali AIDS, per la definizione di protocolli di terapia e di monitoraggio diagnostico, improntati alla ottimizzazione dei criteri di gestione che garantiscano adeguati standard di qualità assistenziale.

7. Va garantito l'accesso e la continuità di erogazione delle terapie antiretrovirali presso le strutture cliniche e i servizi di Farmacia ospedalieri, applicando misure di facilitazione e di semplificazione nell'approvvigionamento dei farmaci. Al fine di ridurre gli accessi in ospedale, vanno allungati gli intervalli di erogazione della terapia fino a 4-6 mesi. Devono essere inoltre garantite le consegne di terapia antiretrovirale per le PLWH al di fuori della Regione di residenza, in rapporto alle restrizioni legate alle differenti aree di rischio (gialla, arancione, rossa).
8. Va garantita la continuità dell'assistenza domiciliare integrata con l'assistenza territoriale e l'accoglienza nelle case alloggio per pazienti che necessitano di supporto sia per motivi clinici che sociali.
9. Va garantito il funzionamento e l'offerta di servizi integrati di prevenzione in popolazioni a rischio di infezione da HIV, in particolare accesso al test HIV, profilassi pre-esposizione (PrEP), profilassi post-esposizione (PEP), screening malattie sessualmente trasmissibili (MST), anche sviluppando i servizi già offerti da associazioni e checkpoint.
10. Per attuare le indicazioni precedenti va garantita l'integrazione tra i servizi ospedalieri e quelli offerti sul territorio inclusi quelli delle associazioni di lotta all'AIDS.

Implementazione del Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)

Il Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS), sancito con Intesa Stato/Regioni il 26 ottobre 2017, rappresenta il documento programmatico finalizzato a contrastare la diffusione dell'infezione da HIV. Il Piano, previsto dalla Legge 135/90, contempla l'attuazione di interventi di carattere pluriennale riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, l'assistenza e la cura, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno dell'attività del volontariato.

Come stabilito dall'Intesa, Il Ministero, in collaborazione con le Regioni, dovrà promuovere iniziative di formazione e di aggiornamento degli operatori coinvolti nella cura e nell'assistenza nei luoghi di cura e nella assistenza sul territorio delle persone con infezione da virus HIV e con sindrome da AIDS. A tal fine, un gruppo di lavoro *ad hoc*, ha redatto il Documento '*La formazione degli Operatori coinvolti nella realizzazione delle attività del PNAIDS*', sancito come Accordo Stato/Regioni[4] il 12 marzo 2020.

[4] https://www.statoregioni.it/media/2498/p-2-csr-atto-rep-n-31-12mar2020.pdf

Il documento rileva che l'attuale situazione epidemiologica della infezione da HIV nel nostro Paese evidenzia che le tematiche prioritarie, verso le quali indirizzare interventi formativi mirati, sono l'applicazione delle misure di prevenzione disponibili anche di natura farmacologica, il favorire l'accesso al test e la diagnosi precoce, il legame al percorso di cura ed in particolare al trattamento, il miglioramento continuo della qualità e sicurezza delle cure, il contrasto allo stigma ed alla discriminazione nelle cure anche attraverso la conoscenza e la corretta valutazione dei rischi inerenti la sicurezza degli operatori.

La formazione permanente delle figure deputate a gestire gli interventi di prevenzione, di offerta del test ed accesso precoce alla diagnosi di infezione da HIV, del contatto con e del mantenimento nel percorso di cura (*linkage to care* e *retention in care*) rappresenta un punto centrale a garanzia dell'efficacia e praticabilità degli interventi del Piano Nazionale AIDS per quanto riguarda sia gli aspetti clinici, compresa la gestione delle comorbosità in particolare delle infezioni sessualmente trasmesse (IST), sia gli aspetti psicosociali. La formazione continua degli operatori socio-sanitari impegnati nella prevenzione, diagnosi, cura e assistenza della persona coinvolta nelle problematiche legate all'infezione da HIV, all'AIDS e, più in generale, alle IST è prevista dalle linee guida e dai piani di intervento delle agenzie internazionali a cui il Piano si allinea.

Negli anni più recenti l'ECDC ha raccomandato a tutti i paesi europei l'utilizzo di un unico sistema di rilevazione per le infezioni di HIV e i casi di AIDS. Diversi paesi europei hanno già aderito a tale raccomandazione. In Italia nella stessa direzione si collocano gli interventi proposti nel PNAIDS per la sorveglianza HIV/AIDS. Infatti, tra gli obiettivi prioritari del Piano vi è la necessità di predisporre un'unica scheda di segnalazione uniforme per tutte le Regioni, da utilizzare sia per la prima diagnosi di HIV che per la prima diagnosi di AIDS. Un gruppo di lavoro composto da rappresentanti del Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), del Ministero della salute e delle due Sezioni del CTS, ha il compito di unificare le schede di sorveglianza, di implementare e migliorare il flusso di sorveglianza delle infezioni da HIV/casi di AIDS individuando le criticità ancora sussistenti. Il gruppo si riunisce regolarmente e, ad almeno una riunione all'anno, partecipano i referenti regionali della sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, al fine di monitorare lo stato dell'arte dei sistemi di sorveglianza HIV attivi nelle 21 regioni e province autonome e, in particolare, per evidenziare i metodi di raccolta utilizzati e le differenze operative. Tutto questo per migliorare la conoscenza dell'epidemiologia dell'infezione da HIV e impostare piani di diagnosi, assistenza, cura e prevenzione più adeguati. Altro obiettivo è quello di condividere, appena disponibili, i dati epidemiologici e la loro interpretazione a fini divulgativi, in particolare in prossimità della Giornata Mondiale AIDS, che si celebra annualmente il 1° dicembre. Pertanto, un sottogruppo di lavoro, contribuisce alla stesura del fascicolo del Notiziario annuale del COA dell'Istituto Superiore di Sanità

dedicato all'aggiornamento dei flussi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS. Il Notiziario del 2020 ha presentato i dati nazionali delle nuove diagnosi di infezione da HIV aggiornati al 31 dicembre 2019 e pervenuti al COA in via del tutto eccezionale per l'emergenza SARS-CoV-2, fino al 30 settembre 2020, anziché come previsto fino al 31 maggio.[5]

Il PNAIDS prevede di definire strategie di informazione in favore della popolazione generale e delle persone con comportamenti a rischio (popolazioni chiave), pertanto, un gruppo di lavoro si confronta regolarmente con la Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei ed internazionali (DGCOREI) per decidere i temi delle campagne di comunicazione HIV/AIDS, monitorando l'efficacia delle precedenti.

Non da ultimo, l'Intesa ha sancito la necessità di procedere a una revisione della legge n. 135/1990 e dei relativi decreti attuativi.

Il 5 giugno 2020 si è celebrato il trentennale dall'emanazione della Legge n.135/90 recante '*Piano degli interventi urgenti in materia di prevenzione e lotta all'AIDS*'. Gli obiettivi previsti dalla Legge sono stati, nella maggior parte, raggiunti, quali quelli riferiti all'assistenza e alla formazione del personale sanitario, ma diversi aspetti non sono stati ancora risolti, primo fra tutti il persistere della diffusione dell'infezione e allo stesso tempo sono emerse nuove problematiche.

Dopo trenta anni si rende necessaria una revisione della L.135/90, già prevista nell'Intesa Stato-Regioni del 2017 sul Piano Nazionale AIDS, adeguandola ai cambiamenti, epidemiologici e socio-assistenziali, che si sono verificati nell'evoluzione dell'infezione da HIV.

Nella fase di stesura del PNAIDS un gruppo di lavoro misto delle Sezioni M e L supportato dall'Ufficio legale del Ministero della salute aveva avanzato qualche proposta.

Successivamente, sono state depositate alla Camera due PDL di modifica della L. 135/90: la numero 1972 e la 1788. Secondo la larga maggioranza dei membri delle due Sezioni del CTS, la PDL 1972 presenta diverse criticità in quanto non è adeguatamente rispondente alle necessità attuali del Paese in materia di HIV e AIDS così come riportate nel PNAIDS. La PDL è stata presentata presso il Ministero della salute in una occasione pubblica il 30 novembre 2019. L'intergruppo parlamentare promotore dalla PDL ha organizzato una audizione alla Camera il 18 febbraio 2020 alla quale, tra gli altri, sono stati anche singolarmente invitati i membri delle due Sezioni del CTS. In previsione dell'audizione sia i membri della Sezione M che i membri della Sezione L hanno condiviso tra di loro delle osservazioni che sono state esposte in quella sede in forma orale quelle del gruppo dei membri della Sezione L, consegnate anche in forma di memoria scritta quelle dei membri della Sezione M.

[5] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2979_allegato.pdf

La PDL 1788 concerne l'accesso al test HIV ai minori. Questo argomento è stato affrontato più volte dalle Sezioni L e M, anche nel PNAIDS, come questione su cui operare interventi legislativi ed è affrontato in modo diverso nelle due PDL.

Dublin Declaration reporting 2020

La Dichiarazione di Dublino sul partenariato per la lotta contro l'HIV e AIDS in Europa e nell'Asia centrale, adottata nel 2004, è stata la prima di una serie di dichiarazioni regionali che hanno sottolineato che l'HIV è un'importante priorità politica per i paesi dell'Europa e dell'Asia centrale.

La dichiarazione afferma l'impegno di tutti i firmatari ad agire collettivamente per affrontare l'epidemia di HIV e AIDS e definisce una serie di azioni per accelerare il conseguimento di questo impegno. I paesi si sono anche impegnati a monitorare e valutare attentamente l'attuazione delle azioni descritte nella Dichiarazione, insieme a quelle della Dichiarazione di impegno della Sessione sull'HIV e AIDS dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite e a invitare l'Unione Europea e le altre istituzioni e organizzazioni regionali competenti, partner del Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, a istituire forum e meccanismi adeguati, coinvolgendo la società civile e le persone che vivono con l'HIV/AIDS, per valutare, ogni due anni, i progressi a livello della regione europea.

A partire dal 2012, UNAIDS, OMS ed ECDC hanno avviato un processo di armonizzazione del sistema di raccolta dati, per cui i Paesi, per rispondere hanno utilizzato un meccanismo di notifica unificato. Il nostro Paese risponde direttamente all'ECDC che provvede a raccogliere, a elaborare i dati, e a presentare una serie di relazioni sui progressi compiuti dal 2010, 2012, 2014 e 2016, con i principali risultati del processo di monitoraggio della dichiarazione di Dublino del 2018, discutendo questioni chiave e valutando i progressi compiuti dal 2016 nella risposta all'HIV in Europa e in Asia centrale.

ECDC ha adottato l'approccio di monitorare la risposta all'HIV ogni due anni. Nel 2018, i paesi dell'UE/EEA, tra cui l'Italia, non sono stati tenuti a segnalare i dati all'UNAIDS GAM online, ma per conto di UNAIDS e OMS, ECDC ha raccolto e condiviso tutti i dati ritenuti rilevanti da UNAIDS e OMS per inserirli nelle relazioni globali GAM, AIDSinfo e UNAIDS. A seguito del mandato dell'UNAIDS di riferire annualmente sui progressi, è stato concordato che l'ECDC dal 2019 in poi monitora annualmente la risposta all'HIV dei paesi UE/SEE, ma con un questionario significativamente ridotto ad anni alterni[6].

Il questionario 2020 è stato compilato *online* da rappresentanti del Ministero della salute, delle due Sezioni per la lotta all'AIDS del CTS, dell'Istituto Superiore di sanità, di organizzazioni della società

[6] https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-zhiv-infection-and-aidsprevention-and-control/monitoring-implementation-dublin; https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report

civile. I rappresentanti delle istituzioni governative e della società civile si sono confrontati collaborando in maniera efficace e costruttiva su vari aspetti della situazione nazionale sulla risposta alla lotta all'HIV/AIDS.

Nel corso degli anni si è osservato che le richieste di dati e informazioni che pervengono dagli organismi internazionali sono molto difficili da soddisfare. Per colmare il debito informativo verso gli organismi internazionali, sono stati previsti dei progetti e un gruppo di lavoro, costituito da rappresentanti del Ministero, dell'ISS, del CTS, delle regioni, di società scientifiche e della società civile, lavorerà in modo continuativo allo scopo.

Progetti di ricerca, finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296

La Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M) del Comitato Tecnico Sanitario, ha proposto la realizzazione di diversi progetti di ricerca, finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296, nell'ambito dei quali sono stati realizzati interventi in tema di lotta contro la diffusione dell'epidemia da HIV.

I progetti sono stati stipulati dal Ministero della salute con enti pubblici, operanti nel settore sanitario, sul tema delle materie proposte dalla Sezione.

I risultati finali dei progetti, presentati alle sezioni del CTS, costituiscono un utile riferimento per le associazioni che operano nel settore e un aggiornamento per la popolazione interessata alle strategie di prevenzione innovative e mirate.

Inoltre, tali risultati possono supportare gli operatori sanitari ad individuare i bisogni di salute e i problemi di carattere sociale delle persone ammalate.

È possibile consultare l'elenco dei progetti e degli enti pubblici che li hanno realizzati alla pagina:
http://www.salute.gov.it/portale/HIV/dettaglioContenutiHIV.jsp?lingua=italiano&id=200&area=AIDS&menu=vuoto

La Sezione M ha scelto, nel 2020, la linea di intervento e la tematica per il progetto, finanziabile coi fondi disponibili per l'esercizio finanziario 2020, pari a € 115.911,00.

È stato, pertanto, predisposto un Avviso Pubblico, pubblicato sul Portale ministeriale (https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=223), per una manifestazione di interesse per la realizzazione di un progetto di intervento nel seguente ambito: *"Analisi dell'impatto dell'emergenza COVID-19 sui servizi per le persone con HIV, ospedalieri ed extra-ospedalieri, anche gestiti dalle associazioni. Studio per l'individuazione, nello scenario attuale e futuro, di modelli e strumenti per una nuova presa in carico congiunta della persona con HIV"*.

Il Comitato di valutazione (composto da rappresentanti del Ministero della Salute e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario), previsto nell'avviso pubblico del 4 agosto 2020 e istituito con decreto dirigenziale del 9 ottobre 20120, ha valutato l'unica proposta

progettuale pervenuta "*L'impatto di COVID-19 sui processi e gli esiti della cura delle persone con HIV*." presentata dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS.

Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2020

Implementazione del Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)

Il '**Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)**' (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf) disposto dalla Legge 135/90, prevede l'attuazione di interventi di carattere pluriennale riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno all'attività del volontariato.
Il 26 ottobre 2017 è stata sancita l'Intesa tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "*Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)*".

Nel 2020, al fine dell'implementazione del PNAIDS, si è provveduto a:

- predisporre il Documento '*La formazione degli Operatori coinvolti nella realizzazione delle attività del PNAIDS*', sancito come Accordo Stato/Regioni[7] il 12 marzo 2020;
- unificare le schede di sorveglianza delle infezioni da HIV/casi di AIDS;
- condividere, appena disponibili, i dati epidemiologici e la loro interpretazione a fini divulgativi, in particolare in prossimità della Giornata Mondiale AIDS, che si celebra annualmente il 1° dicembre;
- definire strategie di informazione in favore della popolazione generale e delle persone con comportamenti a rischio (popolazioni chiave) e decidere i temi delle campagne di comunicazione HIV/AIDS, monitorando l'efficacia delle precedenti;
- procedere nel lavoro per la revisione della legge n. 135/1990 e dei relativi decreti attuativi.

Per approfondimenti consultare le pagine relative alle attività del CTS.

Dublin Declaration reporting 2020

Come sopra riferito, nel 2020[8] il questionario è stato compilato *online* da rappresentanti del Ministero della salute, delle due Sezioni per la lotta all'AIDS del CTS, dell'Istituto Superiore di sanità, di organizzazioni della società civile. I rappresentanti delle istituzioni governative e della società civile si sono confrontati collaborando in maniera efficace e costruttiva su vari aspetti della situazione nazionale sulla risposta alla lotta all'HIV/AIDS.
La compilazione del *Dublin Declaration reporting 2020* ha impegnato i componenti del gruppo di lavoro per raccogliere i dati disponibili su una serie limitata di indicatori.
Nel corso degli anni si è osservato che le richieste di dati e informazioni che pervengono dagli organismi internazionali sono molto difficili da soddisfare. Per colmare il debito informativo verso gli

[7] https://www.statoregioni.it/media/2498/p-2-csr-atto-rep-n-31-12mar2020.pdf
[8] https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-zhiv-infection-and-aidsprevention-and-control/monitoring-implementation-dublin; https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report

organismi internazionali, sono stati previsti dei progetti e un gruppo di lavoro, costituito da rappresentanti del Ministero, dell'ISS, del CTS, delle regioni, di società scientifiche e della società civile, lavorerà in modo continuativo allo scopo.

Area Progettuale

Prevenzione AIDS

Presso il Ministero della salute è istituito un capitolo di bilancio finalizzato a "*Spese per l'attuazione dei programmi ed interventi mirati per la lotta e la prevenzione delle infezioni da HIV e delle sindromi relative, ivi comprese le spese per rilevamenti e ricerche, per il funzionamento dei comitati, commissioni nonché l'organizzazione di seminari e convegni sulla materia*". Nell'ambito di tale finanziamento, il Ministero ha, nel corso degli anni, realizzato, in collaborazione con diversi Enti di ricerca competenti nell'ambito delle malattie infettive, diversi interventi finalizzati ad individuare le migliori metodiche per il potenziamento delle attività di prevenzione, diagnosi e cura delle patologie correlate alla infezione da HIV.

Nel 2020 è stato finanziato il progetto: "***Sperimentazione servizi di testing e counselling community based per HIV e altre IST durante la pandemia***", assegnato all'Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS – UOC Epidemiologia clinica –Roma. La durata del progetto è di 18 mesi, il costo dell'iniziativa è di **Euro 70.905,00**.

In risposta alla diffusione di COVID-19, sono state adottate anche nel nostro Paese misure straordinarie per contenere la pandemia. La riorganizzazione dei servizi sanitari, resasi necessaria nei primi mesi della pandemia, ha comportato riduzioni delle attività non urgenti compresa l'attività ordinaria delle unità di malattie infettive nonché dei servizi territoriali e community based di offerta del test. La paura di contrarre il COVID-19 in strutture sanitarie e le limitazioni di movimento, inoltre, hanno indotto molte persone a procrastinare l'accesso ai servizi di diagnosi per HIV e altre IST.

Durante i mesi del *lockdown* anche i servizi CBVCT hanno subito chiusure e restrizioni.

Il DCPM dell'8 marzo 2020 e successive integrazioni hanno di fatto comportato la totale sospensione dell'offerta di test per HIV, HCV e altre IST da parte delle sedi di tutte le organizzazioni della community impegnate in questi servizi.

Le agenzie internazionali, a partire da OMS e UNAIDS, e i principali network mondiali ed europei di contrasto all'HIV hanno segnalato come sia necessario garantire, anche in situazioni di pandemia da SARS-CoV-2, l'accesso ai servizi per la prevenzione, il trattamento e la cura dell'HIV, incluso l'accesso ai test.

Le prime esperienze di offerta di test HIV in ottica CBVCT nel nostro paese sono iniziate nel 2010 e successivamente, anche grazie a due sperimentazioni sostenute dal Ministero della Salute, questi servizi si sono maggiormente diffusi. Nel 2019 una survey nazionale, promossa dal progetto "*Linkage to care in HIV. Un ulteriore tassello all'analisi del continuum of care in HIV in Italia*" coordinato da INMI Spallanzani, ha evidenziato che complessivamente nel 2018, 32 associazioni territoriali hanno svolto attività CBVCT, offrendo nel corso dell'anno 16.694 test HIV.

Il Piano Nazionale AIDS 2017 (PNAIDS) al punto *Aumentare e diversificare le occasioni/modalità di accesso al test* tra le diverse possibilità prevede di **Incrementare e favorire strategie parallele, secondo il modello fondato sui CBVCT**, che promuovano l'esecuzione del Test e del counselling in contesti non sanitari. A tal proposito, raccomanda tra l'altro di favorire il coinvolgimento diretto nell'esecuzione del test e nella comunicazione del risultato di operatori di associazioni anche non appartenenti alle professioni sanitarie, se debitamente formati.

Nel 2015 le linee guida di UNAIDS ("*HIV Testing. WHO recommends HIV testing by lay providers*", WHO Policy Brief, July 2015) hanno fortemente raccomandano l'utilizzo di operatori non sanitari ("profani"), opportunamente formati, per svolgere anche l'esecuzione pratica del Test rapido nelle sedi CBVCT.

Negli scorsi mesi LILA ed altre associazioni hanno messo a punto, sotto la supervisione scientifica di INMI Spallanzani, un processo di definizione di standard e protocolli operativi per la ripresa dei servizi di testing e counselling community based con cui garantire l'adozione di misure adeguate a protezione delle e dei Community Health Worker (CHW), così come delle persone che afferiranno ai servizi CB.

Il protocollo definisce la regolamentazione della modalità di accesso ai punti di offerta fissi (checkpoint e sedi associative) e in outreach; le modalità di attesa dei/lle clienti negli spazi e luoghi dove si realizzano le attività di testing e counselling; l'uso di DPI da parte dei CHW; le modalità di misurazione della temperatura corporea di CHW e clienti; la disponibilità di DPI da consegnare ai/lle clienti; la disponibilità di soluzioni alcoliche per la disinfezione delle mani dei clienti; la sanificazione degli spazi delle sedi (pre-riapertura, periodica e giornaliera).

Nello scenario attuale favorire l'accesso al test per HIV e altre IST al di fuori delle strutture sanitarie in uno spazio idoneo e con protocolli acclarati può contribuire a mitigare l'impatto negativo della pandemia COVID-19 sulla diagnosi tempestiva di queste infezioni.

Il progetto si propone di sostenere le attività di CBVCT da parte delle Associazioni da svolgere in massima sicurezza, attraverso la formazione di operatori delle associazioni per il mantenimento dell'offerta CBVCT in attuazione del protocollo di prevenzione del SARS-CoV-2 durante i servizi di offerta TEST.

La situazione pandemica e l'impegno chiesto in questo periodo al personale sanitario in ambito ospedaliero rischiano di ridurre drasticamente la disponibilità di accesso al test anche presso le sedi non sanitarie. Spesso le figure sanitarie che lavorano nelle associazioni sono medici infettivologi e infermieri volontari che normalmente svolgono altrove la propria attività. In questi anni nelle occasioni di CBVCT molti operatori non appartenenti alle professioni sanitarie hanno partecipato alle attività di testing affiancando gli operatori sanitari.

Il progetto si propone di svolgere attività di formazione e supporto per l'effettuazione di test per HIV e IST da parte di operatori non appartenenti alle professioni sanitarie, che in questa situazione possa rendere operatori e operatrici non sanitari già esperti in grado di effettuare i test e restituirne il risultato preliminare. Durante le sedute in cui non saranno fisicamente presenti gli operatori sanitari, gli operatori non sanitari debitamente formati dovranno poter contare in caso di dubbi o difficoltà sulla disponibilità telefonica/da remoto delle figure sanitarie di riferimento, nonché della supervisione mensile/bimestrale di INMI sul proprio operato.

I centri delle associazioni che operano nelle città di Bergamo, Milano, Torino, Roma, Firenze, Bologna, Cagliari, Napoli, Bari possono garantire lo svolgimento delle attività CBVCT e l'applicazione del Protocollo di prevenzione condiviso.

Le associazioni svolgono offerta di Test Rapidi per HIV e in molti casi per altre IST (in particolare HCV e Sifilide) presso le proprie sedi. Durante le sessioni di offerta Test sono attualmente presenti operatori pari opportunamente formati e un operatore sanitario e vengono svolti counselling pre- e post-Test. I target di riferimento sono la popolazione generale e prevalentemente persone con comportamenti a rischio o alto rischio e/o con difficoltà di accesso ai TEST per HIV e altre IST.

Tutte le associazioni hanno raccordi con i Centri Clinici per i Test di conferma di tutte le persone risultate reattive (preliminarmente positive) e per la successiva presa in carico (Linkage To Care).

INMI Spallanzani garantirà la formazione tecnica inziale, l'accompagnamento all'applicazione del protocollo, una supervisione bimestrale, la raccolta e l'elaborazione dei dati, la verifica fattibilità/criticità, rimodulazione protocollo in base alle evidenze che si renderanno disponibili.

Il punto di forza del progetto è che le attività previste si basano su di una rete di associazioni radicata a livello nazionale, che hanno già collaborato tra loro in diversi progetti. Inoltre, le associazioni coinvolte nel progetto svolgono già da anni attività di CBVCT, offrendo test rapidi per HIV e altre IST.

Hanno partecipato al progetto: ANLAIDS onlus (www.anlAIDSonlus.it), ARCIGAY–Associazione LGBTI+ Italiana (www.arcigay.it), Circolo di cultura omosessuale "Mario Mieli" - APS (www.mariomieli.net), CNCA (www.cnca.it), Fondazione Villa Maraini (www.villamaraini.it), LILA (attraverso LILA Milano incaricata a questo scopo) (www.lila.it), PLUS aps (www.plus-aps.it), NPS Italia onlus-Network Persone Sieropositive- (www.npsitalia.net), Associazione Solidarietà AIDS A.S.A. (www.asamilano30.org), Associazione Comunità Emmaus, ARCOBALENO AIDS ODV.

Sono state interessate almeno 8 regioni del Nord (Emilia-Romagna, Lombardia, Piemonte), del Centro (Lazio e Toscana), del Sud Italia e isole (Campania, Puglia, Sardegna). Sono state già coinvolte 11 Associazioni con specifica competenza nel campo della lotta all'AIDS, radicate nel territorio, di cui 5 (AnlAIDS, LILA, NPS, Arcigay, CNCA) con presenza nazionale nelle 3 aree geografiche citate ed

in più di 5 regioni. La trasferibilità degli interventi valutati in questo progetto appare elevata in quanto si prevede di implementare i servizi Testing gestiti da organizzazioni di volontariato e del Terzo Settore già attivi da tempo.

OBIETTIVO GENERALE: Implementazione dei servizi CBVCT per HIV e altre IST delle associazioni durante la pandemia da SARS-CoV-2.

Obiettivo specifico 1: Formazione operatori delle associazioni in relazione all'applicazione protocollo di prevenzione del SARS-CoV-2 durante i servizi di offerta TEST.

Obiettivo specifico 2: Mantenere la possibilità di accesso a servizi di testing e counselling in contesti non sanitari durante la pandemia attraverso l'applicazione del protocollo di prevenzione del SARS-CoV-2 durante i servizi di offerta TEST.

Obiettivo specifico 3: Ridefinire e mantenere percorsi rapidi di accesso al test di conferma per persone risultate preliminarmente positive. Ridefinire i percorsi con i Centri clinici di riferimento per il linkage to care in tempi brevi e certi.

Obiettivo specifico 4: Formazione operatori delle associazioni non sanitari nella esecuzione di test preliminari per HIV e altre IST.

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale*	14.000,00 €
Beni e servizi	54.000,00 €
Missioni	0,00 €
Spese generali**	2.905,00 €
TOTALE	**70.905,00 €**

* *Le spese complessive della voce di personale non potranno essere superiori al 40% del costo totale del progetto (<28,362,00€)*

** *Le spese complessive della voce spese generali non potranno essere superiori al 7% del costo totale del progetto (<4,963,35€)*

A causa dell'emergenza COVID-19, il progetto finanziato nel 2017: *"**Studio di fattibilità per la sorveglianza HIV/AIDS verso la costruzione di un'unica piattaforma nazionale"***, assegnato all'Istituto Superiore di Sanità – Centro Operativo AIDS (COA), della durata di 24 mesi, è stato prorogato di ulteriori 6mesi; il costo dell'iniziativa è di **Euro 67.987,00.**

La costruzione di un'unica scheda di rilevazione e la realizzazione della piattaforma unica di rilevazione costituiscono, per il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità, un obiettivo di

sanità pubblica in quanto ottimizza le fasi di rilevazione delle infezioni e, conseguentemente, le necessarie azioni di intervento nonché il necessario adempimento per la piena attuazione del Sistema di sorveglianza HIV/AIDS di cui al DPCM 3 marzo 2017.

L'obiettivo generale del progetto è quello di valutare la fattibilità dell'implementazione di una piattaforma unica nazionale per la sorveglianza HIV/AIDS.

Gli obiettivi specifici sono:

- Costruzione della scheda unica di segnalazione, uniforme per tutte le regioni da utilizzare sia per la prima diagnosi di HIV che per la prima diagnosi di AIDS.
- Condivisione dei contenuti della scheda (stratificazioni in variabili essenziali) con le Regioni/Provincie Autonome e con organizzazioni impegnate nelle azioni di intervento contro HIV e AIDS.
- Individuazione del codice identificativo univoco da utilizzare per la notifica delle nuove diagnosi di HIV e AIDS.

Nel corso dell'intero periodo di attività, per il raggiungimento degli obiettivi prefissati dal progetto, sono state svolte in ordine cronologico le seguenti attività:

- Survey sullo stato dell'arte dei sistemi di sorveglianza HIV attivi nelle 21 regioni e province autonome al fine di descrivere i metodi di raccolta dati utilizzati in ogni regione e le rispettive differenze operative. I risultati dell'indagine sono stati pubblicati sulla rivista "Epidemiologia e Prevenzione. Regine V, Pugliese L, Suligoi B; Referenti regionali del Sistema di sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV.
- Indagine sulle sorveglianze europee in particolare su quelle con caratteristiche simili alla popolazione dei positivi in Italia sia per diffusione dell'HIV che per cultura.
- Approfondimento della normativa sulla protezione dei dati personali e sensibili e della normativa sulle leggi HIV/AIDS per approntare e definire le modalità e l'individuazione dei requisiti del codice identificativo nel rispetto della privacy, tutto questo anche alla luce del nuovo Regolamento Europeo sulla Privacy (General Data Protection Regulation).
- Individuate le possibili soluzioni per la scelta dei requisiti del codice identificativo, valutando i punti di forza e le criticità di ciascuna soluzione. Stimato il numero delle possibili collisioni che potrebbero verificarsi attraverso l'uso di ciascun codice. La scelta del codice è ricaduta sul codice nominativo.
- Definiti i contenuti e le variabili della scheda unica di segnalazione attraverso vari tavoli di discussione con tutto il gruppo di lavoro (Responsabili delle sorveglianze regionali, Responsabili di centri clinici, Referenti di associazioni NGO, Referenti del Ministero della Salute, Referenti del servizio informatico ISS). Sono stati, a tale scopo, consultati anche i

Referenti della sorveglianza HIV pediatrica e i Referenti medici laboratoristici esperti nella diagnostica strumentale per l'HIV.

- Realizzato il prototipo della scheda informatizzata, definito le fonti di segnalazione, ovvero i centri segnalatori, il flusso dei dati e le applicazioni software. Individuati i requisiti e i parametri della piattaforma unica nazionale per la raccolta e l'invio centralizzato dei dati presso l'ISS. 3 Tutti i dettagli tecnici sono stati raggruppati in un documento che è stato condiviso e approvato dal Data Protection Officer dell'ISS.
- Organizzato il convegno finale per la restituzione e la diffusione dei risultati a tutti i referenti delle sorveglianze regionali, nonché, a tutti gli esperti impegnati a vari livelli nel flusso della sorveglianza HIV/AIDS. Il Convegno non si è realizzato a causa dello stato emergenziale dovuto al Covid 19.
- Pubblicato articolo a stampa su quotidiano nazionale, con presentazione degli obiettivi del progetto.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2017[9].

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale	*0,00*
Beni e servizi	*22.000,00*
Missioni	*20.000,00*
Incontri/Eventi formativi	*20.000,00*
Spese generali	*5.987,00*
Totale	***67.987,00***

Relativamente alla relazione finanziaria fornita dall'ISS, si è reso necessario richiedere la restituzione della somma di € 12.310,33 non spesa.

Il progetto *"L'uso di una rete di Point-Of-Care (POC) urbani per la prevenzione e diagnostica rapida delle infezioni sessualmente trasmissibili emergenti e ri-emergenti in maschi che fanno sesso con maschi (MSM)"* finanziato nel 2018, affidato agli Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma, a causa dell'emergenza COVID-19, la durata prevista di 24 mesi è stata prorogata di ulteriori 6mesi; il costo dell'iniziativa è di **Euro 30.000,00.**

L'obiettivo generale del progetto è valutare la fattibilità, l'accettabilità e l'efficacia nella pratica dell'offerta di test rapidi in POC urbani per la diagnosi rapida di IST quali: sifilide, infezione da *C.*

[9] http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2776_allegato.pdf

trachomatis, da *N. gonorrhoeae* e infezione da HCV, anche in termini di riduzione della loro incidenza in una popolazione di MSM.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2018[10] e 2019[11].

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale	12.000
Beni Consumabili	12.500
Servizi Servizi software, di comunicazione e stampa	3.550
Missioni	-
Spese generali Overhead-ISG	1.950
Totale	30.000

A causa dell'emergenza COVID-19, il Progetto: "*HIV e infezioni sessualmente trasmesse: interventi mirati a donne italiane e straniere, in contesti di particolare vulnerabilità, a garanzia della presa in carico e della continuità delle cure",* affidato All'Università degli studi di Milano - Dipartimento di scienze biomediche e cliniche 'L. Sacco' – Milano, finanziato nel 2018, la durata prevista di 24 mesi, è stata prorogata di ulteriori 6mesi; il costo dell'iniziativa è di **Euro 39.777,00.**

L'obiettivo generale del progetto è quello di sviluppare un modello di offerta assistenziale woman-centered, per facilitare l'accesso e il mantenimento in cura e limitare i disagi delle donne con HIV/AIDS, secondo le indicazioni di WHO e PNAIDS.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2018[12].

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale	16.000,00 €
Beni	5.000,00 € 2.492,61 €
Servizi	12.000,00 €
Missioni	1.500,00 €
Spese generali	2.784,39 €
Totale	**39.777,00 €**

[10] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2991_allegato.pdf
[11] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3099_allegato.pdf
[12] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2991_allegato.pdf

Programma CCM – Area Progettuale 2020[13]

È stato adottato con DM 20 ottobre 2020 (https://www.ccm-network.it/imgs/C_27_MAIN_page_1397_0_file.pdf) il Programma annuale di attività per il 2020 del CCM.

In considerazione della mission prioritaria del CCM, volta a contrastare le emergenze di salute pubblica legate anche alle malattie infettive e diffusive e al bioterrorismo, nell'attuale scenario emergenziale, si è ritenuto opportuno orientare l'intera programmazione alla promozione di interventi utili al potenziamento delle attività di sorveglianza e controllo, nonché di contenimento della circolazione del virus SARS-CoV-2.

Il programma 2020, coerentemente con il nuovo Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025, adottato con Intesa Stato Regioni il 6 agosto 2020, intende supportare e sostenere le Regioni nel potenziare la capacità di risposta all'attuale e ad altre eventuali pandemie, anche attraverso l'implementazione di attività di prevenzione del rischio e promozione della salute basati su reti integrate di servizi sociosanitari e sul coinvolgimento della popolazione in processi di *empowerment*.

Per il programma CCM 2020 si conferma la suddivisione nei due ambiti operativi Area Progettuale e Area Azioni Centrali, ma in quest'ultima confluiranno, di fatto, solo le spese di funzionamento imprescindibili per l'andamento e la gestione del Centro stesso.

Nell'ambito dell'Area Progettuale, al fine di ottimizzare al meglio le risorse per il Programma 2020, sono stati previsti otto macro-progetti concentrati su–quegli ambiti della Sanità Pubblica nei quali durante l'emergenza si sono registrate criticità o che necessitano di una costruzione ex-novo, per dotare il Sistema Paese di nuovi innovativi strumenti epidemiologici. I macro-progetti sono stati individuati in coerenza con la *vision* del PNP 2020-2025 e contribuiranno a sostenere le azioni che saranno sviluppate attraverso i Piani Regionali della Prevenzione.

Della disponibilità economica per il 2020, pari a 7.447.600,00€ salvo accantonamenti, circa l'84% è stato ripartito a favore delle linee progettuali e il restante 16% sulle cosiddette Azioni Centrali[14].

Nel 2018 è stato finanziato dal Ministero della salute il Progetto: *Definizione di strategie di controllo della tubercolosi associata ad HIV in Italia nel contesto di una strategia di eliminazione della malattia tubercolare*, affidato alla Regione Lazio, della durata prevista di 24 mesi, è stato prorogato di ulteriori 6 mesi a causa dell'emergenza COVID-19; il costo dell'iniziativa è di **Euro 450.000,00.**

Le attività di coordinamento generale del progetto sono affidate all'Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS – UOC Epidemiologia clinica –Roma, le altre Unità operative sono: Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS – UOS Seresmi- Servizio Regionale per

[13] https://www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/2316&idP=740&idF=1400
[14] https://www.ccm-network.it/imgs/C_27_MAIN_page_1397_2_file.pdf

l'Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle Malattie Infettive; Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Servizio di riferimento regionale di Epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle malattie infettive (SEREMI) – ASL Alessandria; Microbiologia e Virologia Ospedale Amedeo di Savoia ASL Città della Salute Torino; Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica – Regione Emilia Romagna; Microbiologia Clinica- AAST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano; Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari, Sassari; Centro Operativo AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma; Unità Patogeni Batterici Emergenti - Ospedale San Raffaele, Milano.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2018[15].

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
*Personale** - -	*180.000*
Beni - -	*47.600*
Servizi - -	*159.000*
Missioni - -	*34.800*
Spese generali -	*28.600*
Totale	*450.000*

** Le spese complessive della voce di personale non potranno essere superiori al 40% del costo totale del progetto*

È stato finanziato, nel 2019, dal Ministero della salute il Progetto: *Sperimentazione di nuovi modelli organizzativi integrati ospedale-territorio per la prevenzione e il controllo delle IST: percorsi diagnostico-assistenziali agevolati ed offerta di screening gratuiti mirati*, affidato all'Istituto Superiore di Sanità, della durata di 24 mesi, prorogata di 6 mesi causa COVID-19; il costo dell'iniziativa è di **Euro 320.000,00**[16]**.**

L'obiettivo generale del progetto è lo sviluppo di nuove reti multidisciplinari integrate ospedale-territorio (hub-spoke), finalizzate all'attuazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati e all'offerta di screening gratuiti mirati per le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST).

Obiettivo specifico 1: Sviluppare modelli innovativi per la creazione di reti basate su centri ospedalieri/universitari multidisciplinari ad alta qualità di cura per le IST (hub) integrati con le

[15] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2991_allegato.pdf
[16] http://www.ccm-network.it/imgs/C_27_MAIN_progetto_597_0_file.pdf

strutture del territorio (spoke), che riducano le barriere all'accesso ai servizi, e che siano potenzialmente flessibili sulla base delle diverse realtà socio-demografiche e regionali

Obiettivo specifico 2: Individuare i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità di cura ad impronta multidisciplinare.

Obiettivo specifico 3: Pianificare e sperimentare l'attivazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati per le IST.

Obiettivo specifico 4: Valutare la fattibilità e la sostenibilità di interventi di prevenzione, quali: campagne gratuite di screening (dirette in particolare a popolazioni chiave quali giovani, MSM, migranti, donne, persone a rischio per HIV, ecc.), offerta gratuita di selezionate prestazioni diagnostiche ad alto impatto clinico-preventivo, interventi di informazione mirata a popolazioni target.

Obiettivo specifico 5: Elaborare un documento tecnico finale di riferimento che definisca modelli organizzativi per la prevenzione e il controllo delle IST, di facile trasferibilità ad altre realtà geografiche. Divulgare i risultati sia tramite pubblicazioni scientifiche nazionali ed internazionali, sia attraverso l'organizzazione di un evento finale aperto al pubblico.

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale*	100.500,00
Beni	41.700,00
Servizi	115.400,00
Missioni	42.900,00
Spese generali	19.500,00
Totale	320.000,00

** Le spese complessive della voce di personale non potranno essere superiori al 40% del costo totale del progetto*

Riassegnazioni 2019 – spese per attività di programmazione e sorveglianza a tutela della salute umana

Nel 2019, è stato finanziato dal Ministero della salute il Progetto: '*Sviluppo di strumenti tecnici e pratici per lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST nel contesto scolastico*' affidato all' Università di Pisa, della durata di 27 mesi, incluso un periodo di *inception* di 3 mesi per la gestione delle pratiche amministrative, prorogato di ulteriori 6 mesi causa COVID-19; il costo dell'iniziativa è di **Euro 300.000,00.**

L'Obiettivo generale del progetto è di promuovere, anche in relazione agli aspetti affettivi ed emozionali, la salute sessuale e di prevenire la trasmissione di malattie sessualmente trasmesse nei giovani attraverso lo sviluppo di un modello di intervento educativo da attuare nelle scuole.

Alcune delle attività previste si basano sul coinvolgimento di una o più associazioni, che abbiano comprovata esperienza nella attuazione di interventi nelle scuole nelle regioni individuate, da identificare all'avvio del progetto. In particolare si farà riferimento alla rete di associazioni radicata a livello nazionale e afferente alla sezione M del Comitato Tecnico Sanitario (CTS), quali Caritas Italiana, LILA ONLUS- Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, AnlAIDS Onlus, C.I.C.A. Coordinamento Italiano Case Alloggio per persone con HIV/AIDS, CNCA – Coordinamento Nazionale Comunità di Accoglienza, NPS Italia Onlus, ASA (Associazione Solidarietà AIDS), DIANOVA, Associazione Essere Bambino, Centro Nazionale per il Volontariato – CNV, ARCIGAY, Croce Rossa Italiana, Forum AIDS Italia - Gruppo Pro-positivo BETA 2, e Circolo di cultura omosessuale Mario Mieli.

Le aree geografiche selezionate per la conduzione del progetto sono regione Lombardia (Nord); regione Toscana (Centro-Nord); regione Lazio (Centro); regione Puglia (Sud). Tuttavia le attività di *desk review* e *call for good practice* potranno essere rivolte anche ad altre regioni/aree del territorio nazionale, assicurando così una maggiore rappresentatività e inclusività delle attività progettuali.

Il progetto prevede lo sviluppo di un documento tecnico di riferimento che definisca le linee di indirizzo e strumenti didattici per l'attuazione attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST nel contesto scolastico. Tale documento sarà di interesse nazionale e come tale trasferibile a tutte le aree del territorio nazionale. In particolare, si prevede anche l'attuazione di interventi pilota, sulla base dei contenuti sviluppati durante il progetto, che possano quindi assicurare la validità e l'efficacia degli strumenti proposti in una varietà di contesti scolastici sia nel nord, che nel centro e sud Italia

Obiettivo specifico 1: Identificazione di opportuni riferimenti documentali nazionali ed internazionali e identificare buone pratiche nel territorio

Obiettivo specifico 2: Elaborazione di un documento di riferimento per lo sviluppo di interventi educativi da attuare nelle scuole

Obiettivo specifico 3: Sviluppo di un pacchetto di strumenti per l'implementazione degli interventi educativi da attuare nelle scuole

Obiettivo specifico 4: Divulgazione dei risultati sul territorio nazionale.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2019[17]

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
*Personale**	114.500,00
Beni	7.200,00
Servizi	136.863,00
Missioni	23.737,00
Spese generali	17.700,00
Totale	300.000,00

** Le spese complessive della voce di personale non potranno essere superiori al 40% del costo totale del progetto. In tale voce per il personale di ruolo di tutte le unità operative non è previsto costo.*

[17] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3099_allegato.pdf

Progetti di ricerca finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, N. 296

La Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M) del Comitato Tecnico Sanitario, ha proposto la realizzazione di diversi progetti di ricerca, finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296, nell'ambito dei quali sono stati realizzati interventi in tema di lotta contro la diffusione dell'epidemia da HIV.

I progetti sono stati stipulati dal Ministero della salute con enti pubblici, operanti nel settore sanitario, sul tema delle materie proposte dalla Sezione.

I risultati finali dei progetti, presentati alle sezioni del CTS, costituiscono un utile riferimento per le associazioni che operano nel settore e un aggiornamento per la popolazione interessata alle strategie di prevenzione innovative e mirate.

Inoltre, tali risultati possono supportare gli operatori sanitari ad individuare i bisogni di salute e i problemi di carattere sociale delle persone ammalate.

È possibile consultare l'elenco dei progetti e degli enti pubblici che li hanno realizzati alla pagina:

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=200&area=AIDS&menu=vuoto

Nel 2020 la Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute ha pubblicato l'Avviso pubblico[18] per individuare enti pubblici interessati al comune svolgimento delle rispettive competenze nel settore della lotta all'AIDS, quali istituti di ricerca od università, tramite la conclusione di accordi di collaborazione su uno specifico progetto. In considerazione dei fondi disponibili per l'esercizio finanziario 2020 pari a € 115.911,00, da erogare quale contributo alle spese sostenute dagli enti proponenti/esecutori dei progetti, la Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS ha individuato un'area tematica sulla quale concentrare l'intero contributo economico del Ministero, dal titolo: "*Analisi dell'impatto dell'emergenza COVID-19 sui servizi per le persone con HIV, ospedalieri ed extra-ospedalieri, anche gestiti dalle associazioni. Studio per l'individuazione, nello scenario attuale e futuro, di modelli e strumenti per una nuova presa in carico congiunta della persona con HIV*". Il Comitato di valutazione (composto da rappresentanti del Ministero della Salute e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario), previsto nell'avviso pubblico del 4 agosto 2020 e istituito con decreto dirigenziale del 9 ottobre 20120, ha valutato l'unica proposta progettuale pervenuta "*L'impatto di COVID-19 sui processi e gli esiti della cura delle persone con HIV*." presentata dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS.

In risposta alla diffusione di COVID-19, sono state adottate anche nel nostro Paese misure straordinarie per contenere la pandemia e implementate diverse strategie a livello ospedaliero. Diversi centri ospedalieri sono stati identificati quali centri di riferimento per la gestione e cura dei pazienti

[18] https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=223

con COVID-19 con una progressiva riorganizzazione delle proprie funzioni. A causa di ciò nei centri clinici è stato necessario attuare anche la sospensione e/o riprogrammazione delle prestazioni non urgenti, l'implementazione del teleconsulto e l'invio di pazienti stabili alle strutture sanitarie primarie per la continuazione del follow-up. D'altra parte, la paura di contrarre il COVID-19 in strutture sanitarie può aver indotto molti pazienti a riprogrammare o a non rispettare gli appuntamenti e le limitazioni di movimento potrebbero aver reso problematico recarsi ai centri clinici. Infine, persone in isolamento per COVID-19 non sono state in grado di usufruire di prestazioni di cura. Per tutti questi motivi, è possibile che alcune condizioni cliniche possano essere progredite fino a diventare una vera urgenza. Questa situazione senza precedenti ha influito negativamente sull'assistenza ambulatoriale soprattutto riguardo alla gestione dei pazienti cronici con una riduzione degli standard di cura per questi pazienti e questo potrebbe comportare nei prossimi mesi un aumento dei pazienti che sperimenteranno riacutizzazioni della loro malattia di base. Diversi studi hanno mostrato come la riorganizzazione dei servizi sanitari ha comportato importanti riduzioni delle attività non urgenti, talvolta anche più di quanto atteso. Le persone con infezione da HIV (Persons Living With HIV, PLWHIV) rappresentano uno dei gruppi di persone per cui la pandemia ha rappresentato e rappresenta un grosso ostacolo alle cure. La situazione attuale ha determinato una drastica riduzione dell'attività ordinaria delle unità di malattie infettive nonché dei servizi territoriali e *community based* di offerta del test. L'implementazione di misure di quarantena, può aver ridotto o comunque influenzato l'accesso al test per HIV, e l'accesso alla terapia antiretrovirale (ARV) per l'inizio della terapia nelle PLWHIV recentemente diagnosticate potrebbero essere stati ostacolati, così come la garanzia di una regolare assistenza (viste di *follow-up*, test periodici, dispensazione farmaci) anche in misura tale da comportare un peggioramento del controllo virale anche nei pazienti stabili.

Alcune esperienze inglesi ed australiane hanno mostrato come durante le fasi di *lockdown* (marzo-aprile 2020) il numero di profilassi post-esposizione (PPE) si è ridotto. In uno studio effettuato in Italia presso l'Ospedale Cotugno di Napoli, vi è stato un ridotto accesso ai test per COVID-19 tra le persone con infezione da HIV, indice del fatto che le PLWHIV possano aver avuto difficoltà o sono state poco propense ad utilizzare i servizi di comunità per COVID-19. In un contesto di riorganizzazione dei servizi sanitari in periodi difficili come questo si pensa che l'impiego delle nuove tecnologie, in particolare della telemedicina possa offrire strumenti utili in questa crisi. In un recente documento del Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sono stati definiti dei criteri condivisi per la realizzazione e l'erogazione di servizi sanitari in telemedicina durante l'emergenza COVID-19, offrendo indicazioni, individuando problematiche operative e proponendo soluzioni *evidence-based*, ma anche impiegabili in modo semplice nella pratica.

È importante per questo nella situazione italiana valutare quale sia (stato/attualmente) il gap di offerta di servizi per i PLWHIV e quanto le misure di *lockdown* e la riorganizzazione dei servizi abbiano reso difficoltoso lo svolgimento tempestivo delle visite programmate e delle nuove visite e quanto questo possa aver impattato in termini di ritardo diagnostico, interruzioni nella *Continuum of Care* (CoC) con ricadute gravi sulla salute delle PLWHIV. Questa situazione non prevista ha anche spinto verso l'attuazione di servizi alternativi per favorire il CoC attraverso l'adozione di diversi approcci di "telemedicina" e del vicariamento da parte di diverse associazioni coinvolte nella lotta all'HIV/AIDS di alcuni servizi per favorire la CoC, quali la facilitazione nell'approvvigionamento di farmaci, l'assistenza alla riprogrammazione delle visite ambulatoriali etc …

Nell'attuale situazione pandemica non è pensabile un ritorno in tempi brevi alla situazione pre-Covid ed è dunque indispensabile trovare modelli e soluzioni possibili per garantire il CoC aperti a quanto la tecnologia e le conoscenze rendono disponibili per integrare in parte le necessarie attività in presenza. Inoltre, le organizzazioni e reti di persone sieropositive presenti nella comunità possono svolgere un ruolo fondamentale per favorire e monitorare in specifici contesti il CoC delle persone con HIV. In progetti precedenti abbiamo dimostrato come nel nostro Paese le associazioni possono svolgere un ruolo fondamentale nel contrastare il fenomeno della diagnosi tardiva dell'infezione da HIV tramite progetti di offerta di test per HIV in contesti diversi dai servizi tradizionali con un approccio *community-based*. Inoltre, abbiamo rilevato come le associazioni conducono numerosi programmi volti a favorire CoC in care in qualche caso reinventati e proseguiti anche negli scorsi mesi.

Nell'ambito del progetto si valuterà l'impatto delle misure intraprese per combattere l'epidemia di COVID-19 sul CoC delle PLWHIV in tre ambiti di studio (centri clinici, operatori e pazienti) e di individuare possibili ipotesi di indirizzo. Il piano di lavoro potrà essere adattato ed eventualmente rivisto in base all'evolversi dell'epidemia e dei risultati delle attività progettuali. Per questo durante la conduzione del progetto in corrispondenza delle rendicontazioni semestrali, verrà fatta una analisi da parte del coordinamento progetto per verificare se quanto ora previsto non sia da modificare, adattare o aggiornare, che verrà comunicata tempestivamente al Ministero della salute, per l'autorizzazione ad eventuali modifiche.

Per la conduzione dell'indagine sulla valutazione oggettiva dell'impatto della pandemia sui servizi offerti alle PLWHIV, hanno già dato disponibilità a partecipare 6 centri ospedalieri in alcune regioni del Nord (Lombardia, Emilia Romagna), del centro (Lazio e Toscana) e Sud Italia (Campania, Puglia) che si occupano della gestione delle PLWHIV. L'indagine verrà svolta raccogliendo dati routinariamente disponibili (numero di visite ambulatoriali erogate a fronte di quelle prenotate e

erogazione dei farmaci ARV). Potrebbe comunque rendersi necessario un aggiustamento delle modalità di conduzione dell'indagine in relazione all'evolversi della situazione epidemica.

L'Istituto di Tecnologie Biomediche (Sezione di Roma) del Consiglio Nazionale delle Ricerche fornirà la consulenza per l'analisi delle indagini qualitative.

Il Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha già condotto alcune indagini per valutare la conoscenza e la propensione degli operatori sanitari e dei pazienti nell'utilizzo della telemedicina e ha manifestato la sua disponibilità a partecipare al progetto volendo aprire simili esperienze con le PLWHIV e anche con le Associazioni di pazienti. Per quanto riguarda le attività inerenti alle indagini sulla "telemedicina" verrà costituito un gruppo stabile di lavoro "telemedicina-HIV" che coinvolga oltre al Centro Nazionale per la Telemedicina dell'ISS, sia pazienti (tramite le Associazioni per la lotta all'HIV/AIDS) che operatori sanitari (anche attraverso società mediche).

Infine, per quanto riguarda le attività rivolte direttamente alle PLWHIV, esse si basano su di una rete di associazioni radicata a livello nazionale, che in larga parte hanno già collaborato tra loro in diversi progetti. Va sottolineato inoltre che le associazioni coinvolte nel progetto hanno interventi consolidati rivolti ai segmenti di popolazione che si intende raggiungere. Tra le numerose sedi dei gruppi coinvolti, distribuite su tutto il territorio nazionale, verranno selezionate le sedi territoriali opportune a garantire l'indice di copertura territoriale regionale e la rappresentatività geografica. Inoltre, le associazioni possono svolgere un ruolo di accompagnamento di tutto il progetto interagendo efficacemente con gli interlocutori di livello nazionale e locale. Hanno manifestato ad oggi la loro disponibilità a partecipare al progetto, con la possibilità di coinvolgerne altre durante il progetto stesso: ANLAIDS onlus (www.anlAIDSonlus.it), Associazione Solidarietà AIDS A.S.A. (www.asamilano30.org), Caritas Italiana (attraverso Caritas Ambrosiana incaricata a questo scopo) (www.caritas.it), Circolo di cultura omosessuale "Mario Mieli" (www.mariomieli.net), Coordinamento Italiano Case alloggio per persone con HIV/AIDS (C.I.C.A.) (www.cicanazionale.it), Coordinamento Nazionale Comunità di Accoglienza (www.cnca.it), Fondazione Villa Maraini (www.villamaraini.it), LILA (attraverso LILA Milano incaricata a questo scopo) (www.lila.it), NADIR (www.nadironlus.org), PLUS onlus (www.plus-onlus.it), S.I.M.M. – Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (www.simmweb.it).

Le attività del progetto prevedono di indagare l'impatto della pandemia sul CoC di HIV in maniera estesa sul territorio nazionale. Verranno interessati almeno 6 centri ospedalieri in alcune regioni del Nord (Lombardia, Emilia Romagna), del centro (Lazio e Toscana) e Sud Italia (Campania, Puglia) che si occupano della gestione delle PLWHIV su cui fare una valutazione oggettiva dell'impatto della pandemia sui servizi offerti alle PLWHIV. Come indicato nel bando, sono state già coinvolte 10

Associazioni con specifica competenza nel campo della lotta all'AIDS, radicate nel territorio, di cui 6 (AnlAIDS, LILA, Caritas, CICA, CNCA e SIMM) con presenza nazionale nelle 3 aree geografiche citate ed in più di 5 regioni. Grazie al loro contributo si intende estendere la visibilità delle indagini conoscitive sui pazienti con infezione da HIV in modo che queste indagini possano dare una visione rappresentativa della situazione italiana. Sempre grazie al loro contributo si effettuerà un censimento quanto più completo delle attività di sostegno per le PLWHIV durante le varie fasi della pandemia andando a valutare non solo il tipo ed estensione dell'attività ma anche i risultati ottenuti e le prospettive future per una continua implementazione. La trasferibilità degli interventi valutati in questo progetto appare elevata in quanto si prevede di dare un quadro rappresentativo della situazione italiana, anche per quanto riguarda le indagini conoscitive sulla conoscenza e propensione all'utilizzo della telemedicina presso gli operatori sanitari cercando di coinvolgere un numero elevato di centri di Malattie Infettive in tutto il territorio nazionale.

OBIETTIVO GENERALE: Analisi e valutazione dell'impatto dell'emergenza COVID-19 sui servizi per le persone con HIV e valutazione per l'individuazione di un nuovo modello condiviso di presa in carico delle PLWHIV.

Obiettivo specifico 1: Valutazione oggettiva dell'impatto dell'emergenza COVID-19 sui servizi per le persone con HIV in coorti cliniche.

Obiettivo specifico 2: Survey qualitativa in operatori sanitari sull'impatto dell'emergenza COVID-19 nella gestione dei PLWHIV.

Obiettivo specifico 3: Valutazione dell'impatto in PLWHIV dell'emergenza COVID-19 (questionario).

Obiettivo specifico 4: Censimento delle attività effettuate dalle Associazioni di vicariato nell'assistenza e mantenimento in Care delle PLWHIV, con analisi dei risultati ottenuti.

Obiettivo specifico 5: Censimento delle attività di telemedicina effettuati per mitigare l'impatto dell'emergenza COVID-19 nella gestione dei PLWHIV.

Obiettivo specifico 6: Survey sulla conoscenza e propensione all'impiego della telemedicina in operatori e PLWHIV (e Associazioni).

Obiettivo specifico 7: Proposta/individuazione di un nuovo modello congiunto di presa in carico delle PLWHIV per mezzo dell'analisi delle attività precedentemente svolte.

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale	46.000,00 €
Beni e servizi	54.700,00 €
Missioni	7.100,00 €
Spese generali	8.111,00 €
TOTALE	**115.911,00 €**

Nel 2019 è stato finanziato il progetto "*Definizione di una metodologia standardizzata per il monitoraggio del Continuum of Care di HIV in Italia.*", coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS.

In considerazione dei fondi disponibili per l'esercizio finanziario 2019 pari a € 115.911,00, da erogare quale contributo alle spese sostenute dagli enti proponenti/esecutori dei progetti, la Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS ha individuato un'area tematica sulla quale concentrare l'intero contributo economico del Ministero, dal titolo: '*Studio di fattibilità per mettere a sistema una procedura di raccolta dati sulla popolazione con HIV in grado di descrivere la "cascade" non solo in termini generali, ma anche per genere e età e per popolazioni chiave'*.

L'Avviso Pubblico[19] è stato pubblicato sul Portale ministeriale. Il Comitato di valutazione (composto da rappresentanti del Ministero della Salute e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario), previsto nell'avviso pubblico del 6 agosto 2019 e istituito con decreto dirigenziale del 14 ottobre 2019, ha valutato l'unica proposta progettuale pervenuta. La proposta, che ha rispettato i requisiti di ammissibilità, è stata valutata positivamente dal Comitato che le ha assegnato un punteggio di 80 e ne ha pertanto approvato il finanziamento.

Come indicato nel bando, sono state già coinvolte sette associazioni con specifica competenza nel campo della lotta all'AIDS, radicate nel territorio, di cui tre (LILA, CARITAS e CNCA) con presenza nazionale nelle tre aree geografiche citate ed in più di cinque regioni.

Il progetto appare coerente con le azioni previste dal Piano Nazionale di Interventi contro HIV e AIDS che si articolano anche in una serie di azioni a livello regionale. In particolare, il progetto si propone di fornire una serie di strumenti di monitoraggio in accordo a quanto in merito a "Continuità di cura. Inizio della terapia antiretrovirale, aderenza e mantenimento in cura" e più in generale alle diverse azioni finalizzate al miglioramento del continuum of care in HIV.

OBIETTIVO GENERALE: Definire delle metodologie standardizzate per l'analisi del Continuum of Care (CoC) a diversi livelli ed utilizzando diverse fonti di dati per la produzione routinaria di stime aggiornate.

Obiettivo specifico 1: Definire una metodologia standardizzata a livello nazionale per la stima del CoC globale e per sottogruppi di popolazione, basata sui dati di sorveglianza nazionale e sui dati di coorti cliniche.

Obiettivo specifico 2: Definire l'applicabilità a livello regionale della metodologia sviluppata a livello nazionale per la stima del CoC.

[19] http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=207

Obiettivo specifico 3: Definire di una metodologia standardizzata per la stima della Retention in Care delle persone con HIV a livello regionale, basata su dati Amministrativi

Obiettivo specifico 4: Definire di una metodologia standardizzata per la stima della Retention in Care delle persone con HIV in centri clinici sentinella.

Obiettivo specifico 5: Valutare la fattibilità di produzione di stime del CoC in popolazioni chiave che restano "invisibili" nei sistemi/coorti (es: sex-workers, transgender, IDU attivi) attraverso indagini gestite da associazioni.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2019[20].

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale	45.000,00 €
Beni e servizi	55.600,00 €
Missioni	7.211,00 €
Spese generali	8.100,00 €
TOTALE	**115.911,00 €**

Nel 2018, il Ministero della salute ha finanziato il progetto: "*HIV e giovani: valutazione di contenuti web come strumento informativo utile alla prevenzione HIV e alla diffusione di comportamenti corretti. Analizzare il web come fonte di informazioni sulle percezioni dei giovani relative all'infezione da HIV, ai fattori di rischio e allo stigma, per orientare una prevenzione mirata*.".

Le proposte progettuali pervenute sono state valutate da un Comitato di valutazione composto da rappresentanti del Ministero della Salute - Direzione generale della prevenzione sanitaria e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico-Sanitario. Il Progetto che è risultato al primo posto della graduatoria è stato: *NeWTeCH - NetWorking Technologies Contro l'HIV: Una ricerca-intervento rivolta ai giovani per la prevenzione dell'HIV;* affidato al Dipartimento Epidemiologia del Servizio Sanitario Regione Lazio - ASL Roma 1, il costo dell'iniziativa è stato di **Euro 114.067,00.**

Per approfondimenti riguardanti Avviso pubblico, Bando, Informazioni generali sulla procedura - Esito della valutazione dei progetti, graduatoria, relativi al progetto, consultare il seguente link: http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=191

L'Obiettivo generale del progetto è quello di realizzare una ricerca intervento che, partendo dall'analisi di contenuti non strutturati disponibili su fora, discussioni, blog e social media possa fornire delle linee di indirizzo per un intervento preventivo mirato ai giovani digitali. L'analisi delle conversazioni web, da un punto di vista computazionale, può offrire nuovi spunti informativi intorno alla percezione del tema HIV: i risultati (convalidati da un panel di esperti e basati su evidenze scientifiche) saranno da considerarsi integrativi di precedenti survey. Nella pratica, gli interventi

[20] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3099_allegato.pdf

potranno avere una natura sperimentale ed essere veicolati ai medesimi canali web da cui provengono le informazioni; potrà essere valutata un'efficace campagna informativa ad hoc, diretta a un pubblico specifico, mediante opportune tecniche di storytelling.

Per approfondimenti su Dati relativi al fenomeno, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2018[21].

PIANO FINAZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale UO1: 2 Epidemiologi Senior, 1 Ricercatore, 1 Assistente alla Ricerca, 1 Personale di segreteria tecnica UO2: 1 coordinatore, 1 Personale segreteria	€ 67.000,00
Beni - licenza annuale per software per analisi del testo dei contenuti web	€ 1.500,00
Servizi - accesso banche dati bibliografiche -agenzie di comunicazione - -contributo alle altre associazioni convolte	€ 37.500,00
Missioni -personale UO2	€ 1.500,00
Spese generali	€ 6.567,00
Totale	**€ 114.067,00**

[21] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2991_allegato.pdf

Ricerca Finalizzata e Ricerca Corrente[22]

Il Ministero della salute finanzia progetti triennali di ricerca finalizzata nell'ambito di un periodico bando, di solito concernente risorse cumulate di due esercizi finanziari, rivolto ai seguenti destinatari istituzionali individuati dall'art. 12-bis, comma 6, del D. Lgs. 502/1992: Regioni e Province Autonome; Istituto superiore di sanità; Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali; Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati; Istituti zooprofilattici sperimentali; Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro.

Nel corso dell'anno 2020 sono stati finanziati 5 progetti di **ricerca finalizzata**, selezionati in esito alla procedura bandita nell'anno 2019, la cui realizzazione è stata avviata in seguito alla successiva stipula delle convenzioni regolative con i rispettivi destinatari istituzionali. Si riportano nella seguente tabella titolo e importo finanziato dei suddetti progetti, precisando che, non essendo ancora stata espletata la nuova procedura di bando, si tratta degli stessi dello scorso anno e per i quali, effettuato il convenzionamento, si è ora entrati nella fase di realizzazione.

TITOLO PROGETTO	IMPORTO FINANZIATO (in euro)
Immuno-pharmacologic Targeting of Macrophage-Associated HIV and SIV Reservoirs	401.110,00
IN MY BRAIN - Study of HIV INtegration in MYeloid BRAIN reservoir	450.000,00
Study of a novel combination of immunovirologic and genetic parameters in early-treated HIV-1 patients undergone to antiretroviral therapy interruption (ATI) aimed at defining an algorithm predictive of post-treatment control (PCT)	450.000,00
Significance and long-term clinical and virological evolution of cerebrospinal fluid HIV viral escape	449.332,00
Understanding the impact of HIV-DNA resistance mutations detected by NGS in simplification strategies to 2-drug regimens for patients virologically suppressed with previous failures and/or previous resistance mutations: a prospective multi-centre intervention study	449.999,89
TOTALE	**2.200.441,89**

Per quanto concerne, inoltre, il finanziamento dell'attività di **ricerca corrente** realizzata dagli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e dall'Istituto superiore di sanità, in base al monitoraggio relativo all'attività relativa all'anno 2020 sono risultati attivi 31 progetti nel settore dell'infezione da

[22] http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=793&area=Ricerca%20sanitaria&menu=finalizzata
https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4234&area=Ricerca%20sanitaria&menu=corrente

HIV/AIDS, dei quali nell'allegata tabella si riportano titolo ed ente, e che hanno dato origine a 142 pubblicazioni complessive.

Istituto	**Titolo**
C.R.O. AVIANO	Patologie linfoproliferative a cellule B mature: impatto di fattori legati all'ospite (età adolescente/giovane adulto, anziano) o a particolari condizioni immunologiche (HIV+, immunodepressione)
C.R.O. AVIANO	Tumori solidi in soggetti con infezione da HIV
REGINA ELENA	Valutazione del ruolo e dell'efficacia dell'anoscopia ad alta risoluzione (HRA) come strumento di screening delle precancerosi anali e di diagnosi precoce del cancro anale in maschi omosessuali con infezioni da HIV-1, con alterazioni citologiche anali ASCUS+
MAUGERI	Archivio strutturato dei dati clinico-riabilitativi e delle scale, questionari e algoritmi applicabili ai pazienti ricoverati negli Istituti di ICS Maugeri
SAN GALLICANO	Gestione del paziente con psoriasi e concomitante infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
SAN GALLICANO	Sperimentazioni cliniche e studi osservazionali diretti allo sviluppo del vaccino contro HIV/AIDS basato sulla proteina Tat
SAN GALLICANO	Il Sarcoma di Kaposi in HIV
SAN GALLICANO	Studio dei genotipi e delle farmacoresistenze HIV
SAN GALLICANO	Studio di nuovi farmaci e nuovi paradigmi terapeutici nell'infezione da HIV
SPALLANZANI	Il continuum della cura di HIV e le strategie di prevenzione - Stima del continuum della cura di HIV ed analisi di interventi per migliorare l'accesso al test per HIV ed alla cura.
SPALLANZANI	Storia naturale della malattia da HIV in trattamento antiretrovirale cronico. Ruolo della coinfezione da HCV, delle condizioni speciali e delle comorbosità associate - Deficit neurocognitivi HIV-associati e compartimento neurologico: analisi delle caratteristiche virologiche, immuno-infiammatorie e di danno neuronale in coppie liquor-plasma. Modelli patogenetici, clinici e terapeutici.
SPALLANZANI	Modelli di patogenesi virale, molecolare, cellulare e di cura funzionale - Studio della variabilità genetica dell'HIV e implicazioni patogenetiche e diagnostiche
SPALLANZANI	Storia naturale della malattia da HIV in trattamento antiretrovirale cronico. Ruolo della coinfezione da HCV, delle condizioni speciali e delle comorbosità associate - Impatto della eradicazione di HCV sulla storia naturale del paziente con coinfezione HIV/HCV: variazioni del profilo di immunoattivazione e infiammazione cronica e outcomes clinici.
SPALLANZANI	Storia naturale della malattia da HIV in trattamento antiretrovirale cronico. Ruolo della coinfezione da HCV, delle condizioni speciali e delle comorbosità associate - Comorbilità non infettive: cofattori di aumentato rischio cardiovascolare, renale, osseo, condizioni e popolazioni speciali.

SPALLANZANI	Storia naturale della malattia da HIV in trattamento antiretrovirale cronico. Ruolo della coinfezione da HCV, delle condizioni speciali e delle comorbosità associate - Storia naturale, aspetti terapeutici e prognostici delle neoplasie HIV associate.
SPALLANZANI	Modelli di patogenesi virale, molecolare, cellulare e di cura funzionale - Analisi dei meccanismi di morte sopravvivenza cellulare nell'infezione da HIV
SPALLANZANI	Modelli di patogenesi virale, molecolare, cellulare e di cura funzionale - Studio delle interazioni tra infiammazione, cellule soppressorie e precursori ematopoietici durante l'infezione da HIV e impatto sull'immuno-ricostituzione dopo terapia antiretrovirale
SPALLANZANI	Il continuum della cura di HIV e le strategie di prevenzione - Strategie combinate di prevenzione dell'infezione in soggetti esposti o ad alto rischio di infezione da HIV (biomediche e comportamentali)
SPALLANZANI	Epidemiologia ed interventi di controllo della tubercolosi e della tubercolosi associata ad HIV
FATEBENEFRATELLI	Studio dei modelli dell'attività cerebrale correlati all'invecchiamento normale e patologico attraverso la costituzione di un archivio EEG.
OSPEDALE BAMBINO GESU'	Terapia Antiretrovirale (ARV) in bambini adolescenti HIV infetti: Formulazione di Data Base Pediatrico Italiano, analisi e individuazione di criteri uniformi di Semplificazione della Terapia in pazienti HIV controllati
BURLO GAROFOLO	Dismicrobismo vaginale e risposta infiammatoria locale quali fattori di rischio per la infezione da HIV.
BURLO GAROFOLO	Modelli cellulari per la valutazione di danni neurologici dovuti a trattamento farmacologico anti-HIV per prevenzione della trasmissione verticale del virus.
MAGGIORE	Studio non farmacologico con raccolta di materiale biologico, prospettico con revisione retrospettiva sull'epidemiologia e l'evoluzione dell'infezione da HIV: la coorte HIV-policlinico
Istituto Superiore di Sanità	Infezione da HIV e salute materna e infantile in paesi a basso reddito
Istituto Superiore di Sanità	Sviluppo di vaccini preventivi e terapeutici contro HIV/AIDS
SAN MATTEO	HIV: nuove frontiere terapeutiche
FONDAZIONE GEMELLI	Costruzione di un modello per assicurare durability e patient satisfaction nei soggetti HIV positivi in trattamento antiretrovirale
Istituto Superiore di Sanità	Patogenesi dell'infezione da HIV e sue varianti, e delle co-infezioni e co-morbilità associate, nella popolazione generale e nelle popolazioni fragili
Istituto Superiore di Sanità	Ricerca psico-socio-comportamentale finalizzata all'individuazione di protocolli comunicativi per la prevenzione delle malattie infettive con particolare riferimento all'HIV, all'AIDS ed altre IST
Istituto Superiore di Sanità	Infezione da HIV e infezioni sessualmente trasmesse: monitoraggio, controllo, prevenzione e applicazione di modelli statistico-matematici per stime e proiezioni

Finanziamenti Legge 5 giugno 1990, n. 135

In sede di riparto, sulle disponibilità per il finanziamento del Servizio sanitario nazionale venivano accantonati 49.063.000 euro, fino al 2013, per finanziare alcune attività previste dagli articoli 1 e 2 della legge 135 del 1990. In particolare, per l'espletamento dei corsi di formazione e di aggiornamento per il personale che presta servizio in reparti di malattie infettive o che effettuano ricoveri di persone comunque affette da AIDS, nonché all'attivazione di servizi per il trattamento domiciliare dei pazienti.

A partire dall'annualità 2014, il combinato disposto dai commi 560 e 563 dell'articolo 1 della legge 190 del 2014 (legge di stabilità 2015) ha previsto che tali somme riconfluiscano nella quota indistinta del fabbisogno sanitario standard nazionale e siano ripartite, tra le regioni e province autonome, secondo i criteri e le modalità previsti dalla legislazione vigente in materia di costi standard.

Tale modifica investe solamente la parte relativa all'erogazione delle somme, nulla innovando rispetto alle finalità previste dalla legge 135/90.

Attività dell'Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

Le attività dell'ISS, nel campo della prevenzione e della lotta contro l'AIDS, possono essere raggruppate in tre aree:

I. Attività di sorveglianza e di servizio, in stretto coordinamento con istituzioni internazionali, nazionali e regionali del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o gestite e realizzate direttamente dall'ISS con la collaborazione, ove richiesta, di Centri esterni.

II. Attività di ricerca, attuata mediante finanziamenti di origine internazionale e nazionale (fondi del Ministero della Salute, del Ministero degli Affari Esteri, del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, di Istituzioni private italiane, dei Progetti della Comunità Europea, dell'OMS, del Global Fund, della Global Vaccine Enterprise, della Bill & Melinda Gates Foundation, ecc.)

III. Attività di formazione con erogazione di crediti formativi, nonché **attività di consulenza** e **di controllo** con supporto tecnico/scientifico, teorico e pratico, a Centri ed Istituti italiani.

Va evidenziato che, nonostante i dati nazionali ed internazionali indichino che l'AIDS non sia ancora sotto controllo, in Italia i finanziamenti per la sorveglianza, la prevenzione e la ricerca sono molto scarsi e non corrispondono alle esigenze necessarie alla lotta contro questa malattia, anche al fine di ridurre il carico economico sul Sistema Sanitario Nazionale.

Ci sono, infatti, ancora molti aspetti della malattia che non sono chiari e che devono essere indagati e/o richiedono interventi decisi di sanità pubblica. Per citarne solo alcuni:

- Sempre più evidenze indicano che, nella popolazione generale italiana, la frequenza di forme genetiche di HIV differenti da quella che per anni è stata la prevalente in Italia e di forme portatrici di mutazioni, che conferiscono resistenza all'azione dei farmaci, è in costante e deciso aumento. Queste forme possano essere trasmesse ad individui non ancora in terapia e quindi diffondersi nella popolazione. Per questo motivo un continuo monitoraggio delle varianti genetiche di HIV è un'azione di sanità pubblica necessaria e fondamentale per limitare la diffusione di nuove forme genetiche di questo virus.
- Recenti indagini epidemiologiche ed epidemiologico/molecolari di sorveglianza dell'infezione da HIV e più in generale delle malattie sessualmente trasmesse o trasmesse attraverso il sangue (es. epatite B ed epatite C) in popolazioni fragili, quali immigrati, tossicodipendenti, uomini che fanno sesso con uomini e nella comunità dei detenuti (una comunità chiusa e sovraffollata in strutture spesso fatiscenti), dimostrano che la probabilità di trasmettere queste infezioni e la tubercolosi in queste popolazioni è estremamente elevata.
- È necessario implementare nuove strategie per prevenire l'infezione o ridurre la velocità di progressione della malattia, quali, ad esempio quelle vaccinali, come il vaccino basato sulla

proteina Tat, sviluppato dall'ISS, che ha concluso due sperimentazioni cliniche di fase II ed è pronto per la sperimentazione clinica finale.

- È fondamentale migliorare le strategie di gestione dei pazienti in terapia antiretrovirale da molti anni, poiché questi presentano un rischio molto più elevato di contrarre altre patologie che comprendono, tra le altre, nuovi tumori maligni, insufficienza renale allo stadio terminale, insufficienza epatica, pancreatite, malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete, osteopatie, dislipidemie e disturbi della salute mentale. L'aumentata frequenza di queste patologie viene complessivamente inquadrata come la risultante dell'invecchiamento precoce, a cui vanno incontro anche le persone che rispondono bene alla terapia.
- I dati epidemiologici continuano a dirci che si deve ridurre l'elevata quota di malati di AIDS che scoprono di essere sieropositivi tardivamente e a ridosso della diagnosi di AIDS e che, pertanto, rispondono più scarsamente alla terapia.
- Alcuni meccanismi patogenetici ed immunopatogenetici dell'infezione da HIV non sono assolutamente chiari. Si pensi, ad esempio, alla necessità di identificare i siti dove il virus si nasconde (serbatoi virali) e di sviluppare approcci terapeutici (farmaci e vaccini terapeutici) in grado di agire sui serbatoi virali e portare alla completa eliminazione del virus.
- Sono ancora enormi i problemi legati all'aderenza alla terapia contro l'HIV a cui conseguono una ridotta efficacia dei farmaci ed un aumento delle resistenze agli stessi. Per questo è pressante la necessità di implementare nuovi interventi terapeutici.
- Infine, esiste la problematica della gestione delle co-infezioni, in particolare da HBV e HCV, che condividono molte delle vie di trasmissione di HIV e che, pertanto, sono più frequenti nell'individuo HIV-infetto, nel quale si evidenzia anche una progressione più rapida della malattia con incrementata probabilità di sviluppare cirrosi epatica ed epatocarcinoma. Inoltre, l'estesa variabilità genetica di HBV e HCV genera numerose forme di questi virus, che possono diffondersi nella popolazione, la cui frequenza andrebbe attentamente e costantemente monitorata con adeguati programmi di sorveglianza.

Quanto sopra esposto indica che l'AIDS non è assolutamente una malattia sotto controllo, per ottenere il quale sono invece necessari impegni economici adeguati per consentire la messa in atto di strategie di sorveglianza, di prevenzione e cura e per il potenziamento della ricerca applicata, clinica e socio-comportamentale, al fine di limitare i costi futuri per la Sanità Pubblica e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Attività di sorveglianza e di servizio

Attività di sorveglianza

Sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV

Attività priva di finanziamenti. *Dipartimento di Malattie Infettive.*

Il Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stato istituito con il Decreto del Ministero della Salute del 31 marzo 2008 (Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008). In seguito alla pubblicazione del Decreto, molte regioni italiane hanno creato un sistema di sorveglianza HIV, unendosi così ad altre regioni e province che già da anni si erano organizzate in modo autonomo e avevano iniziato a raccogliere i dati. Al fine di ottenere, inoltre, un'immagine più accurata dell'epidemia da HIV, alcune regioni hanno deciso di recuperare informazioni relative agli anni precedenti al 2008, anno dell'avvio ufficiale del Sistema di sorveglianza. Sono disponibili, pertanto, i dati raccolti dalle singole regioni a partire da anni precedenti all'istituzione della sorveglianza e per anni differenti per ciascuna di esse. Dal 1985 la copertura geografica del Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è andata aumentando nel tempo, in concomitanza con la progressiva istituzione di sistemi locali di sorveglianza HIV da parte delle regioni e province. Dal 2012 tutte le regioni italiane hanno attivato un Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV raggiungendo così una copertura del Sistema di sorveglianza del 100%. Il Decreto Ministeriale affida al COA il compito di: raccogliere le segnalazioni, gestire e analizzare i dati, assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute. Al Sistema di sorveglianza vengono notificati i casi in cui viene posta per la prima volta la diagnosi di infezione da HIV a prescindere dalla presenza di sintomi AIDS-correlati. I dati vengono raccolti in prima istanza dalle regioni che, a loro volta, li inviano al COA. I dati nazionali delle nuove diagnosi di infezione da HIV che vengono qui presentati si riferiscono ai dati pervenuti al COA, in via del tutto eccezionale, per l'emergenza SARS-CoV-2, fino al 30 settembre 2020, anziché come previsto fino al 31 maggio relativi alle diagnosi effettuate entro il 31 dicembre 2019.

Si sottolinea che eventuali pubblicazioni successive alla presente potrebbero presentare differenze in termini di numeri assoluti e percentuali rispetto a quelli presentati di seguito in quanto la base dati è dinamica e viene continuamente aggiornata ed integrata con nuovi dati.

Ritardo di notifica.

La distribuzione temporale dei casi è influenzata dal ritardo di notifica, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi al momento in cui la notifica perviene al COA. Dal 2013 al 2016 l'aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV veniva effettuato utilizzando le schede pervenute al COA entro giugno dell'anno successivo alla diagnosi. Dal 2017 la scadenza per l'invio dei dati dalle regioni al COA è stata anticipata a maggio al fine di allinearsi alle scadenze stabilite

dall'ECDC. Si sottolinea che i dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV relativi agli ultimi anni e in modo particolare al 2019 potrebbero essere lievemente sottostimati a seguito di un ritardato invio di alcune schede dai centri clinici ai centri di coordinamento regionale. Tale fenomeno, che è comune ai sistemi di sorveglianza delle malattie infettive, può essere particolarmente accentuato per l'ultimo anno e per singola regione. In questo rapporto abbiamo calcolato una stima del ritardo di notifica per il 2019 e per gli anni precedenti sulla base del ritardo delle segnalazioni osservato negli ultimi 3 anni (ad esempio, diagnosi effettuate nel 2018 e arrivate al COA nel 2020). La correzione del ritardo di notifica viene calcolata attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC.

Con i dati oggi disponibili, possiamo confermare che la correzione per ritardo di notifica che è stata calcolata negli anni scorsi è risultata considerevolmente corretta. Ad esempio, nel 2016 erano state segnalate 3.451 nuove diagnosi; la correzione per ritardo di notifica stimava 3.713; con l'integrazione delle nuove segnalazioni pervenute negli anni successivi e fino al 31 maggio 2020, ad oggi risultano per il 2016 3.687 nuove diagnosi.

Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Nel 2019, l'incidenza HIV è 4,2 nuove diagnosi per 100.000 residenti. Rispetto all'incidenza riportata dai Paesi dell'Unione Europea, l'Italia si posiziona lievemente al di sotto della media europea (4,7 nuovi casi per 100.000 residenti).

L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (stimata e ricostruita sulla base dei dati delle regioni che avevano già attivato un sistema di sorveglianza) è aumentata nella seconda metà degli anni '80, raggiungendo un picco di 26,8 nuovi casi per 100.000 residenti nel 1987 per poi diminuire gradualmente negli anni '90 fino a stabilizzarsi dal 2000 intorno ad un'incidenza media di 6-7 casi per 100.000 residenti. Dal 2010 l'incidenza mostra un andamento in diminuzione. Disaggregando per fascia di età, tale diminuzione è evidente nella fascia di età sopra i 25 anni mentre nella fascia di età 15-24 anni si osserva un lieve aumento negli anni 2015-2017.

Nel 2019, l'incidenza più alta è stata registrata nelle regioni con un numero più alto di abitanti, ad esempio nel Lazio (5,5 per 100.000 residenti), e in Lombardia e Toscana (4,9 per 100.000 residenti), Quasi tutte le regioni del Centro-Nord presentano un'incidenza più elevata rispetto alle regioni del Sud. Si ribadisce che è opportuno considerare che il numero annuo delle segnalazioni può subire delle variazioni dovute al ritardo di notifica e al conseguente recupero di diagnosi di anni precedenti; questo fenomeno può essere particolarmente accentuato per l'ultimo anno e per singola regione.

Distribuzione geografica delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Nel periodo 2012-2019 sono state segnalate 28.234 nuove diagnosi di infezione da HIV, relative agli anni e alle regioni che raccoglievano tali segnalazioni. La regione che nel 2019 ha segnalato il maggior

numero di casi è stata la Lombardia, seguita dal Lazio. Dal 2012 al 2019 sono state segnalate annualmente, entro maggio 2020, rispettivamente 4.162, 3.843, 3.831, 3.598, 3.687, 3.579, 3.003 e 2.531 nuove diagnosi di infezione da HIV. Si sottolinea nuovamente che i dati relativi all'ultimo anno potrebbero subire delle modifiche per effetto di un invio ritardato delle schede di segnalazione; questo ritardo di notifica viene stimato dal COA sulla base dei dati storici e viene calcolato il numero di diagnosi che si ritiene siano state realmente effettuate nel 2019. In particolare, la correzione per ritardo di notifica stima che ai 2.531 casi del 2019 finora pervenuti al COA manchi ancora un 7% di segnalazioni, portando a circa 2.700 il numero di casi per il 2019 e che l'incidenza passerebbe da 4,2 a 4,5 casi per 100.000 residenti. Anche includendo i casi corretti per ritardo di notifica, si osserva dal 2012 una lieve diminuzione del numero delle nuove diagnosi di HIV.

Le regioni che hanno un numero di casi residenti maggiore rispetto ai casi segnalati hanno "esportato" casi in termini assistenziali e sono state nel 2019: Piemonte, Umbria, Abruzzo, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia, Sardegna. In particolare, le regioni con la proporzione più alta di casi esportati sono la Calabria (50%) e la Basilicata (25%). Le regioni che presentano più casi segnalati rispetto ai casi residenti hanno "importato" casi da altre regioni; nel 2019 sono state: Liguria, Lombardia, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Lazio. In particolar modo dal Friuli-Venezia Giulia è stato importato il 23% di casi residenti in altre regioni, dalla Lombardia e dall' Emilia-Romagna il 10%. Infine, dalla Toscana e dal Lazio il 9%.

Genere ed età alla diagnosi di infezione da HIV.

Dal 2012 al 2019 il rapporto M/F alla diagnosi HIV è aumentato passando da 3,7 a 4 casi in maschi per ogni caso in femmine.

Escludendo le persone di età inferiore ai 15 anni diagnosticate con HIV, soltanto per le femmine si osservano ampie variazioni dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione, che passa da 36 anni (range interquartile - IQR: 29-45 anni) nel 2012 a 39 anni (IQR: 30-50 anni) nel 2019; per i maschi l'età mediana alla diagnosi resta invariata, pari a 39 anni.

L'andamento dell'età mediana alla diagnosi di infezione da HIV cambia in base alle principali modalità di trasmissione (MSM, eterosessuali maschi, eterosessuali femmine e IDU). Dal 2012 al 2018 per gli MSM l'età mediana rimane costante (36 anni), raggiungendo i 37 anni nel 2019, mentre per gli eterosessuali maschi aumenta da 41 a 45 anni, per le eterosessuali femmine da 35 a 38 anni e per i consumatori di sostanze per via iniettiva (Injecting DrugUsers- IDU) rimane sostanzialmente costante intorno ai 40 anni. Ad esclusione della fascia di età 0-14 anni nella quale si riportano pochissimi casi, nelle classi d'età successive la proporzione di maschi aumenta progressivamente all'aumentare dell'età; la classe d'età con maggiore differenza per genere è la classe 60-69 anni con 83,5% di maschi e 16,5% di femmine.

Nel 2019, l'età mediana è superiore tra gli italiani (42 anni - IQR: 32-52) rispetto agli stranieri (36 anni -IQR: 28-45).

Le più alte proporzioni di MSM si riscontrano nella fascia di età 25-29 anni (54,5%). Le più alte proporzioni di eterosessuali maschi si osservano invece nella classe di età 60-69 anni (44,1%). La classe con la più alta proporzione di eterosessuali femmine è 15-19 anni (28,6%). Le tre diagnosi riportate nella fascia di età 0-14 anni si riferiscono a 3 casi di trasmissione verticale in persone di nazionalità straniera.

Le classi di età numericamente più rappresentate sono 30-39 anni (27,4% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 9,8% nuovi casi per 100.000 residenti, e 40-49 anni (24,3% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 6,6 nuovi casi per 100.000 residenti. La classe di età 25-29 anni (13,2% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) ha riportato l'incidenza più alta (10,4 nuovi casi per 100.000 residenti). La distribuzione dell'incidenza per classe di età è simile nei due sessi, con valori di circa 4 volte superiori nei maschi rispetto alle femmine.

Modalità di trasmissione.

La distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione mostra, come da almeno 10 anni, la proporzione maggiore di casi è attribuibile alla trasmissione sessuale, che nel 2019 si è attestata all'84,5%. Dal 2012 la percentuale dei casi attribuibili a trasmissione eterosessuale (maschi e femmine) è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 42%, mentre la proporzione di casi attribuibili a trasmissione tra MSM nello stesso periodo è gradualmente aumentata dal 38,2% nel 2012 al 42,2% nel 2019.

La modalità di trasmissione risulta "non riportata" per il 9,6% (240 casi) delle diagnosi segnalate nel 2019.

Nel 2019, la modalità "trasmissione verticale" ha contribuito per lo 0,1% (3 casi) del totale delle diagnosi. La modalità "sangue e/o emoderivati" è stata riportata solo in un caso dovuto a procedura sanitaria effettuata all'estero (trasfusione).

Dal 2012 il numero più elevato di diagnosi è stato sempre in MSM. Per tutte le modalità di trasmissione si osserva, dal 2012, una costante diminuzione del numero di casi.

La proporzione maggiore di MSM si osserva in Toscana (53% delle diagnosi in tale Regione), quella di eterosessuali maschi in Puglia (37,7%), e di eterosessuali femmine in Campania (22,7%).

Nelle Province di Roma, Milano e Torino si osserva un costante decremento temporale, mentre nella Provincia di Napoli l'andamento risulta sostanzialmente stabile.

L' incidenza più elevata di nuove diagnosi di infezione da HIV è stata osservata nella Provincia di Milano (6,5 casi per 100.000 residenti), di Bergamo (6,3 casi per 100.000 residenti) e di Roma (6 casi

per 100.000 residenti). Una proporzione di MSM (calcolata sui casi residenti nella stessa Provincia) superiore al 50% è stata osservata nelle Province di Torino, Milano, Roma e Catania, quest'ultima con quasi il 70% di casi in MSM. Una proporzione elevata di eterosessuali maschi è riportata nelle Province di Brescia, Bergamo e Napoli mentre a Palermo e a Torino viene riportata una proporzione elevata di eterosessuali femmine.

Numero di linfociti CD4 alla prima diagnosi di HIV e arrivo tardivo alla diagnosi.

I dati sul numero dei linfociti CD4 alla prima diagnosi di infezione da HIV sono stati riportati nell'87,9% delle segnalazioni, con un miglioramento rispetto all'80% del 2018. Questo aumento è da attribuire probabilmente all'istituzione del nuovo Sistema di sorveglianza nella Regione Lazio, che ha recentemente inserito l'informazione dei CD4 nella scheda di sorveglianza. Dal 2017 aumenta la quota di persone a cui viene diagnosticata tardivamente l'infezione da HIV cioè con bassi CD4 o presenza di sintomi.

Nel 2019, la proporzione delle persone con un'infezione da HIV diagnosticate con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL è stata del 39,7%, mentre quella di coloro che avevano un numero di CD4 inferiore a 350 cell/μL era del 58,7%.

Nel 2019, il 55,5% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età > 50 anni ha riportato un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL, mentre il 38,6% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età < 25 anni ha riportato un numero di linfociti CD4 maggiore di 500 cell/μL. Nel 2019, il 68,9% degli eterosessuali maschi e il 58,3% delle eterosessuali femmine riportava alla diagnosi un numero di linfociti CD4 inferiore a 350 cell/μL, mentre il 28,8% degli MSM ha riportato un numero di linfociti CD4 maggiore di 500 cell/μL (Tabella 9).

La percentuale di diagnosi tardive cresce nell'ultimo triennio specialmente negli MSM e negli eterosessuali maschi.

Gli eterosessuali presentano una proporzione di diagnosi tardiva superiore a quella degli MSM per tutto il periodo.

Stranieri con nuova diagnosi di infezione da HIV.

Dal 2016, si osserva una diminuzione del numero di nuove diagnosi HIV in stranieri. La proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi è aumentata gradualmente tra il 2012 (27,3%) e il 2016 (35,7%), mentre è diminuita a partire dal 2016; nel 2019, è pari al 25,2%, similmente sia tra i maschi che tra le femmine.

Nel 2019, il 63,3% degli stranieri con nuova diagnosi HIV è costituito da maschi; l'età mediana alla prima diagnosi di infezione da HIV era di 34 anni (IQR 27-42) per i maschi e di 33 anni (IQR 25-43) per le femmine. I rapporti eterosessuali rappresentano la modalità di trasmissione più frequente: il

32,8% degli stranieri era composto da eterosessuali femmine e il 24,7% da eterosessuali maschi. Gli MSM rappresentavano il 29,9% e gli IDU il 2% delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri (Tabella 5). Queste proporzioni sono rimaste più o meno stabili tra il 2012 e il 2019 con un leggero aumento per gli MSM nell'ultimo anno.

Motivo di effettuazione del test.

Le percentuali di nuove diagnosi HIV per motivo di effettuazione del test sono state calcolate su 2.274 segnalazioni (89,8%) per le quali è stato riportato il motivo di effettuazione del test.

Nel 2019, un terzo delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test per sospetta patologia HIV correlata o presenza di sintomi HIV (33,1%). Altri principali motivi di esecuzione del test sono stati: rapporti sessuali senza preservativo (14,9%), comportamenti a rischio generico (12,7%), accertamenti per altra patologia (9,3%), iniziative di screening/campagne informative (8,0%), controlli di routine (4,1%).

Confrontando tutte le modalità di trasmissione, la sospetta patologia HIV correlata rimane il motivo di effettuazione del test più frequente, con la percentuale più alta (43,8%) negli eterosessuali maschi. I rapporti sessuali senza preservativo sono riportati più frequentemente negli MSM (20,4%) e nelle femmine eterosessuali (16,8%).

Infezioni recenti

Il Sistema di sorveglianza HIV è basato sulla notifica delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che non includono unicamente infezioni acquisite da poco tempo (infezioni recenti). Infatti, una persona può scoprire di essere HIV positiva anche molto tempo dopo il momento dell'infezione, come peraltro si evince dall'elevata proporzione di diagnosi in fase avanzata di malattia (persone con meno di 350 CD4 o con diagnosi di AIDS al primo test HIV positivo). La possibilità di identificare le infezioni recenti consente di: ottenere un quadro più realistico dell'epidemiologia attuale dell'infezione da HIV (non distorto dai casi di infezione avvenuti tempo addietro), stimare in modo più affidabile l'incidenza HIV, individuare i gruppi di popolazione maggiormente esposti all'infezione nel periodo recente, mirare efficacemente le azioni di prevenzione alle aree di rischio corrente.

Per individuare le infezioni recenti, varie Regioni si sono attivate utilizzando test e metodi diversi; alcune Regioni utilizzano il test di avidità anticorpale (AI), che permette di identificare le infezioni acquisite nel semestre precedente la diagnosi di sieropositività, mentre altre usano metodi differenti. L'identificazione delle infezioni recenti fornisce indicazioni attendibili sulla diffusione attuale dell'epidemia, permette di ottenere una stima più precisa della reale incidenza HIV e consente di monitorare la quota di persone con nuova diagnosi HIV che hanno effettuato il test precocemente dopo un'esposizione a rischio.

Nel 2019, il 22,5% delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stato testato per infezione recente (n. 570) e la maggior parte di esse (90%) è stata testata in Piemonte, Emilia-Romagna e Lazio.
In queste tre Regioni è stato eseguito un test per infezione recente, rispettivamente nel 65,9%, 38,5% e 96,3% delle segnalazioni del 2019.
Tra le 570 nuove diagnosi valutate per identificare le infezioni recenti nel 2019, il 16,8% presenta un'infezione recente. La proporzione più alta di infezioni recenti è stata osservata negli MSM (19,1%), a seguire nelle femmine eterosessuali (18,1%), negli IDU (13%) e nei maschi eterosessuali (10,9%). Differenze si evidenziano anche tra italiani e stranieri, per i quali la quota di infezioni recenti e 18,4% nei primi e 12,8% nei secondi.
I dati sulle infezioni recenti possono essere condizionati da vari fattori quali: l'offerta del test HIV sul territorio, le campagne di sensibilizzazione o la percezione del rischio del singolo individuo. Una valutazione più robusta sulla percentuale e sulla distribuzione delle infezioni recenti richiederebbe che il test per identificarle venisse effettuato non in una parte ma in tutte le persone con una nuova diagnosi di HIV.

Sorveglianza dei casi di AIDS

Attività priva di finanziamenti. *Dipartimento di Malattie Infettive.*

In Italia, la raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di sorveglianza nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati. Con il Decreto Ministeriale del 28 novembre 1986 (Gazzetta Ufficiale n. 288 del 12 dicembre), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di sorveglianza è gestito dal COA. In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta e arcHIViazione nel Registro Nazionale AIDS (RNAIDS), all'analisi annuale dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale.
I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al 1993, quelli della definizione di caso del WHO/Centers for Disease Control and Prevention (CDC) del 1987. A partire dal 1° luglio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo del WHO. Tale definizione aggiunge, alla lista iniziale di patologie, altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.
Si sottolinea che eventuali pubblicazioni successive alla presente potrebbero presentare differenze in termini di numeri assoluti e percentuali rispetto a quelli presentati di seguito in quanto la base dati è dinamica e viene continuamente aggiornata ed integrata con nuovi dati.

Ritardo di notifica

La distribuzione temporale dei casi è influenzata dal ritardo di notifica, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi al momento in cui la notifica perviene al COA. Ciò determina una sottostima

nel numero di nuovi casi, particolarmente evidente nell'ultimo anno di diagnosi. Dal 2013 al 2017 per aumentare la sensibilità del sistema si è deciso di presentare l'aggiornamento dei casi di AIDS utilizzando le schede ricevute entro giugno dell'anno successivo alla diagnosi.
Dal 2017, al fine di allinearci alle scadenze stabilite dall'ECDC, la scadenza per l'invio dei dati dalle regioni al COA è stata anticipata da giugno a maggio. Il numero dei casi viene corretto attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC, che tiene conto del ritardo di notifica.

Dati di mortalità AIDS

La segnalazione di decesso per AIDS al COA non è obbligatoria. Per questo motivo, dal 2006 il COA, in collaborazione con l'ISTAT e il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (IRCCS) effettua un aggiornamento annuale dello stato in vita di tutte le persone incluse nel RNAIDS. I dati delle persone con AIDS diagnosticate tra il 1999 e il 2016 sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di "record linkagé", con quelli del Registro di mortalità dell'ISTAT. I dati sulla mortalità in persone con AIDS sono stati validati fino al 2017, ultimo anno disponibile nel database di mortalità dell'ISTAT. I dati di mortalità successivi al 2017 non vengono qui riportati perché non sono ancora disponibili i dati di mortalità dell'ISTAT.

Distribuzione temporale dei casi di AIDS

Nel 2019, sono stati diagnosticati 571 nuovi casi di AIDS segnalati entro maggio 2020, pari a un'incidenza di 0,9 per 100.000 residenti.
Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2019 sono stati notificati al COA 71.204 casi di AIDS. Di questi, 54.918 (77,1%) erano maschi, 812 (1,1%) in età pediatrica (< 13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio, e 7.796 (10,9%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti (≥ 13 anni), era di 36 anni (min: 13; max: 88 anni) per i maschi e di 33 anni (min: 13; max: 84 anni) per le femmine.
L'andamento del numero dei casi di AIDS segnalati al RNAIDS, corretti per ritardo di notifica e l'andamento dell'incidenza di AIDS per anno di diagnosi evidenzia un incremento dell'incidenza dall'inizio dell'epidemia sino al 1995, seguito da una rapida diminuzione dal 1996 fino al 2000 e da una successiva costante lieve diminuzione.
Il numero dei casi di AIDS e dei deceduti per anno di decesso risulta essere in totale 45.861 persone al 31 dicembre 2017. Il numero annuale di nuovi casi corretto per ritardo di notifica e la stima dei casi cumulativi (viventi e deceduti) di AIDS al 31 dicembre 2019 è in totale 71.350 casi.

Casi prevalenti di AIDS

I casi prevalenti in un determinato anno sono tutti i casi diagnosticati in quell'anno, più quelli diagnosticati negli anni precedenti e vivi (anche per un solo giorno dell'anno considerato). I casi

prevalenti rappresentano il numero dei casi ancora viventi nell'anno considerato. Il numero dei casi prevalenti è riportato fino al 2017. Gli anni successivi non sono riportati in quanto i dati del Registro di mortalità dell'ISTAT non sono ancora disponibili.

Distribuzione geografica

Nell'ultimo biennio 2018-2019 le Regioni che hanno presentato il maggior numero di diagnosi sono state, nell'ordine, Lombardia, Lazio e Toscana.

L'incidenza di AIDS per Regione di residenza nell'anno di diagnosi 2019 permette il confronto tra aree geografiche a diversa densità di popolazione. Le Regioni più colpite sono, nell'ordine: Liguria, Lombardia, Lazio, Toscana, Emilia-Romagna, Umbria. È evidente la persistenza di un gradiente Nord-Sud nella diffusione della malattia nel nostro Paese, come risulta dall'incidenza che è mediamente più bassa nelle Regioni meridionali.

La distribuzione dei casi cumulativi segnalati dall'inizio dell'epidemia, per Provincia di segnalazione e di residenza, indica che le Province che hanno un numero di casi residenti maggiore dei casi segnalati hanno "esportato" casi in termini assistenziali; viceversa, quelle con più casi segnalati ne hanno "importati". L'incidenza (per 100.000 abitanti) per Provincia è calcolata per l'anno di diagnosi 2019. Tassi di incidenza particolarmente elevati si riscontrano a: Lodi, Livorno, Grosseto, Brescia, Savona, Vibo Valentia, Ravenna, Como, Piacenza, Belluno.

Dal momento che non è possibile escludere la presenza di fattori logistici (ad esempio, una riorganizzazione a livello locale della modalità di invio delle schede che possa comportare una variazione del ritardo di notifica) in grado di determinare fluttuazioni significative dell'incidenza nel breve periodo, si raccomanda di interpretare con cautela il valore dell'incidenza per Provincia.

Caratteristiche demografiche: età e genere

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 2001 la mediana era di 39 anni per i maschi e di 36 per le femmine, nel 2019 le mediane sono salite rispettivamente a 47 e 45 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di casi di AIDS in femmine tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-26%. La distribuzione dei casi per classe d'età e genere negli anni 1999, 2009, 2019 e nel totale dei casi notificati dall'inizio dell'epidemia indica che il 65,1% del totale dei casi si concentra nella classe d'età 30-49 anni. In particolare, rispetto al 1999, è aumentata in modo rilevante la quota di casi di età ≥ 40 anni: per i maschi dal 35,9% nel 1998 al 74,2% nel 2019 e per le femmine dal 26,0% nel 1998 al 68,5% nel 2019.

Modalità di trasmissione

Le modalità di trasmissione, per i casi di AIDS come per le nuove diagnosi di infezione da HIV, vengono attribuite a ogni singolo caso secondo un ordine gerarchico che risponde ai criteri del Sistema di sorveglianza europeo dell'AIDS. La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione e periodo di diagnosi evidenzia come il 50,1% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2019 sia attribuibile a persone che fanno uso di droghe per via iniettiva (IDU). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

La distribuzione dei casi di AIDS attribuibili a rapporti eterosessuali (18.432 casi), è ulteriormente suddivisa in base all'origine del soggetto o al tipo di partner e al genere. Sono stati inclusi nel gruppo "partner promiscuo" i partner di prostituta e le prostitute. Si osserva che in un decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dallo 0,9% nel 2008-2009 allo 0,8% nel 2018-2019 per i maschi, e dal 9,3% nel 2008-2009 all'1,0% nel 2018-2019 per le femmine) mentre è aumentata la quota degli eterosessuali con partner promiscuo (dal 97,3% nel 2008-2009 al 98,0% nel 2018-2019 per i maschi e dal 86,1% nel 2008-2009 al 96,2% nel 2018-2019 per le femmine).

Patologie indicative di AIDS

I dati relativi alla distribuzione delle patologie indicative di AIDS fanno riferimento ai quadri clinici presenti all'esordio della malattia e non a tutte le patologie diagnosticate durante l'intero decorso clinico.

Per ogni caso può essere indicata più di una patologia indicativa di AIDS; pertanto, il numero di patologie riportate in un anno può essere superiore al numero di casi segnalati nello stesso anno. Se l'esordio è caratterizzato da più di una patologia, ne vengono considerate un massimo di sei, diagnosticate entro 60 giorni dalla prima.

Rispetto agli anni precedenti al 2008, si osserva negli ultimi anni una riduzione della proporzione di diagnosi di candidosi e di polmonite ricorrente. Viceversa, è aumentata la quota di diagnosi di sarcoma di Kaposi, di Wasting syndrome e di tubercolosi polmonare.

Le tre nuove patologie incluse nella definizione di caso del 1993 (carcinoma cervicale invasivo, polmonite ricorrente, tubercolosi polmonare) hanno contribuito per il 5,0% del totale delle patologie indicative di AIDS segnalate nel biennio 2018-2019.

Le patologie indicative di AIDS sono suddivise in 6 gruppi:

- tumori (linfomi Burkitt, immunoblastico e cerebrale, sarcoma di Kaposi, carcinoma cervicale invasivo);

- infezioni batteriche (micobatteriosi disseminata o extrapolmonare, sepsi da salmonella ricorrente, tubercolosi polmonare, infezioni batteriche ricorrenti);
- infezioni parassitarie (criptosporidiosi intestinale cronica, isosporidiosi intestinale cronica, polmonite da Pneumocystis carinii, toxoplasmosi cerebrale);
- infezioni virali (malattia sistemica da Cytomegalovirus inclusa retinite, infezione grave da Herpes simplex, leucoencefalopatia multifocale progressiva, polmonite interstiziale linfoide);
- infezioni fungine (candidosi polmonare ed esofagea, criptococcosi extrapolmonare, coccidioidomicosi disseminata, istoplasmosi disseminata);
- Wasting syndrome e altre (encefalopatia da HIV, polmonite ricorrente).

Dal 2001 al 2019, si osserva che le infezioni parassitarie costituiscono il gruppo più frequente in tutto il periodo considerato, mostrando tra l'altro un aumento di casi dopo il 2011. Nel tempo, si rileva una diminuzione relativa delle infezioni fungine e un aumento delle infezioni virali e dei tumori, mentre la proporzione delle infezioni batteriche è rimasta sostanzialmente stabile.

Trattamenti precedenti alla diagnosi di AIDS

Dal primo gennaio 1999 la scheda di notifica AIDS raccoglie alcune informazioni sul test HIV, carica virale e trattamento (ultimo test HIV negativo, viremia plasmatica alla diagnosi di AIDS, terapia antiretrovirale effettuata prima della diagnosi di AIDS, profilassi delle infezioni opportunistiche effettuata prima della diagnosi di AIDS). Il 62,0% dei casi diagnosticati nel 2001 non aveva ricevuto alcun trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS, mentre nel 2019 tale proporzione è salita al 72,6%. Dal 2001 al 2019 la proporzione dei non trattati per nazionalità è sostanzialmente stabile per gli stranieri, mentre per gli italiani si evidenzia un trend in crescita. Nel 2018-2019, il 16% dei pazienti con modalità di trasmissione sessuale (cioè attraverso contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, mentre tra gli IDU il dato è di circa il 60,0%.

Il quadro delle patologie di esordio è differente tra trattati e non trattati prima della diagnosi di AIDS. In particolare, si evidenzia tra i trattati una proporzione maggiore di polmonite da Pneumocystis carinii, infezioni da Cytomegalovirus, toxoplasmosi cerebrale, encefalopatia da HIV e una percentuale minore di candidosi, linfomi (Burkitt, immunoblastico, cerebrale), Sarcoma di Kaposi, polmoniti ricorrenti, Wasting syndrome, carcinoma cervicale invasivo e micobatteriosi.

Nel biennio 2018-2019 la principale patologia indicativa di AIDS per gli MSM, gli IDU e per gli eterosessuali è stata la polmonite da Pneumocystis carinii; il Sarcoma di Kaposi è la seconda patologia più riportata per gli MSM, la Wasting syndrome per gli IDU e le candidosi (polmonare ed esofagea) per gli eterosessuali.

Diagnosi tardive di AIDS

Le caratteristiche dei pazienti suddivisi secondo il tempo intercorso tra il primo test HIV positivo e la diagnosi di AIDS (informazione che viene raccolta dal 1996) indicano che la proporzione di pazienti con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è in costante aumento, passando dal 48,2% nel 2000 al 70,6% nel 2019. Nell'ultimo quinquennio si è stabilizzata intorno al 70% dei casi. Nel periodo 2000-2019 tale proporzione è stata più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti sessuali (eterosessuale 69,6%, MSM 64,7%) e tra gli stranieri (72,0%). Questi risultati indicano che molti soggetti ricevono una diagnosi di AIDS avendo scoperto da poco tempo la propria sieropositività.

Casi di AIDS pediatrici

Nel 2019, è stato diagnosticato un caso di AIDS nella popolazione pediatrica, cioè di età inferiore ai 13 anni. Dall'inizio dell'epidemia e fino al 31 dicembre 2019, fra i 71.204 casi di AIDS diagnosticati, 812 (1,1%) sono stati i casi pediatrici, ossia pazienti con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS (758 casi), o con età superiore ai 13 anni, ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (54 casi); complessivamente, dall'inizio dell'epidemia a oggi, sono stati riportati 740 (91,1%) casi a trasmissione verticale, 27 (3,3%) casi attribuibili a infezione tramite sangue e/o derivati e 45 (5,5%) ad altro/non riportato. Il numero di casi pediatrici si è drasticamente ridotto nell'ultimo ventennio. La cospicua diminuzione dei casi di AIDS pediatrici può attribuirsi all'effetto combinato dell'applicazione delle linee guida relative al trattamento antiretrovirale delle donne in gravidanza per ridurre la trasmissione verticale e della terapia antiretrovirale somministrata ai bambini infetti, che ritarda la comparsa dell'AIDS conclamato. Dei 740 casi pediatrici a trasmissione verticale, 362 (48,9%) sono figli di madre IDU, mentre 276 (37,3%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via sessuale.

I dati completi sulla sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS sono disponibili online sul sito del Ministero della salute al seguente link: www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=AIDS&menu=vuoto e sul sito dell'ISS www.iss.it/notiziario.

Sorveglianza dell'infezione da HIV nei soggetti con Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST): dati del Sistema di Sorveglianza Sentinella delle IST basato su centri clinici.

In Italia, le informazioni disponibili sulla diffusione nazionale delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) provengono dal Ministero della Salute e sono relative alle malattie a notifica obbligatoria, cioè gonorrea, sifilide e pediculosi del pube. La notifica obbligatoria dovrebbe garantire una copertura nazionale dei casi per tali patologie ma non sempre viene rispettata, comportando una sottostima del

numero di casi per queste tre patologie. Inoltre, la notifica obbligatoria non fornisce dati su altre IST rilevanti.

Per sopperire a questa mancanza di dati sulle IST, direttive di organismi internazionali in tema di sorveglianza e controllo delle IST hanno portato all'attivazione in Italia, così come in altri Paesi Europei, di un Sistema di sorveglianza sentinella delle IST, coordinato dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS. Il sistema di sorveglianza, attivo dal 1991, si basa su centri clinici altamente specializzati nella diagnosi e cura dei soggetti con IST.

Questo sistema di sorveglianza sentinella non ha una copertura nazionale e quindi non segnala il 100% dei soggetti con IST, ma assicura stabilità e costanza nell'invio dei dati, permettendo di misurare nel tempo la frequenza relativa delle singole IST e di valutare i fattori di rischio associati all'acquisizione delle IST.

I centri clinici segnalano tutti i soggetti con una diagnosi confermata di IST, inserendo però solo quelli con una prima diagnosi di IST. Inoltre, raccolgono informazioni sociodemografiche, comportamentali e cliniche individuali e offrono a tutti i soggetti con diagnosi di IST il test HIV, segnalando il sierostato HIV di ciascun testato. La raccolta e l'invio dei dati avviene tramite un sistema di segnalazione online via web. In questi anni, tale sistema ha consentito di conoscere l'andamento delle diagnosi di diversi quadri clinici di IST in Italia, nonché di valutare la diffusione dell'infezione da HIV nei soggetti con una nuova IST, soprattutto in popolazioni più a rischio (ad esempio, stranieri, maschi che fanno sesso con maschi, giovani).

Tutti i centri si attengono alle stesse definizioni di caso e agli stessi criteri diagnostici, allineati alle linee guida europee più recenti, garantendo così l'accuratezza e la confrontabilità dei dati. La standardizzazione e l'omogeneità dei dati raccolti dal sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici permette l'aggregazione e l'analisi dei dati nonché l'invio di questi allo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per integrarli e confrontarli con quelli raccolti dalle altre sorveglianze europee attive per le IST.

Questa Sorveglianza è regolamentata dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (Dpcm) del 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" (Allegato A: i sistemi di sorveglianza e i registri di rilevanza nazionale e regionale).

Di seguito vengono riportati i principali risultati relativi alla diffusione dell'HIV nei soggetti con una nuova IST aggiornati al 31 dicembre 2019.

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2019, il Sistema di sorveglianza ha segnalato un totale di 140.874 nuovi casi di IST. Il numero dei casi di IST è rimasto stabile fino al 2004, con una media di 3.994 casi di IST segnalati per anno; successivamente, dal 2005 al 2019, le segnalazioni hanno subito un incremento pari al 42,0% rispetto al periodo 1991-2004.

a) Soggetti con IST: testati per HIV e prevalenza HIV.

Dei 140.874 soggetti con una nuova IST segnalati dal 1991 al 201, il 68,6% ha effettuato un test per la ricerca dell'HIV al momento della diagnosi di IST e di questo il 8,0% è risultato HIV positivo. Durante l'intero periodo, la prevalenza di HIV tra i soggetti con IST è risultata più elevata tra gli uomini rispetto alle donne (9,6% vs 3,7%), tra gli italiani rispetto agli stranieri (8,6% vs 6,3%), tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita rispetto a coloro che hanno riferito di non aver consumato tali sostanze (54,8% vs 7,6%), tra i soggetti con precedenti IST rispetto a quelli che hanno riferito di non aver avuto precedenti IST (20,6% vs 4,3%) e tra i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) rispetto agli eterosessuali (23,4% vs 3,7%). In particolare, la prevalenza di HIV aumenta all'aumentare dell'età, dal 2,9% nei soggetti di 15-24 anni al 8,8% di quelli di 25-44 anni e all'11,0% nei soggetti con 45 o più anni

Inoltre, la prevalenza di HIV è aumentata con l'aumentare del numero dei partner, passando dal 6,3% nei soggetti con nessuno o un partner, al 7,9% nei soggetti con due-cinque partner e al 14,4% nei soggetti con sei o più partner sessuali nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST.

b) Soggetti con IST: nuovi e vecchi HIV positivi.

Dal 1991 al 2019, il 25,7% dei soggetti HIV positivi ha scoperto di essere sieropositivo al momento della diagnosi di IST, configurando, quindi, un soggetto con IST inconsapevole del proprio sierostato HIV (nuovo HIV positivo).

Rispetto ai vecchi HIV positivi, i nuovi HIV positivi, nell'intero periodo (1991-2019), sono risultati più frequentemente giovani (15-24 anni) (15,0% vs 4,8%) (p-value<0,001), stranieri (24,2% vs 12,2%) (p-value<0,001), pluripartner (sei o più partner nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST) (24,1% vs 14,4%) (p-value<0,001) e eterosessuali (41,7% vs 34,3%). Inoltre, la quota di soggetti con IST che riferiva di utilizzare sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita è stata più bassa tra i nuovi HIV positivi rispetto ai vecchi HIV positivi (8,8% vs 24,1%) (p-value<0,001).

c) Soggetti con IST: andamenti temporali dei testati per HIV, della prevalenza HIV, dei nuovi HIV positivi.

La percentuale di soggetti con IST testati per HIV è diminuita dal 1991 al 2000, passando dal 76,0% al 52,0%, successivamente è aumentata raggiungendo il picco massimo nel 2005 (79,3%), infine ha mostrato un lieve declino fino al 2012 e una ripresa fino al 75,8% de 2014. Dal 2014 al 2019, si è assistito ad una diminuzione della percentuale di soggetti con IST testati per HIV che è passata dal 75,8% del 2014 al 49,1% del 2019. La percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto a quella degli eterosessuali sia uomini che donne; in particolare, nel 2019 la percentuale di MSM con IST testati per HIV e stata pari al 77,4%, mentre quella degli

uomini eterosessuali è stata pari al 59,7% e quella delle donne è stata pari al 50,2%. Inoltre, la percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto alla percentuale degli italiani, fino ad arrivare a un valore simile nel 2019, rispettivamente 53,4% e 48,2%. Nei soggetti con IST si osserva un decremento della prevalenza HIV con alcuni picchi specifici. In particolare, la più alta prevalenza di HIV si è osservata nel 2016 (11,7%), mentre la più bassa si è osservata nel 2008 (4,7%). Dopo il 2008, si è assistito a un incremento della prevalenza HIV fino all'11,7% del 2016. Successivamente, c'è stato un lieve decremento della prevalenza HIV che è passata dall'11,7% del 2016 all'8,8% del 2018 e una ripresa nel 2019 (10,7%). Durante l'intero periodo, la prevalenza di HIV negli MSM è stata sempre più alta rispetto agli altri gruppi, negli eterosessuali è diminuita progressivamente e negli italiani è stata sempre più elevata rispetto agli stranieri fino al 2009; dal 2009 la prevalenza di HIV tra italiani e stranieri si è uniformata.

Durante l'intero periodo (1991-2018), nei soggetti con IST testati per HIV si è osservato un aumento della percentuale dei nuovi HIV positivi che ha raggiunto un massimo nel 2000 (4,8%), per poi diminuire fino all'1,2% nel 2019. L'andamento della percentuale dei vecchi HIV positivi ha mostrato tre picchi, uno nel 1996 (8,5%), uno nel 2016 (9,2%) e uno nel 2019 (9,5%).

Sintesi finale.

I dati raccolti dal Sistema di sorveglianza delle IST basato su centri clinici indicano una diminuzione della percentuale di soggetti con IST saggiati per HIV negli ultimi anni evidenziando come anche nei centri altamente specializzati per la diagnosi e terapia delle IST l'effettuazione del test HIV non riesce a raggiungere la massima adesione da parte dei pazienti. La prevalenza di HIV mostra un evidente aumento dopo il 2008; i soggetti segnalati dopo il 2008 sono costituiti prevalentemente da MSM e da persone che già sapevano di essere HIV positive, suggerendo un'aumentata esposizione a rapporti sessuali non protetti in questi gruppi. Nel 2019, la prevalenza di HIV tra le persone con una IST confermata è stata circa sessantasette volte più alta di quella stimata nella popolazione generale italiana. Questi risultati sottolineano l'urgenza di una proposta attiva del test HIV alle persone che afferiscono ai centri IST.

I dati sulla diffusione dell'infezione da HIV nei soggetti con IST saranno disponibili online consultando il Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità che sarà pubblicato nell'estate 2021 (www.iss.it/notiziario).

Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza.

Attività priva di finanziamenti nel 2020. Centro Nazionale Salute Globale.

Descrizione

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, avviato nel 2001 e coordinato dall'ISS, ha l'obiettivo di monitorare a livello nazionale la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV in gravidanza. Vi collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale.

Rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza ed una fra le maggiori in ambito europeo, con decine di pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, diverse collaborazioni internazionali e partecipazione dei referenti del progetto alla definizione delle linee guida nazionali per la gestione dell'infezione da HIV. L'intero progetto di sorveglianza è da diversi anni privo di finanziamenti. In passato si sono ottenuti fondi attraverso programmi temporanei di finanziamento, per lo più legati a bandi di ricerca. Tale situazione ha portato ad una progressiva riduzione delle segnalazioni. Nel 2020 il carico sulle strutture sanitarie della pandemia da SARS-Cov-2 ha ulteriormente ridotto la quantità dei casi segnalati, scesi ad un numero esiguo ed epidemiologicamente non più rilevante. La prosecuzione delle attività in questa situazione è quindi incerta.

Importanza

L'applicazione di precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza e nei neonati, lo svolgimento del parto mediante cesareo elettivo in presenza di carica virale rilevabile nel plasma, e la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione HIV da madre a neonato fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione dell'infezione da madre a neonato non supera il 2%. La somministrazione di farmaci anti-HIV è quindi raccomandata per tutte le donne HIV-positive in gravidanza, al parto e per i loro neonati nelle prime settimane di vita. È perciò importante mantenere una sorveglianza continuativa, soprattutto sui nuovi farmaci. La necessità di acquisire tali informazioni è particolarmente elevata per gli antiretrovirali in quanto, a differenza degli altri farmaci, questi non possono essere sospesi ma devono essere impiegati in gravidanza per prevenire la trasmissione dell'infezione da madre a neonato.

Risultati ottenuti

I dati raccolti da questo progetto, relativi ormai ad oltre 3500 gravidanze, hanno complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti, ed hanno indicato che anche nel nostro Paese, in linea con altri paesi europei, l'applicazione delle misure preventive sopra indicate ha portato i tassi di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a neonato a livelli inferiori al 2% (1.1% nella presente sorveglianza al dicembre 2020), senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

La sorveglianza ha peraltro negli scorsi anni identificato alcuni punti che si ripropongono all'attenzione anche per il corrente anno:

- permane un elevato tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza: in circa il 20% dei casi delle gravidanze con HIV la diagnosi di HIV avviene in gravidanza. Questo riscontro, se da una parte indica una buona "cattura" di casi di HIV non precedentemente diagnosticati attraverso lo screening per HIV in gravidanza, dall'altra evidenzia la necessità di un maggiore svolgimento del test fra le donne in età fertile non ancora gravide per una diagnosi più precoce dell'infezione;
- il tasso di gravidanze non pianificate rimane elevato fra le donne con HIV, pari a non meno della metà delle gravidanze, e si associa frequentemente alla esposizione in epoca periconcezionale a farmaci di incerta sicurezza per il nascituro ed a successivi aggiustamenti terapeutici. Sarebbe quindi necessario implementare procedure che favoriscano una migliore assistenza alla pianificazione della gravidanza, alle visite e al counselling preconcezionale;
- continuano a verificarsi anche nel nostro Paese, sia pure in numero limitato, casi di trasmissione dell'HIV da madre a neonato, attribuibili a vari motivi, per lo più prevenibili, fra cui prevale il mancato svolgimento del test per tutta la gravidanza. La acquisizione dell'infezione alla nascita rappresenta una situazione grave che richiederà trattamento a vita per il neonato ed è al tempo stesso una condizione oggi sostanzialmente prevenibile. È quindi indispensabile assicurare a tutte le donne la disponibilità del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con maggiore difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

Implicazioni

Da un punto di vista operativo, si confermano alcuni punti di auspicabile intervento già segnalati nelle precedenti relazioni: insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, incoraggiare ed implementare una più diffusa e tempestiva applicazione del test HIV non solo fra le donne in gravidanza, ma, in generale, in tutta la popolazione sessualmente attiva. Per le donne con infezione da HIV già nota, è importante incrementare le strategie di counselling per ridurre il numero di gravidanze non pianificate e consentire alle donne con HIV una gestione più sicura della propria salute riproduttiva.

Attività di Servizio

Nell'area Comunicazione dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento di Malattie Infettive si collocano due Servizi di informazione scientifica per la prevenzione dell'infezione da HIV/AIDS/IST, rispettivamente il Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse – 800 861061 (intervento di counselling – comunicazione personalizzata) e il Sito Uniti contro l'AIDS (comunicazione online).

HIV/AIDS/IST counselling telefonico.

Servizio co-finanziato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità. Dipartimento di Malattie Infettive.

L'attività di counselling telefonico sull'HIV, sull'AIDS e sulle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), a livello istituzionale, viene svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF), che opera all'interno del Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attraverso il Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (TV AIDS e IST) – 800 861061. Tale Servizio, istituito nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS e co-finanziato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità, ha rappresentato la prima esperienza di AIDS Help-line pubblica, a copertura nazionale, impegnata nella prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV e delle altre IST rivolta alla popolazione generale italiana e straniera. A tutt'oggi l'intervento di counselling telefonico continua a rappresentare una delle risposte più efficaci nelle strategie di prevenzione dell'infezione da HIV e delle IST, promosse dal Ministero della Salute. L'impatto positivo di tale impostazione è da ricercare nell'opportunità di erogare alla persona/utente, attraverso un colloquio specialistico mirato e non direttivo, informazioni scientifiche trasformate in messaggi personalizzati, utili per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per la riduzione dei comportamenti a rischio. Il gruppo di esperti del TV AIDS e IST è costituito da ricercatori con diverse professionalità (medici, psicologi, esperti in comunicazione e legali), nonché da collaboratori tecnici enti di ricerca. L'HIV/AIDS/IST counselling telefonico è svolto in anonimato e gratuitamente, dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle ore 18.00; gli esperti rispondono anche in lingua inglese. Tale intervento, permette all'utente di esprimere dubbi, perplessità, paure e, al contempo, di ricevere informazioni conformi ai suoi reali bisogni, rappresentando una vera e propria relazione professionale tra un ricercatore con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche e una persona/utente che esprima una richiesta, un bisogno, una necessità.

Dal 2008, l'equipe dell'UO RCF coordina il Network Italiano *ReTe AIDS*, che attualmente include il TV AIDS e IST e altri 12 Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico appartenenti a strutture pubbliche e non governative, presenti in diverse Regioni del Nord, Centro e Sud Italia (ANLAIDS Sez. Laziale – Roma; ANLAIDS Sez. Lombarda G.V.M.A.S. – Milano; ASA-Associazione Solidarietà AIDS Onlus – Milano; Associazione / Verein Pro Positiv Südtiroler AIDS HILFE – Bolzano; Associazione ARCOBALENO AIDS – Torino; Associazione Spazio Bianco AIDS – Perugia; Centro Giusy InformAIDS – Salerno; Filo diretto-TELEFONO VERDE AIDS Emilia Romagna – Bologna; Linea Telefonica HIV/MTS – Milano; Linea Verde AIDS - ASL Napoli 1 Centro

– Napoli; Segreteria AIDS-Caritas Ambrosiana – Milano; – Roma; Unità HIV – Fondazione Villa Maraini Onlus – Roma). I partecipanti alla *ReTe AIDS*, nel corso del tempo, hanno condiviso i contenuti tecnico-scientifici inerenti l'HIV, l'AIDS e le IST, le modalità comunicativo-relazionali riguardanti l'intervento di counselling telefonico, la maschera e le procedure di data-entry che consentono di arcHIViare i dati, riportati in forma anonima, delle telefonate provenienti da tutti i Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico coinvolti nel Network. Nell'anno 2020, sono stati raccolti i dati relativi a 9.711 telefonate, di queste il 74,6% (pari a 7.246 interventi di counselling telefonico) sono pervenute al TV AIDS e IST dell'ISS, il restante 25,4% dai Servizi facenti parte della *ReTe AIDS*.

Dal 2012, il Servizio, nei giorni di lunedì e giovedì dalle ore 14.00 alle ore 18.00, si avvale della presenza di un consulente in materia legale.

Da luglio 2014 in occasione dell'avvio del Semestre di Presidenza italiano in Europa è stato attivato il contatto Skype *uniticontrolAIDS* (venerdì ore 14.00 - 17.00) per erogare un intervento di counselling telefonico anche a coloro i quali vivano all'estero.

Nel 2018, infine, l'Istituto Superiore di Sanità e l'Università Ca' Foscari di Venezia, in accordo con il Ministero della Salute, hanno attivato un Servizio e-mail di informazione scientifica sulle Infezioni Sessualmente Trasmesse, dedicato esclusivamente alle persone sorde; quanti abbiano dubbi sul proprio stato di salute o abbiano avuto comportamenti sessuali a rischio di contagio possono saperne di più inviando un'e-mail all'indirizzo tvalis@iss.it. Al Servizio e-mail dell'UO RCF rispondono sempre i ricercatori esperti del Telefono Verde AIDS e IST, in modo gratuito ed assicurando la massima riservatezza ai contenuti delle e-mail, secondo le leggi vigenti in materia di privacy.

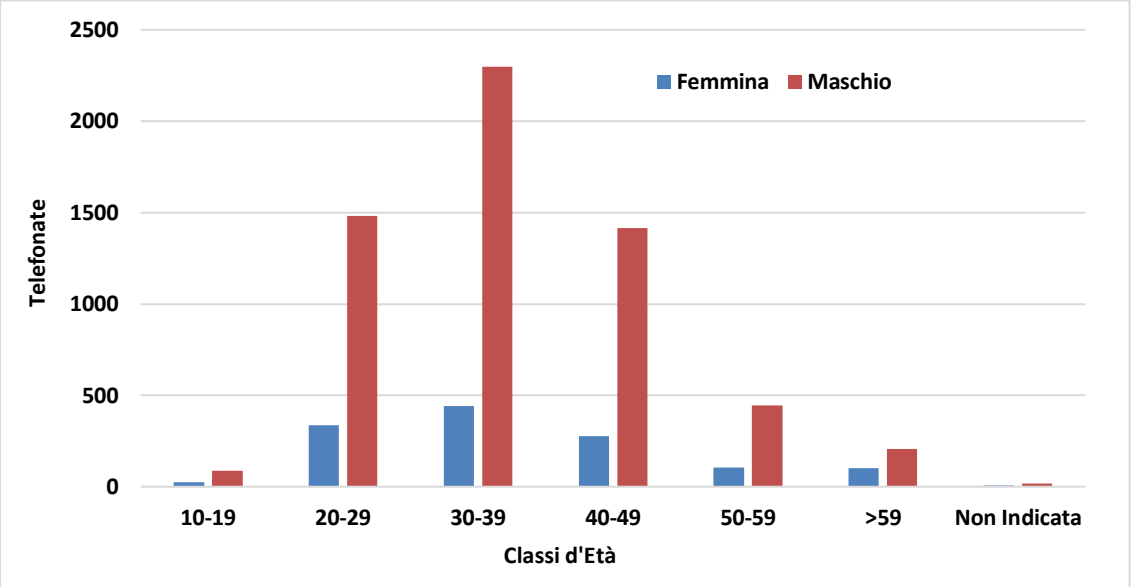
Nell'arco del lungo periodo di attività (1987-2020), gli esperti del TV AIDS e IST hanno risposto, complessivamente, a 811.794 telefonate per un totale di 2.250.863 quesiti riguardanti soprattutto: le modalità di trasmissione delle IST (28,0%), le informazioni sugli esami diagnostici e nello specifico sul test HIV (25,5%) e gli aspetti psico-sociali (13,3%).

Dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolta dal TV AIDS e IST nel periodo gennaio - dicembre 2020

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2020, anno caratterizzato dalla pandemia COVID-19, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 7.246 telefonate, di queste 5.949 (82,1%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.295 (17,9%) da persone di sesso femminile e 2 da persone transessuali.

La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 20 e i 39 anni (62,9%) a rivolgersi al Servizio e, in particolare, il 25,1% fra i 20 e i 29 anni ed il 37,8% tra i 30 e i 39 anni. L'età mediana degli utenti è di 35 anni (range interquartile 29-43). Nella Figura 1 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

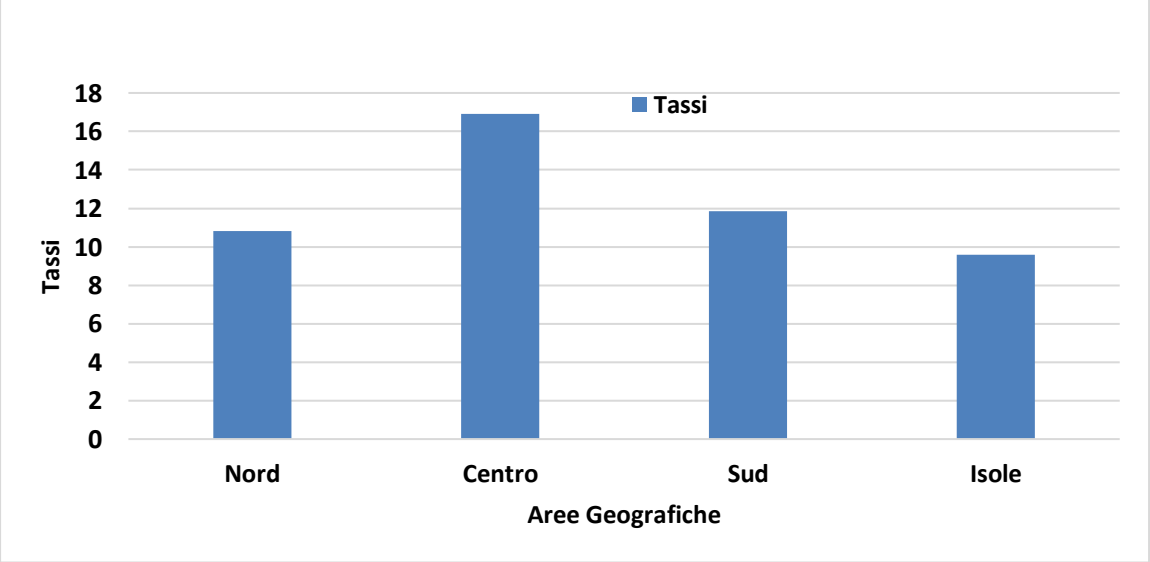
Figura 1 - Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età - Frequenze assolute



Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord Italia sono giunte 2.988 telefonate (41,2%), dal Centro 1.999 (27,6%), dal Sud 1.626 (22,4%), dalle Isole 621 (8,6%), mentre per 12 (0,2%) tale dato risulta mancante. Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti[23] si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto, in rapporto alla popolazione residente, dalle regioni del Centro Italia (Figura 2).

Le 4 Province dalle quali si registra una più alta affluenza di telefonate sono nell'ordine: Roma (14,2%), Milano (9,6%), Napoli (6,8%) e Torino (4,2%).

Figura 2 - Distribuzione delle telefonate per aree geografiche - Tassi per 100.000 abitanti



[23] Calcolati sulla Popolazione residente al 1° gennaio 2020 – dati ISTAT

Nel corso del 2020, poco meno di due terzi delle telefonate giunte al TV AIDS e IST sono da attribuirsi a persone che hanno dichiarato di aver avuto rapporti eterosessuali (61,0%). Fra questi sono inclusi i clienti di prostitute e di transessuali (17,3%), target non facile da individuare e da raggiungere, che può accedere, attraverso il mezzo telefonico, ad informazioni fondate su solide basi scientifiche in merito ai comportamenti a rischio di IST, fornite in modo personalizzato dagli esperti del TV AIDS e IST.

Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti, si riscontra che nel 24,1% dei casi si tratta di persone che, pur non avendo messo in atto comportamenti a rischio (Non Fattori Di Rischio - NFDR), temono di essersi esposte al contagio da HIV o da altri agenti eziologici.

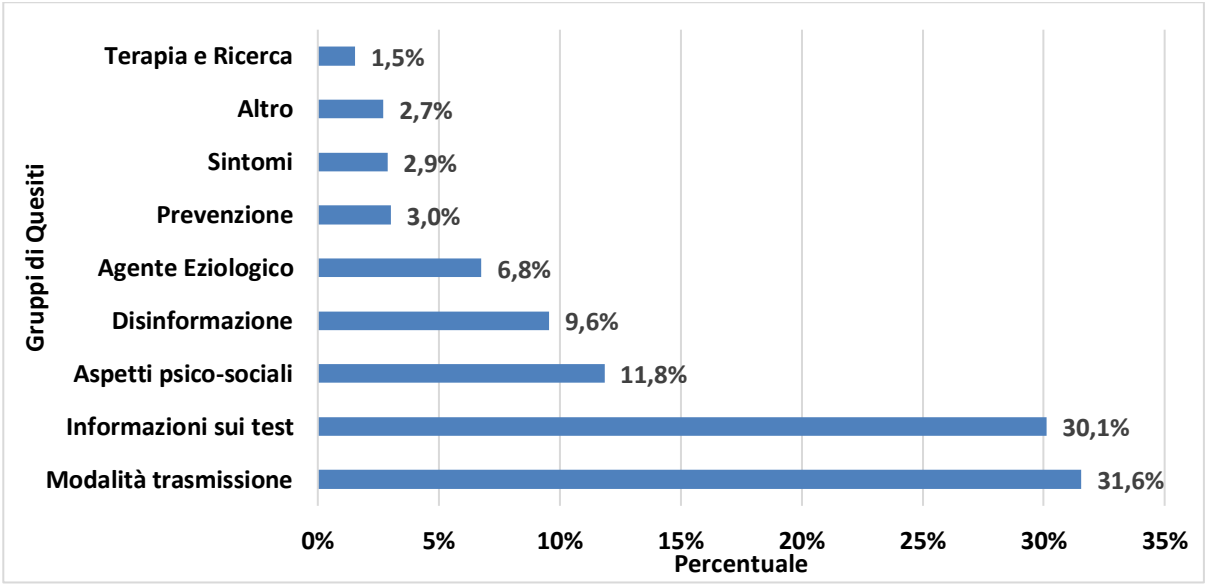
Nel corso del 2020, la percentuale di "Nuove Telefonate" è pari al 55,3%. Si tratta di 4.007 persone che hanno scelto di rivolgersi per la prima volta al TV AIDS e IST, spesso a seguito dell'utilizzo di social network, forum e motori di ricerca.

Dai dati del TV AIDS e IST si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di telefonate nelle quali gli utenti dichiarano di aver effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV. Nel 2020 tale quota è pari al 41,6%

I quesiti e i temi affrontati, all'interno del colloquio di HIV/AIDS/IST counselling, sono stati complessivamente 25.929, come evidenziato nella Figura 3 e hanno riguardato principalmente:

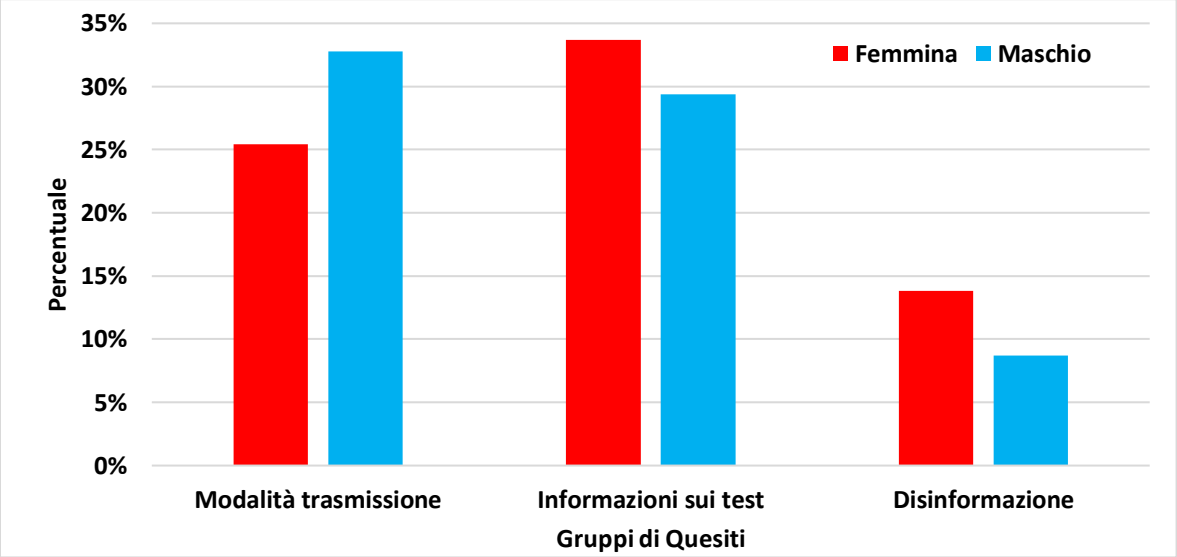
- modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre IST (31,6%);
- informazioni sui test, dove effettuarli, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità (30,1%);
- temi riguardanti l'area psico-sociale (11,8%).

Figura 3 - Distribuzione percentuale dei quesiti per argomento



Sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la distribuzione dei quesiti per sesso. Prendendo, infatti, in considerazione i tre gruppi di quesiti più richiesti, gli uomini sono risultati maggiormente interessati alle modalità di trasmissione degli agenti responsabili delle IST e, in particolar modo, dell'HIV, mentre le donne sono risultate più interessate alle indicazioni circa gli esami diagnostici. Durante il colloquio è emersa, altresì, una differenza in merito alle tematiche associate alla disinformazione, prevalentemente poste da utenti di sesso femminile (*Test chi-quadro*, p-value <0,001) (Figura 4).

Figura 4 - Distribuzione percentuale dei Quesiti per sesso



In riferimento alla popolazione giovanile, nel 2020 il TV AIDS e IST ha ricevuto 697 telefonate (pari al 9,6% del totale) da parte di persone giovani di età compresa tra i 15 e i 24 anni, di queste 558 (80,1%) sono pervenute da utenti di sesso maschile e 139 (19,9%) da utenti di sesso femminile. Nel 68,4% delle telefonate il giovane utente si dichiara eterosessuale. I bisogni informativi dei giovani riguardano in particolar modo le modalità di trasmissione dell'HIV e, più in generale, delle IST (33,6%) e i percorsi diagnostici utili per effettuare i test (28,6%).

Esigenze informative delle persone afferenti al TV AIDS e IST in merito all'emergenza sanitaria da COVID-19 (marzo – dicembre 2020)

Nel 2020, gli esperti hanno accolto esigenze informative degli utenti anche in merito all'emergenza sanitaria da COVID-19. Da marzo a dicembre 2020, sono state rilevate 743 telefonate nelle quali sono emerse tematiche legate agli aspetti clinici e sociali della pandemia in atto soprattutto relativamente alle modalità di prevenzione e di diagnosi. Si tratta di colloqui telefonici che hanno coinvolto per lo più utenti di sesso maschile (83,3%). Le classi d'età maggiormente rappresentate sono 25 – 29 anni (17,8%), 30 – 34 anni (17,5%), 35 – 39 anni (17,2%), 40 – 44 anni (13,3%). Nel 46% delle telefonate pervenute l'utente ha dichiarato di vivere in Regioni del Nord Italia. Per oltre la metà delle telefonate

in cui sono state affrontate tematiche relative al COVID-19, l'utente accedeva per la prima volta al TV AIDS e IST (57,3%). Le persone si sono dichiarate per il 58,0% eterosessuali, per il 27,3% si è trattato di soggetti privi di fattori di rischio per IST; il 9,0% ha affermato di essere omo-bisessuale e nel 5,4% dei casi la telefonata è stata effettuata da una persona con HIV. Il colloquio telefonico ha riguardato per lo più le possibili vie di contagio del SARS-CoV-2 (28,7%).

Tale attività telefonica ha consentito anche di dare informazioni sui servizi nazionali e regionali preposti per l'emergenza da COVID-19, inviando al Numero di pubblica utilità 1500 del Ministero della Salute, ai Numeri Verdi attivati nelle Regioni e Province Autonome, ai Siti ufficiali degli Assessorati alla Salute e di Istituzioni (Protezione Civile, Croce Rossa Italiana, ecc.), addetti a fornire indicazioni alla popolazione presente nei differenti territori.

Sono state, infine, erogate consulenze in materia legale sulle problematiche lavorative manifestate dagli utenti HIV+ a seguito della situazione di emergenza da COVID-19 con particolare riguardo ai profili di tutela della privacy per le persone con HIV. In numerosi casi è stata inoltre segnalata, da queste persone, la maggiore difficoltà, soprattutto durante il lockdown nazionale (marzo-maggio 2020), di accesso ai Servizi Clinici sul territorio per i controlli periodici e per la consegna della terapia antiretrovirale.

In questo modo il TV AIDS e IST si è posto come Servizio nazionale in grado di facilitare la popolazione nell'accedere in modo immediato alle strutture territoriali preposte a dare indicazioni specialistiche sul COVID-19. In più gli esperti del TV AIDS e IST hanno attuato un vero e proprio intervento di prevenzione primaria nell'indicare sistematicamente agli utenti la necessità di mantenere tutte le misure volte ad evitare il rischio di contagio da SARS-CoV-2, in particolar modo nelle relazioni sociali e sessuali con partner sconosciuti.

Dati relativi all'intervento telefonico in materia legale su HIV/AIDS/IST svolto nel periodo febbraio 2012 - dicembre 2020

Da febbraio 2012 è attiva, all'interno del TV AIDS e IST, una consulenza telefonica in materia legale fruibile il lunedì e il giovedì, dalle ore 14.00 alle ore 18.00.

Dalla data di attivazione ad oggi sono pervenute 763 richieste di consulenza per un totale di 912 quesiti prevalentemente su tematiche riguardanti aspetti legislativi nell'area dell'HIV, dell'AIDS e delle IST. Nell'anno 2020, si sono rivolte al TV AIDS e IST 70 persone, chiedendo chiarimenti e indicazioni di natura legale. Gli utenti che usufruiscono di tale intervento, in linea con quanto già rilevato dalla panoramica generale delle telefonate pervenute al TV AIDS e IST, sono in maggioranza persone di sesso maschile (65,7%). L'età mediana di tali utenti è di 42 anni (range interquartile 35-52). La percentuale di persone con HIV che hanno richiesto una consulenza legale è pari al 75,7% del totale, del rimanente 24,3% una percentuale rilevante, pari al 18,6%, è costituita da utenti che telefonano in

quanto parenti o amici di persone con HIV. Il Nord Italia è l'area del Paese da cui proviene la più alta percentuale di richieste di consulenza legale (50,0%).

I 99 quesiti posti hanno per lo più riguardato aspetti di legislazione su HIV/AIDS, specie con riferimento alle implicazioni in ambito lavorativo; a queste, nel corso del 2020, si sono aggiunte, a causa dell'emergenza da COVID-19, ulteriori situazioni di criticità per le persone HIV+, particolarmente a seguito dell'insorgenza di problematiche concernenti la sicurezza sul lavoro e la richiesta di screening preventivo per la ripresa dell'attività lavorativa in presenza (44,4%).

Sono state, inoltre, rilevate nella maggior parte dei colloqui, tematiche relative alla violazione della privacy (21,7%) nonché alle questioni inerenti previdenza e assistenza, invalidità civile, pensioni, permessi ex Legge n. 104/1992 (25,7%).

Negli anni, si è progressivamente assistito ad un sensibile incremento dei quesiti attinenti la mobilità transnazionale delle persone con HIV, per ragioni lavorative o per turismo, con richieste volte a conoscere gli assetti normativi dei paesi di destinazione, nonché i rischi di viaggiare portando con sé scorte di farmaci antiretrovirali. Dagli interventi telefonici in materia legale è emerso quanto tale problematica possa essere complessa nei casi in cui il trasferimento avvenga per motivi lavorativi e la nazione di destinazione richieda verifiche sanitarie in ingresso per tutti gli stranieri che si stabiliscono sul suo territorio. I profili di tutela della riservatezza, anche in queste specifiche situazioni, assumono una dimensione rilevante, poiché la rivelazione dello stato di positività per HIV può avere pesanti ricadute tanto sulla possibilità di stabilirsi nel paese in questione quanto, talvolta, sul mantenimento stesso del posto di lavoro.

In nove anni di attività telefonica in ambito legale, è emerso chiaramente che ai notevoli miglioramenti ottenuti sotto il profilo della sopravvivenza e della qualità della vita per le persone con HIV, come conseguenza delle sempre più avanzate terapie disponibili, non è corrisposto un avanzamento sotto il profilo dell'integrazione e dell'inclusione di tali soggetti nel tessuto sociale. Il permanere dello stigma e delle paure legate ai vecchi pregiudizi riguardanti l'infezione ha condotto ad una situazione paradossale: da un lato si rileva un numero sempre maggiore di persone con HIV in uno stato di salute buono e che chiedono di inserirsi a pieno titolo nel mondo della scuola, della formazione, del lavoro, delle attività sportive e ricreative per realizzarsi in una esistenza soddisfacente e senza limitazioni, dall'altra emerge frequentemente che gruppi sociali, imprese e finanche istituzioni pubbliche oppongono una resistenza a questa integrazione, spesso rischiando di agire in violazione di norme o facendo leva su interpretazioni forzate delle stesse, o ancora operando nelle molte zone grigie che consentono di costruire ostacoli ed opporre resistenze, senza violare apertamente disposizioni normative.

Si continuano a registrare segnalazioni di utenti a cui viene richiesto di eseguire il test come precondizione per l'accesso ad attività professionali e di formazione/tirocinio. Ciò denota una sostanziale assenza di consapevolezza, fra varie tipologie di datori di lavoro, delle norme che disciplinano la possibilità di chiedere il test diagnostico.

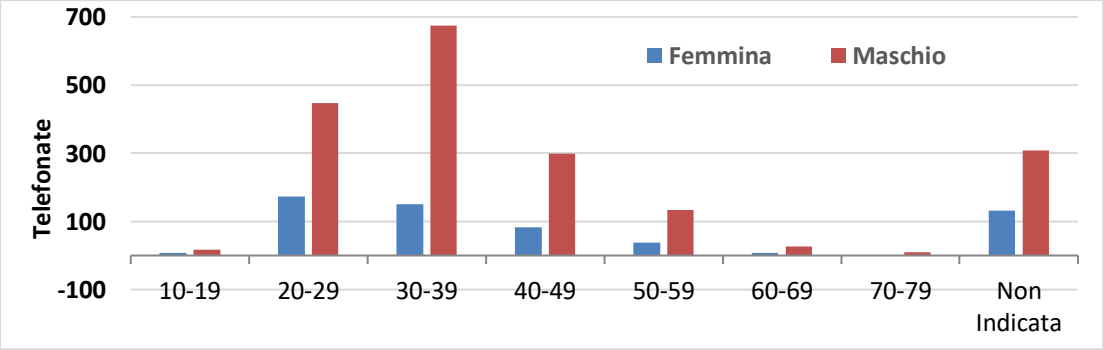
Un tema su cui è presumibile che vi sia in futuro un incremento delle richieste di consulenza telefonica in ambito legale è quello dell'accesso al test diagnostico dei minori. Nella materia, infatti, sono in corso di elaborazione proposte di modifica normativa a seguito del parere dell'Autorità Garante per l'Infanzia e per l'Adolescenza che, nel 2020, ha di fatto dato il proprio assenso ad interventi sulla legge n. 135/90, prevedendo un possibile accesso regolamentato e "protetto" al test anche per i soggetti minori di anni 18. Il consulente legale del TV AIDS e IST ha avviato una collaborazione col Ministero della Salute al fine di approfondire la problematica e fornire elementi utili alla redazione di documenti programmatici, linee guida e proposte di modifica normativa nel senso di una maggiore apertura dell'ordinamento al test diagnostico per i minori, senza trascurare le esigenze di tutela del diritto dei soggetti che esercitano la potestà genitoriale di essere informati.

Dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico nel periodo gennaio - dicembre 2020

L'attività è svolta dai Servizi della ReTe AIDS[24]. Dal 1 gennaio al 31 dicembre 2020, 8 Servizi (tra i quali non è incluso il TV AIDS e IST, i cui dati sono stati presentati nei paragrafi precedenti) dei 13 della *ReTe AIDS,* hanno rilevato un totale di 2.507 telefonate, delle quali 1.917 (76,5%) provenienti da persone di sesso maschile, 587 (23,4%) da persone di sesso femminile e 3 (0,1%) da persone transessuali.

La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 25 e i 44 anni (59,6%) a rivolgersi agli 8 Servizi della *ReTe AIDS*, l'età mediana degli utenti è di 34 anni (range interquartile 28-40). Nella Figura 5 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

Figura 5 - Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età - Frequenze assolute



[24] I dati riportati in questo paragrafo si riferiscono esclusivamente all'attività di 8 Servizi di HIV/AIDS/IST della *Rete AIDS,* che nel 2020 hanno fornito i dati delle telefonate ricevute. L'analisi è stata effettuata su dati aggregati.

Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord Italia sono giunte 1.366 telefonate (54,4%), dal Centro 770 (30,7%), dal Sud 247 (9,9%), dalle Isole 112 (4,5%) per 12 (0,5%) tale dato risulta mancante.

Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti[25] si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto, in rapporto alla popolazione residente, dalle regioni del Centro Italia.

Nel corso del 2020, oltre la metà delle telefonate giunte ai Servizi della *ReTe AIDS* sono da attribuirsi a persone che hanno dichiarato di aver avuto rapporti eterosessuali (54,6%); fra questi sono inclusi anche i clienti di prostitute e di transessuali (11,9%).

Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti che hanno telefonato più frequentemente ai Servizi della *ReTe AIDS*, il 24,0% delle telefonate è stato effettuato da persone che non hanno riferito alcun comportamento a rischio (Non Fattori Di Rischio - NFDR).

In una proporzione di telefonate pari al 16,6% la persona dichiara di essere omo-bisessuale. Mentre la proporzione di telefonate eseguite da persone con HIV non supera il 2,4%

Dai dati delle telefonate pervenute agli 8 Servizi della *Rete AIDS* si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di telefonate nelle quali gli utenti dichiarano di aver effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV; nel 2020 tale quota è pari al 45,1%.

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2020 i quesiti formulati dagli utenti agli esperti dei Servizi della *ReTe AIDS*, sono stati complessivamente 4.726 e, hanno riguardato principalmente:

- informazioni sui test, dove effettuarli, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità (40,8%);
- vie di trasmissione dell'HIV e delle altre IST (33,1%).

Dall'analisi dei dati sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la distribuzione dei quesiti per sesso. Prendendo, infatti, in considerazione i due gruppi di quesiti che emergono con maggiore frequenza negli interventi di HIV/AIDS/IST effettuati dai Servizi della *ReTe AIDS*, gli uomini sono risultati più interessati alle modalità di trasmissione degli agenti responsabili delle IST e particolarmente dell'HIV, mentre le donne sono risultate più interessate alle informazioni inerenti all'accesso ai centri diagnostico-clinici e la fruizione degli esami diagnostici (Test chi-quadro, p-value <0,001)

Questi dati, come già rilevato per le telefonate pervenute al TV AIDS e IST, suggeriscono l'opportunità che nella predisposizione di interventi di prevenzione, sia a livello locale/regionale che

[25] Calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2020 – dati ISTAT

a livello nazionale, si tenga conto delle differenze di genere e si attuino azioni diversificate per uomini e per donne.

Dati relativi all'attività del Sito Uniti contro l'AIDS, svolta nel periodo gennaio – dicembre 2020

L'intervento di counselling erogato dai ricercatori del Telefono Verde AIDS e IST, anche per l'anno 2020, è stato integrato da una comunicazione online per la prevenzione delle IST. Nello specifico, gli esperti dell'UO RCF hanno interagito con la popolazione generale attraverso il Sito Web Uniti contro l'AIDS [link www.uniticontrolAIDS.it], l'account Twitter @UniticontroAIDS, e il canale YouTube uniticontrolAIDS.

Il 2020, caratterizzato dall'emergenza sanitaria da COVID-19, ha comportato l'interruzione di diverse attività e la cancellazione di molti eventi. In questo scenario la comunicazione online ha rivestito un ruolo cruciale, le Istituzioni hanno dovuto fare un grande sforzo comunicativo per fornire corrette, chiare ed immediate informazioni su un'infezione nuova, che si stava diffondendo rapidamente in tutto il globo.

Il Sito Uniti contro l'AIDS ha prontamente pubblicato contenuti aggiornati su COVID-19 affiancando il Sito del Ministero della Salute e quello dell'Istituto Superiore di Sanità, nonché fornendo informazioni sui Servizi territoriali impegnati nell'area delle malattie infettive.

Sono stati, inoltre, creati 50 nuovi argomenti di attualità, molti dei quali sull'infezione da HIV e COVID-19, in cui sono state date risposte mirate alla preoccupazione delle persone che vivono con l'HIV in relazione al SARS-CoV-2 [LINK].

Per conoscere il livello di sostenibilità della terapia antiretrovirale, le conseguenti implicazioni sulla sfera relazionale e sull'ambito lavorativo, con particolare attenzione all'impatto del COVID-19, gli esperti dell'UO RCF hanno realizzato e pubblicato su www.uniticontrolaids.it un questionario tutt'ora attivo rivolto alle persone HIV+ [LINK] (Figura 6).

Figura 6 – Un'immagine del sito www.uniticontrolaids.it

Tutti i diversi contenuti, affiancati dall'attività di social media marketing, hanno permesso di raggiungere, in termini di traffico sul sito web di Uniti contro l'AIDS, circa 200.000 utenti per un totale di oltre 250.000 sessioni e 650.000 visualizzazioni di pagina.

Un aspetto importante è che tra i *referral* del sito sono presenti i siti web di oltre 100 Scuole Secondarie di Secondo Grado dislocate su tutto il territorio nazionale. Inoltre, durante lo svolgimento delle lezioni a distanza in seguito alla chiusura delle scuole, le studentesse e gli studenti hanno utilizzato le informazioni sulla prevenzione delle IST presenti sul sito di Uniti contro l'AIDS.

In occasione della Quinta Giornata Nazionale della Salute della Donna, come per le precedenti edizioni, il Sito Uniti contro l'AIDS e il TV AIDS e IST si sono "*tinti di rosa"* [LINK] supportando le attività del Ministero della Salute.

Per il 1° dicembre 2020, Giornata Mondiale di Lotta contro l'AIDS, il sito web uniticontrolaids.it ha fornito sostengo online alle iniziative sul web delle Istituzioni e delle Associazioni. Fra le notizie pubblicate, l'ampliamento dell'orario del TV AIDS e IST e la partecipazione all'evento musicale live svoltosi a Latina ed organizzato dall'Università *Sapienza* di Roma, Polo Pontino Ospedale Santa Maria Goretti.

L'account Twitter di Uniti contro l'AIDS ha permesso di avere un dialogo aperto, diretto e rapido con la popolazione generale e, al tempo stesso, con influencer su temi della prevenzione dell'HIV e delle altre IST.

L'impiego di piattaforme digitali come Tweetdeck, l'utilizzo degli hashtag e la ricerca per argomenti chiave ha consentito di "ascoltare" la Rete, di intervenire e di ricevere riscontri in tempo reale.

Considerazioni conclusive

L'ampia panoramica fornita dai dati raccolti durante l'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolta dall'equipe dell'UO RCF indica che, nonostante nel 2020 l'attenzione della popolazione sia stata focalizzata sulla pandemia da COVID-19, un notevole numero di persone ha contattato gli esperti del TV AIDS e IST, scegliendo il mezzo telefonico e la modalità in anonimato per esprimere i propri bisogni informativi sulle IST, chiarire dubbi in materia legale e avere indicazioni relative ai Servizi psico-socio-sanitari presenti sul territorio nazionale impegnati nella prevenzione, diagnosi e cura delle diverse infezioni. Sembrerebbe, infatti, che ancora oggi l'infezione da HIV e, a livello più ampio, tutte le altre infezioni trasmesse per via sessuale, siano accompagnate da pregiudizi e stigma. Tali considerazioni assumono una rilevanza maggiore nel 2020, anno segnato dalla pandemia da COVID-19, che di fatto ha richiesto agli esperti del TV AIDS e IST una attenzione specifica alle telefonate in cui è emerso un bisogno informativo dell'utente riguardante i comportamenti da adottare per proteggersi da SARS-CoV-2 e i riferimenti nazionali e regionali

preposti per COVID-19, nonché alle aumentate problematiche lavorative e di gestione terapeutica per le persone con HIV.

Attività di ricerca

L'attività ISS di ricerca nel campo dell'HIV/AIDS è finanziata da Programmi di Organizzazioni e Istituzioni nazionali ed internazionali, quali il Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri, AIFA e i programmi europei ed extraeuropei. Nel 2020, l'attività di ricerca ha compreso: la ricerca biomedica, programmi di prevenzione e di monitoraggio dell'infezione da HIV e le malattie e tumori ad essa associate nonché la ricerca psico-socio-comportamentale.

Ricerca Biomedica

La ricerca biomedica in ISS, nel campo dell'HIV/AIDS, comprende progetti finanziati da Programmi nazionali ed internazionali. Le attività di ricerca sono, di seguito, brevemente descritte.

Finanziamenti Nazionali

HIV-1 Tat e citochine infiammatorie rendono le cellule endoteliali permissive all'infezione da HIV: implicazioni per la storia naturale dell'infezione e la sua eradicazione

Studio privo di finanziamenti per il 2020. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Nel corso di un precedente progetto, finanziato dal Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata) e conclusosi nel novembre 2018, abbiamo dimostrato che cellule endoteliali (EC), attivate da citochine infiammatorie, diventano in presenza di Tat extracellulare permissive all'infezione produttiva da HIV, un dato di estrema rilevanza in considerazione del fatto che le EC rappresentano uno dei tipi cellulari più rappresentati nell'organismo (circa il 7% di tutte le cellule) e, in base ai nostri dati sperimentali ed ai dati rilevati nei tessuti di soggetti infettati, un serbatoio virale potenzialmente molto importante. Nel 2020, nonostante la mancanza di finanziamenti, abbiamo proseguito gli studi e dimostrato che l'effetto di Tat come fattore permissivo per l'infezione produttiva delle EC attivate da citochine infiammatorie si manifesta con virus sia R5-tropici sia X4-tropici, ed è bloccato da anticorpi diretti contro il recettore CD4 ed i corecettori CCR5 e CXCR4. L'infezione delle EC promossa da Tat è produttiva, persistente, ed è trasmissibile a linfociti che vengono in contatto con esse, come accade ad esempio durante la trasmigrazione linfocitaria dal sangue periferico ai tessuti solidi, quali i linfonodi o altri tessuti e organi nell'ambito di una risposta immunitaria locale.

Questi risultati hanno implicazioni patogenetiche importanti, contribuendo a spiegare la progressione verso patologie non associate all'AIDS alle quali persone in trattamento efficace con antiretrovirali vanno frequentemente incontro e il fallimento di tutte le strategie di eradicazione del virus sperimentate finora.

I risultati di questi studi sono stati oggetto di una pubblicazione (Cafaro et al, 2020).

Studi clinici sull'immunità naturale anti-Tat e sul vaccino basato sulla proteina Tat in Italia.

Progetto finanziato dal Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

In studi preclinici condotti dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è sicura ed induce una risposta immune specifica ed efficace, in quanto in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia in primati non umani (*Macaca fascicularis*). Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS ha sponsorizzato una sperimentazione clinica multicentrica di fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1 in individui sieronegativi (approccio preventivo, ISS P-001) e sieropositivi (approccio terapeutico, ISS T-001), arruolati in 3 centri clinici in Italia. Lo studio ha dimostrato sia la sicurezza del candidato vaccinale somministrato a differenti dosi, sia la sua elevata capacità di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale che cellulo-mediata). Il programma di sviluppo clinico del vaccino Tat, finanziato dal Ministero della Salute è proseguito con una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata ed *open label*, condotta su 168 soggetti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale (cART), arruolati in 11 centri clinici in Italia (ISS T-002). I risultati dello studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza dell'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, ma hanno indicato anche che questa vaccinazione è in grado di ridurre significativamente la disregolazione immunitaria e l'immunoattivazione che persistono nonostante la terapia antiretrovirale, promuovendo il ritorno del sistema immunitario all'omeostasi. Inoltre, l'immunizzazione con Tat ha indotto nel sangue periferico una riduzione significativa dei livelli di DNA provirale di HIV. Tale riduzione è associata alla presenza di anticorpi anti-Tat capaci di neutralizzare l'entrata di Env mediata da Tat in cellule bersaglio. Questi risultati hanno confermato il ruolo centrale della proteina Tat nella patogenesi dell'infezione, della riattivazione cellulare, della trasmissione da cellula-cellula e nella formazione dei reservoir virali, e la validità di questo candidato vaccinale nell'immunizzazione terapeutica.

Al fine di valutare la persistenza nel tempo degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, è stato condotto uno studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) con l'obiettivo di estendere il follow-up dei pazienti che hanno preso parte allo studio di fase II ISS T-002. In particolare, lo scopo dello studio era l'acquisizione di informazioni sulla persistenza delle risposte anticorpali indotte dalla vaccinazione e sugli effetti nel tempo sul DNA provirale, un "serbatoio di virus latente" che rimane invisibile al sistema immunitario ed è inattaccabile dalla terapia cART. I risultati di questo studio, attivato nel 2011 e concluso nel 2016, confermano il persistere fino a 8 anni di anticorpi specifici e dell'immuno-ricostituzione promossi dal vaccino Tat. In particolare, i livelli di linfociti T CD4+ sono continuati ad aumentare durante il corso dello studio, con aumenti di circa 100 cellule/µl rispetto ai livelli basali (pre-vaccinazione) a partire dal 4° anno di follow-up, anche in soggetti con un nadir di linfociti T CD4+ ≤250 cellule/µl, un marcatore associato con un ridotto recupero immunologico dopo terapia e prognosi infausta sul lungo

termine. La stratificazione di questi risultati secondo il livello di linfociti T CD4+ al basale indica che il recupero immunologico è particolarmente evidente nei pazienti che hanno livelli di linfociti T CD4+ particolarmente ridotti e quindi più immunocompromessi. L'immunoricostituzione promossa dal vaccino Tat è inoltre associata ad una progressiva riduzione di DNA provirale di HIV a partire dal 3° anno dopo l'immunizzazione, che è continuata per tutti gli 8 anni di follow-up. Il calo de DNA provirale è avvenuto con una velocità in media 4-7 volte maggiore di quella osservata in studi analoghi in pazienti trattati solo con cART. Nei volontari vaccinati, inoltre, la riduzione del serbatoio di virus latente si è associata ad un aumento delle cellule T CD4+ e del rapporto delle cellule T CD4+/CD8+, considerati parametri importanti di ricostituzione del sistema immune. Livelli molto bassi di DNA provirale ed un elevato rapporto dei linfociti T CD4+/CD8+ sono presenti anche in rari pazienti denominati post-treatment controllers, che sono in grado di controllare spontaneamente la riattivazione della replicazione virale dopo aver sospeso la terapia.

Nel loro insieme questi dati indicano che la vaccinazione con Tat possa conferire ai pazienti la capacità di divenire "post-treatment controllers", cioè di controllare il virus senza assunzione di farmaci per periodi di tempo la cui durata dovrà essere valutata con specifici studi clinici. Pertanto, i risultati dello studio aprono la strada a studi di interruzione programmata e controllata della terapia nei volontari in trattamento con cART vaccinati con Tat, attualmente in corso di pianificazione proprio allo scopo di verificare questa ipotesi.

Sempre nell'ambito di questo programma, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche di uno studio osservazionale di 3 anni su 118 persone infette da HIV-1 in trattamento con cART a lungo termine volto a valutare gli effetti della risposta immunitaria anti-Tat sui determinanti virologici e immunologici della malattia (studio ISS OBS T-002). Lo studio, sponsorizzato e condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS è stato attivato nel 2007 e completato nel 2012 presso 9 centri clinici italiani. Le analisi condotte nel corso di questo anno e che sono in corso di pubblicazione indicano che gli anticorpi anti-Tat sono poco frequenti (20% dei partecipanti), confermando i risultati di studi precedenti, persistono nel tempo e promuovono un aumento progressivo del numero di cellule T CD4+ e del rapporto dei linfociti T CD4+/CD8+, come riscontrato anche nei soggetti vaccinati con la proteina Tat. Allo stesso tempo abbiamo osservato che la presenza di anticorpi anti-Tat prodotti naturalmente nel corso dell'infezione è associata al controllo della viremia residua, che potrebbe riflettere un blocco della riattivazione del virus latente presente nei serbatoi virali da parte degli anticorpi anti-Tat. Al contrario, sebbene le risposte cellulari anti-Tat siano presenti ma in effetti riscontrabili nella maggior parte dei soggetti (83%) ma generalmente in maniera incostante, la loro frequenza e qualità sono associate a riduzione dei livelli di DNA provirale nel sangue. Tuttavia è stato anche evidenziato che l'immunità anti-Tat cellulo-mediata, da sola o combinata all'immunità umorale,

è correlata ad un significativo aumento delle cellule NK o delle cellule B. Questi risultati confermano che le strategie vaccinali volte a indurre risposte umorali e cellulari contro Tat possono portare a immunoterapie efficaci sia per l'intensificazione della cART che per la riduzione o l'eradicazione del reservoir dell'HIV.

Nel corso del 2020 è proseguito il nuovo studio osservazionale longitudinale sponsorizzato dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS in collaborazione con l'IFO-S. Gallicano, volto a identificare gli effetti della proteina Tat e della risposta immunitaria anti-Tat (indotta dall'infezione o dalla vaccinazione con Tat) nella formazione e mantenimento dei serbatoi dell'HIV-1 nel sangue periferico di 50 pazienti infetti da HIV in trattamento con cART anti-Tat+ verso 50 pazienti senza anticorpi anti-Tat (ISS OBS T-005). Dopo il completamento della fase pre-screening, le operazioni di arruolamento sono proseguite nonostante le limitazioni imposte al centro clinico dalla pandemia da COVID-19 tuttora in corso e che ha suggerito di emendare il protocollo per includere la valutazione della sierologia per SARS CoV-2 tra le indagini previste dallo studio, dato che le infezioni concomitanti possono promuovere la proliferazione di cellule latentemente infettate da HIV con effetti sulla dimensione dei serbatoi di DNA provirale, obiettivo primario dello studio. Infatti, lo stato di immunodeficienza e la disregolazione immunitaria che caratterizzano l'infezione da HIV espongono le persone con infezione da HIV a maggior rischio di co-infezioni, incluso SARS-CoV-2, oltre che di un decorso clinico più grave.

"Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS".

Progetto finanziato dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Il Programma è stato implementato dal 2008 al 2017 dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS (CNAIDS) in cooperazione con il Department of Health del Sudafrica ed il South African Medical Research Council, e prevedeva attività di supporto i piani strategici del Ministero della Salute del Sudafrica (National Department of Health, NDOH) miranti a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. Il Programma era strutturato in tre componenti: Componente 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati; Componente 2. Trasferimento tecnologico ad una azienda sudafricana a partecipazione pubblica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini in ottemperanza alla normativa GMP (Good Manufacturing Practice); Componente 3. Sperimentazione del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS: preparazione e conduzione del trial vaccinale di fase II denominato ISS T-003.

Breve descrizione del programma:

Componente 1: L' intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevedeva il coinvolgimento dei "Department of Health" provinciali e delle Comunità locali nelle seguenti Provincie: i) Gauteng, Distretto Sanitario "Tswane 1"; ii) Eastern Cape, Distretto Sanitario "OR Thambo"; iii) Mpumalanga, Distretto Sanitario "Ehlanzeni", Distretto Sanitario "Gert Sibande", Distretto Sanitario "Nkangala"; iv) Kwazulu Natal (KZN), Distretto Sanitario "Umzinyathi". Nel quadro di questa componente, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU) nella provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU) nella provincia dell'Eastern Cape. La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione delle Unità di Ricerca Clinica con le Cliniche pubbliche, i laboratori diagnostici pubblici, ed i laboratori centralizzati (ISS, IFO, S. Orsola) in Italia. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arrolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVRU.

Componente 2. L'intervento prevedeva il supporto ed il trasferimento tecnologico per lo sviluppo di una struttura GMP per la produzione di vaccini presso "BIOVAC", nella provincia del Western Cape. L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP ed il trasferimento della tecnologia per la produzione del vaccino Tat contro HIV/AIDS sviluppato dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Componente 3. L'intervento prevedeva la conduzione del trial vaccinale terapeutico di fase II basato sulla proteina Tat (ISS T-003). Il trial vaccinale ha avuto inizio a MeCRU nel febbraio 2012 in 200 pazienti HIV+ in trattamento con HAART ed è stato completato nel 2014. Nell'autunno 2016 è stato inoltre concluso uno studio osservazionale di follow-up (ISS T-003 EF-UP) iniziato nel 2015 con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat nei volontari arruolati nello studio ISS T-003. I risultati di questi studi hanno confermato un aumento del numero di linfociti T CD4+ nei soggetti vaccinati e la persistenza a lungo termine di anticorpi specifici anti-Tat capaci di reagire contro diversi ceppi virali, come osservato nel trial vanale italiano di fase II ISS T-002.

I risultati ottenuti sono stati valutati positivamente dal Department of Health del Sudafrica e da UNIDO (United Nations Industrial Development Organization). Entrambe le organizzazioni hanno incoraggiato il proseguimento degli studi fino a registrazione del vaccino. A tale scopo, è stata creata la Tat Vaccine Partnership che raccoglie partner pubblici e privati nazionali ed internazionali sotto la coordinazione dal Medical Research Council del Sudafrica (SAMRC). La missione della partnership è l'aggregazione di soggetti implementatori e finanziatori pubblici e privati per il completamento della sperimentazione del vaccino Tat e la sua registrazione per la distribuzione alla popolazione. Nel frattempo, i risultati di uno studio di prolungato follow-up del trial vaccinale italiano ISS T-002 hanno

evidenziato un significativo decadimento dei "serbatoi di virus latente" nei soggetti vaccinati. I serbatoi di virus latente sono insensibili alla terapia farmacologica e, a causa della sporadica riattivazione del virus, sono causa di co-morbidità, ospedalizzazione e costringono i pazienti ad un trattamento farmacologico cronico non privo di effetti collaterali. Il decadimento dei serbatoi virali nei soggetti vaccinati apre quindi nuove prospettive per l'eradicazione del virus. Pertanto, nel 2019 è iniziata la preparazione di un piano operativo per la conduzione di uno studio ulteriore di "follow-up" in Sudafrica (ISS T-003 EF-UP*2020*) volto a confermare gli effetti immuno-virologici a lungo termine della vaccinazione, con particolare focus sulla cinetica di decadimento dei serbatoi di virus latente. Lo studio viene finanziato con fondi della Ricerca Corrente del Ministero della Salute. Nel 2020 è stato finalizzato, in condivisione con i partner Sudafricani, il protocollo clinico dello studio. Il protocollo è stato sottoposto all'approvazione del Comitato Etico locale (Sefako Makgatho University Research Etics Committee); l'approvazione è rilasciata nel dicembre 2020.

Studi clinici di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi con gli inibitori della proteasi di HIV.

Progetto finanziato dal Ministero della Salute e da AIFA. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Il Progetto è condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS ed è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) nella terapia dei tumori. Dopo l'introduzione delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (cART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) è stata osservata una riduzione dell'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) come anche una regressione dei tumori nei soggetti che ne erano già affetti. Con l'avvento della cART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive. Questi effetti della terapia cART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la cART esercita effetti antitumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. Gli studi condotti dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e antitumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP)-2.

Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI indinavir in pazienti con KS classico non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con indinavir è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale. Questi dati hanno suggerito che nei

tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia debulking al fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. È stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del KS classico avanzato con indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si proponeva di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio, che ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci ed un finanziamento nell'ambito del Programma Nazionale AIDS del Ministero della Salute, ha confermato la sicurezza e l'attività antitumorale degli HIV-PI anche in pazienti con KS classico avanzato. I risultati delle analisi dei marcatori biologici associati alla patogenesi del KS esaminati durante questo studio che sono in corso di pubblicazione non indicano cambiamenti sostanziali nella popolazione totale valutata dopo la fase di induzione rispetto al tempo basale dell'arruolamento, ad eccezione di un aumento della MMP-2 totale e latente e di una riduzione del numero assoluto di cellule CD4+, CD8+, NK e in particolare di cellule B. Al contrario, sono stati osservati cambiamenti rilevanti durante la fase di mantenimento ed il follow-up post terapia. In particolare, la MMP-2 totale e attiva sono risultate ridotte, mentre le cellule CD4+ e NK sono aumentate in numero assoluto. Tra i marcatori biologici sono state valutate anche le cellule endoteliali circolanti (CEC) e progenitrici di cellule endoteliali (EPC) che non hanno evidenziato variazioni significative rispetto ai livelli basali all'arruolamento.

Caratterizzazione dei genotipi circolanti dell'integrasi di HIV-1 nel Sud del Sudan.

Studio privo di finanziamento per il 2020. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

La diversità genetica di HIV-1 e le mutazioni associate alla resistenza ai farmaci rimangono una sfida per la salute pubblica a livello mondiale, soprattutto in quelle regioni dove il trattamento antiretrovirale è limitato o assente. A causa di decenni di guerra civile nel Sud Sudan, le informazioni sulla diversità genetica di HIV-1 e sulla resistenza del virus ai farmaci antiretrovirali sono assenti. Lo scopo di questo studio, è stato quello di caratterizzare il polimorfismo del gene dell'Integrasi HIV-1 (IN) e le mutazioni di resistenza ai farmaci in 30 pazienti infetti da HIV-1 e naïve al trattamento con inibitori dell'Integrasi. L'analisi filogenetica ha rivelato la presenza di sottotipi D, C, G, A1 e di forme ricombinanti rispettivamente per il 40%, 10%, 13,3%, 23,4% e 13,3%. Inoltre, l'analisi ha evidenziato come i ceppi esaminati, siano posizionati all'interno dell'albero filogenetico, insieme a ceppi virali campionati in altri paesi africani, evidenziando le complesse dinamiche di trasmissione e le loro elevate connessioni. Nonostante non siano state trovate mutazioni principali di resistenza agli INSTI, tuttavia sono state rilevate mutazioni accessorie polimorfe nelle posizioni M50ILR (26,6%), L74I (3,3%) e D232ND (10%), suggerendo che i pazienti sudanesi infetti da HIV-1 non trattati potrebbero

essere suscettibili agli INSTI. I nostri dati suggeriscono che i polimorfismi naturali possono influenzare l'esito clinico dei pazienti sottoposti a diversi regimi di trattamento.

Development and use of non-integrating lentiviral vectors as a novel and safe delivery system for a vaccine against HIV-1.

Progetto finanziato dalla Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute. Centro Nazionale Salute Globale.

Il progetto, coordinato dal Centro Nazionale per la Salute Globale, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente Env di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani (NHP) con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica anticorpale. Nell'ambito di questo progetto, nel 2019 abbiamo valutato il ruolo delle cellule muscolari nell'immunità a lungo termine indotta dalla vaccinazione IDLV. Abbiamo iniziato a valutare se IDLV persiste nel sito di iniezione e fornisce un'espressione dell'antigene prolungata nel tempo. A questo scopo abbiamo immunizzato topi BALB/c con IDLV-GFP per via intramuscolare (IM) o sottocutanea (SC). L'espressione di GFP nel sito di iniezione e nei linfonodi drenanti (dLN) è stata valutata mediante microscopia confocale. Cellule che esprimono GFP sono state rilevate nel sito di iniezione e in dLN 3 giorni dopo sia l'iniezione IM che SC, ma persistevano a livelli inferiori solo nel muscolo di topi immunizzati IM fino a 3 mesi dopo l'iniezione. Abbiamo quindi confrontato l'entità e la persistenza delle risposte delle cellule T antigene-specifiche indotte dalle due vie di immunizzazione mediante saggio IFN-γ ELISPOT. La risposta delle cellule T è stata rilevata fino a 90 giorni dopo la vaccinazione, indipendentemente dalla via di iniezione. Tuttavia, nei topi immunizzati con SC l'entità della risposta è diminuita più rapidamente rispetto ai topi iniettati con IM ($p < 0,05$). Al contrario, non è stato rilevato alcun calo significativo nelle risposte delle cellule T nei topi immunizzati con IM a 90 giorni, suggerendo che la via di iniezione e l'espressione persistente dell'antigene dalle cellule bersaglio trasdotte giocano un ruolo nella durata dell'immunità indotta da IDLV. Successivamente abbiamo valutato se le cellule muscolari di topi immunizzati IDLV-GFP possono presentare l'antigene alle cellule T tramite MHC-I. L'espressione di MHC-I è stata osservata in alcune delle fibre muscolari GFP+, supportando l'ipotesi che le cellule muscolari sono in grado di presentare l'antigene alle cellule T in vivo. Per verificare questa ipotesi abbiamo isolato mioblasti dai tessuti muscolari di topi BALB/c naïve di 3 settimane e li abbiamo differenziati in miociti per eseguire esperimenti di co-coltura con splenociti isolati da topi immunizzati IDLV-GFP. Mioblasti e miociti trasdotti con IDLV-GFP sono stati in grado di stimolare splenociti specifici per GFP, valutato mediante saggio IFN-γ ELISpot. Il

trattamento con un anticorpo anti-MHC-I ha determinato una significativa riduzione delle risposte dei linfociti T, confermando la capacità delle cellule muscolari primarie di presentare l'antigene attraverso MHC-I. Questi dati suggeriscono che il muscolo scheletrico è un serbatoio di antigeni per IDLV che contribuisce all'immunità a lungo termine indotta da IDLV.

In sistemi in vitro abbiamo valutato la capacità della particella IDLV di pseudotipizzare sequenze envelope contenenti la porzione trasmembrana. Abbiamo quindi costruito un vettore lentivirale esprimente una proteina Envelope contenente la porzione di ancoraggio alla membrana cellulare (tmEnv) ed un vettore esprimente l'antigene Env solubile (sENV). Gli IDLV sono stati prodotti, normalizzati per l'attività enzimatica della trascrittasi inversa e analizzati mediante Western Blot (WB) e microscopia confocale (CLSM). I filtri WB sono stati ibridizzati con un anticorpo anti-Env, così come anche le particelle di IDLV valutate mediante CLSM. Nel WB, come previsto, una banda corrispondente a HIV Env è stata trovata solo nei campioni in cui era presente IDLV esprimente tmENV, confermando che l'Env è legato alla membrana IDLV mentre sENV produce trimeri solubili e non è presente nelle particelle IDLV. Per l'analisi CLSM, abbiamo prodotto IDLV-tmENV marcato con il gene reporter green fluorescence protein (GFP). Questo è stato fatto aggiungendo il plasmide pSIV-GagGFP, in cui il carbossi-terminale della proteina SIV-Gag è fuso al GFP, durante la produzione di IDLV-tmENV, consentendo l'incorporazione della proteina di fusione Gag-GFP in particelle IDLV. Gli IDLV marcati con GFP sono stati osservati al CSLM per valutare la stabilità della conformazione Env trimerica sulle particelle virali. La marcatura con anticorpo anti-Env 2G12 o PGT145 specifico per la conformazione nativa trimerica della proteina Env ha evidenziato la co-localizzazione della proteina tmENV con la proteina SIV-Gag su particelle virali, confermando che IDLV-tmENV è pseudotipizzato con trimeri Env nativi.

Innovative human bispecific Ab construct targeting HIV replication, chronic inflammation and immune activation: a route for the cure and beyond.

Progetto finanziato dalla Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute. Centro Nazionale Salute Globale.

La maggior parte degli individui con infezione da HIV in terapia antiretrovirale presentano viremia residua e infiammazione cronica sistemica persistente, che rappresentano i principali ostacoli per il raggiungimento di una cura. Approcci terapeutici finalizzati al loro controllo possono rappresentare una strategia efficace per interferire con il circolo vizioso che s'instaura tra l'attivazione immunitaria e la persistenza di HIV e che è alla base del deterioramento della risposta immunitaria e dello sviluppo di condizioni patologiche. In questo contesto, l'obiettivo di questo progetto, coordinato dal Centro per la Salute Globale e iniziato a dicembre 2019, è di sviluppare nuovi costrutti anticorpali umani monoclonali bispecifici (bs-mAbs) che hanno come bersaglio due molecole/meccanismi patologici,

ovvero CCR5 e CCR2/CCL2. Questi bs-mAbs avranno il vantaggio di interferire simultaneamente con l'ingresso/replicazione dell'HIV e con l'infiammazione e potranno essere utilizzati come componenti di strategie terapeutiche complesse mirate alla cura funzionale dell'infezione da HIV, così come per bersagliare l'infiammazione mediata da CCR2 e CCR5 nelle malattie croniche non trasmissibili e nei tumori. Gli obiettivi specifici del progetto prevedono: 1) definire l'effetto del blocco singolo e combinato di CCR5 e CCR2/CCL2 sulla replicazione virale e sulle risposte antivirali nelle cellule immunitarie che rappresentano i principali bersagli dell'infezione da HIV; 2) isolare un pannello di mAbs monospecifici (ms-mAbs) umani contro CCR5, CCR2 e CCL2 e ingegnerizzare bs-mAbs contro CCR5 e CCR2 e contro CCR5 e CCL2; 3) definire l'effetto antivirale dei mAbs sviluppati in appropriati modelli ex vivo e in vivo. Nel corso del 2020 abbiamo continuato lo studio proof-of-concept basato su due mAbs noti: PRO140 (anti-CCR5) e Plozalizumab (anti-CCR2), espressi in formato scFv. Abbiamo confermato che questi mAbs riconoscono in modo specifico l'antigene espresso in cellule trasfettate. Sono attualmente in corso saggi biologici per verificare la funzionalità di questi mAbs in esperimenti di blocco dell'ingresso di HIV-1 in PBMCs per il PRO140 e di inibizione della chemiotassi in risposta alla CCL2 in monociti per il Plozalizumab. Abbiamo inoltre iniziato lo sviluppo di nuovi mAbs contro CCR5, CCR2 e CCL2. Questi mAbs monospecifici vengono isolati da librerie fagiche umane in formato scFv. A questo scopo, poiché CCR5 e CCR2 hanno una complessa struttura transmembrana, stiamo utilizzando delle viral like particles (VLP) che esprimono CCR5 o CCR2 per le selezioni, mentre per la CCL2 utilizziamo la proteina ricombinante. Infine, abbiamo portato a termine uno studio di mRNA sequencing volto a caratterizzare l'effetto del blocco dell'asse CCL2/CCR2 sul trascrittoma di macrofagi primari umani infettati o meno con HIV-1. I risultati di questo studio sono stati pubblicati su una rivista internazionale peer reviewed con IF.

Progetto CASA (progetto di ricerca operazionale).

Progetto finanziato dal Ministero della Salute e, da giugno 2015, dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo (Convenzione: MAE-DGCS, REP 1798 del 19/06/2015). Centro Nazionale Salute Globale.

L'Africa subsahariana rimane l'area geografica maggiormente colpita dalla pandemia da HIV, nonostante le molteplici iniziative internazionali dirette a contrastare la diffusione dell'infezione. La fragilità dei sistemi sanitari, la scarsa integrazione dei servizi e la mancanza di finanziamenti adeguati sono i principali ostacoli alla possibilità di garantire all'intera popolazione di questa regione africana l'accesso ai servizi sanitari e gli stessi standard di cura dei paesi economicamente più sviluppati. In un contesto di estrema fragilità e povertà, come quello subsahariano, è centrale il ruolo assunto dalla ricerca operazionale, il cui obiettivo è l'ottimale utilizzo delle risorse disponibili per una maggiore efficacia degli interventi.

Il primo paese coinvolto nel progetto è l'Etiopia. Il contributo italiano alla lotta alla povertà è stato, in Etiopia, di notevole rilevanza, con interventi in settori di cruciale importanza, come l'istruzione, l'energia e l'organizzazione dei servizi sanitari. La lotta all'epidemia HIV/AIDS in Etiopia rientra negli obiettivi prioritari che il nostro paese intende perseguire.

Il progetto CASA è in linea con le priorità sanitarie stabilite dal Governo Etiope, che riconosce una stretta correlazione tra miglioramenti in campo sanitario e sviluppo economico del paese.

Condotto dall'ISS in partenariato con due Istituzioni Etiopi (Tigray Health Bureau e Mekelle University), il progetto prevede un'articolata attività di training e la raccolta multicentrica di dati epidemiologici su una coorte di pazienti con HIV/AIDS che intraprendono la terapia antiretrovirale.

Lo studio CASA è stato inizialmente finanziato dal Ministero della Salute e, in tempi successivi (giugno 2015), dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo (oggi Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo, AICS). Nel 2017 allo studio è stato attribuito un ulteriore finanziamento (AICS, Ministero della Salute) per la prosecuzione delle attività nei prossimi tre anni, fino alla prevista chiusura.

Obiettivi e risultati attesi. Lo studio ha l'obiettivo di contrastare la diffusione dell'infezione da HIV attraverso il miglioramento della *retention in care* dei pazienti. Tale obiettivo è perseguibile attraverso la realizzazione di un modello di cura caratterizzato dal coinvolgimento attivo delle Associazioni di volontariato dei pazienti con HIV (Adherence Supporters, ADSs) nel percorso terapeutico dei singoli pazienti. Sono attesi risultati in termini di [1] abilitazione del personale infermieristico all'attività di trainer (*train the trainer approach*); [2] miglioramento di capacità comunicative e conoscenze su HIV/HIV sia da parte del personale infermieristico che degli ADSs; [3] maggiore partecipazione degli ADSs alla gestione della cura del paziente.

Nel 2020, lo studio CASA è stato temporaneamente sospeso, sia a causa della locale situazione emergenziale legata alla pandemia COVID-19 (lockdown in Tigray), sia a seguito dell'improvviso e tuttora in atto conflitto armato, che ha condotto la regione tigrina a un totale isolamento e reso impossibile qualsiasi comunicazione con l'esterno. Il blocco di Internet ha impedito la trasmissione dei dati aggiornati relativi allo studio di coorte, così come gran parte delle attività didattiche svolte normalmente a distanza.

In tempi più recenti si è tentato di ripristinare i contatti, con esiti modesti ma sufficienti a trasmettere allo staff locale un senso di continuità dello studio.

Tali contatti hanno consentito di comprendere alcuni dei problemi che le varie strutture coinvolte nello studio hanno dovuto affrontare per garantire continuità all'assistenza sanitaria, le conseguenze della sospensione di alcuni servizi essenziali, le difficoltà dei collaboratori locali a raggiungere dette

strutture; ostacoli più spesso riconducibili all'assoluta mancanza di sicurezza o a danni infrastrutturali causati dai bombardamenti.

La consapevolezza dei potenziali rischi ai quali il personale CASA sarebbe stato esposto nel tentativo di portare avanti le attività dello studio in tali avverse condizioni, ha indotto ad interrompere ogni attività in loco e a chiedere una proroga della chiusura dello studio, inoltrata all'ente finanziatore (AICS) e dallo stesso concessa.

Si riporta, di seguito, uno schema metodologico, riassuntivo delle attività finora svolte. Si rimanda alle passate relazioni per descrizioni dettagliate delle singole attività svolte negli anni precedenti il 2020.

A. Attività formativa

Training rivolto al personale sanitario (prevalentemente infermieristico) e agli ADSs. Le programmate sessioni evolvono verso un crescente livello di complessità e specificità, tramite la graduale introduzione di nuovi temi. Il training prevede l'alternarsi di sessioni "face-to-face" e periodi di formazione a distanza. Fine ultimo del programma, è quello di abilitare i discenti al trasferimento delle acquisite conoscenze, inizialmente agli ADSs coinvolti nel progetto e successivamente (al termine del percorso formativo) al personale infermieristico operante in altre strutture sanitarie.

1. Training "face-to-face". Sono annualmente organizzati in loco tre seminari "face-to-face", in cui vengono introdotti e discussi nuovi argomenti, oggetto di successivo approfondimento negli intervalli tra un seminario e l'altro (periodo di autoapprendimento). Il materiale formativo viene direttamente fornito ai partecipanti o reso disponibile sul sito web CASA. Le lezioni sono generalmente strutturare in modo analogo per entrambi i gruppi: [1] condivisione degli elaborati realizzati dai partecipanti al training nell'ambito dell'apprendimento a distanza; [2] individuazione dei concetti poco chiari e dei punti chiave negli stessi elaborati; [3] discussione in gruppo; [4] introduzione di un nuovo argomento di studio; [5] assegnazione delle attività di auto-apprendimento.

2. Valutazione finale. Durante l'ultimo seminario di ogni anno (dicembre), viene organizzati esami finalizzati alla valutazione complessiva del percorso formativo svolto. Le prove hanno caratteristiche diverse per ADSs e personale infermieristico. Una volta sostenute le prove, i partecipanti ricevono un feedback individuale che ne evidenzia punti di forza ed eventuali criticità.

3. Apprendimento a distanza. Nel corso dei seminari *"face-to-face",* viene consegnato ad ogni discente il materiale didattico sugli argomenti da approfondire ed assegnati compiti da svolgere nel successivo quadrimestre di auto-apprendimento. In tale periodo verranno svolte attività di gruppo e organizzati momenti di condivisione tra ADSs e personale infermieristico. Lo staff locale ha incontri regolari con i discenti al fine di verificare l'avvenuto svolgimento dei compiti, stimolare la riflessione sugli argomenti trattati, rilevare le difficoltà incontrate durante il percorso di apprendimento.

B. Ricerca operativa

1. Studio longitudinale (coorte CASA). La raccolta multicentrica di dati epidemiologici ha avuto inizio a gennaio 2013, su una coorte di pazienti con HIV/AIDS che iniziavano la terapia antiretrovirale presso le sette strutture sanitarie partecipanti al progetto. I dati aggiornati, regolarmente prelevati dal personale locale (*monitor)* nel corso delle periodiche visite di monitoraggio presso le strutture sanitarie partecipanti, vengono assemblati in un database centrale (Mekelle University) e successivamente trasmessi all'ISS attraverso l'area condivisa di un sito web (virtual office). Sui dati raccolti viene mensilmente eseguita un'analisi descrittiva, visualizzabile nel sito web del Progetto (www.casaproject.info).

2. Ruolo degli Adherence Supporters. Gli ADSs hanno un ruolo chiave nel processo di integrazione e recupero delle informazioni sui pazienti persi al follow-up. Mobilitati sul territorio, essi cercano di rintracciare tali pazienti per poi indurre gli stessi a riprendere i controlli clinici e il percorso terapeutico, attraverso l'utilizzo di strategie persuasive apprese durante il training. Gli ADSs raccolgono sistematicamente, su apposita modulistica, specifiche informazioni poi trasferire in un database per successive analisi. L'intervento diretto degli ADSs è talvolta necessario a rilevare l'avvenuto decesso del paziente, informazione non sempre ottenibile da altre fonti.

STUDIO GF-ISS Prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV in Malawi: analisi dell'aderenza materna ai programmi e salute infantile nel primo anno dal parto.

Progetto finanziato dall'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo – Centro Nazionale per la Salute Globale.

Dal 2011 il Malawi ha adottato, per la prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV (PMTCT) la cosiddetta Option B+, cioè il trattamento di tutte le donne in gravidanza indipendentemente dal loro stato di malattia con continuazione del trattamento per tutta la vita. Questo ha permesso di ridurre i tassi di trasmissione ai bambini a meno del 9% nel 2013. Il successo dell'Option B+ in Malawi è dovuto all'alto tasso di accesso alle cliniche pre-natali delle donne (> 95%) e a una strategia di test di opt-out. La copertura con la terapia antiretrovirale delle donne in gravidanza ha raggiunto l'84% nel 2016.

Inoltre, il Malawi ha introdotto degli identificativi unici per i bambini esposti per permettere il loro monitoraggio e l'eventuale "tracing". La diagnostica dell'eventuale infezione nel bambino viene promossa con un test a 6 settimane (EID, early infant diagnosis) e poi a 12 e 24 mesi.

Permangono alcune importanti problematiche: sebbene la copertura con la terapia antiretrovirale (ART) delle donne in gravidanza sia alta, è stato tuttavia dimostrato che solo il 73% delle donne che

iniziano una terapia in gravidanza sono ancora seguite e in terapia 12 mesi dopo l'inizio della ART. Per quanto riguarda l'EID solo il 70% dei bambini riceve un test HIV entro i 2 mesi di età.

Con sempre più donne che vivono con HIV e ricevono la ART in gravidanza è inoltre molto importante capire gli outcomes a lungo termine dei loro bambini, che sono esposti già in epoca prenatale al trattamento, spesso fin dal concepimento. I bambini nati da madri HIV-positive (bambini "esposti" all'HIV e alla ART) sono sempre più riconosciuti come un gruppo con bisogni di salute specifici. Molti studi hanno dimostrato un'aumentata morbidità (soprattutto su base infettiva) e mortalità in questi bambini prima dell'introduzione dell'Option B+ mentre non sono disponibili dati con la nuova strategia preventiva. Le cause di questa aumentata morbidità e mortalità non sono note (e la mancanza di informazioni sulle cause rende difficili eventuali interventi) ma probabilmente coinvolgono una risposta immunitaria disfunzionale anche se un possibile impatto del crescere in una famiglia con HIV non va sottovalutato.

L'alta incidenza delle malattie infettive, che va comunque confermata, in parte può essere dovuta al ridotto transfer transplacentare degli anticorpi materni (il contributo dei bassi anticorpi materni va delucidato per mettere in atto possibili strategie di immunizzazione materna) e dall'altra ad insufficienti risposte vaccinali, con un possibile impatto negativo su morbidità e mortalità.

Inoltre, gli studi effettuati in precedenza non hanno potuto raccogliere dati contemporanei su una coorte di bambini non-esposti rendendo più difficile capire i rischi effettivi di questa popolazione

Lo studio clinico osservazionale GF-ISS prevede l'arruolamento di 150 donne HIV-positive all'ultima visita pre-natale prima del parto (36° settimana) e dei loro bambini. Lo studio seguirà madri e bambini fino a 12 mesi dopo il parto. È stato messo a punto, in collaborazione con il personale locale, un questionario per lo studio dell'aderenza al programma delle madri postpartum. Il questionario viene somministrato alle donne perse al follow-up che vengono rintracciate dal Counsellor dello studio e registrato su un software specifico.

È stata inoltre arruolata, nelle stesse maternità dove nascono i bambini esposti, una coorte contemporanea di bambini nati da madri HIV-negative (150 bambini non-esposti) che parimenti verranno seguiti per 12 mesi dopo il parto.

Il Progetto ha i seguenti obiettivi:

1. contribuire a definire le cause della bassa retention nei programmi durante il postpartum delle donne in Option B+ e quindi contribuire a diminuire il tasso di perdita al follow-up;
2. contribuire ad aumentare la EID nei bambini esposti;
3. aumentare le conoscenze che permettano di definire se i bambini esposti sono o no una popolazione a rischio sanitario aumentato, che necessitino di sorveglianza e interventi specifici;

4. stabilire nei 2 gruppi di bambini la validità protettiva delle risposte vaccinali a 3 importanti vaccini (HBV, Rotavirus, Pneumococco) per definire se sono necessarie schedule vaccinali diverse nei bambini nati da madri HIV-positive.

Nel corso del 2020 è terminato l'arruolamento delle donne e dei bambini delle 2 coorti dello studio. Nel corso delle visite mensili che vengono effettuate dopo il parto sono stati raccolti i dati antropometrici e le informazioni cliniche relativamente ai bambini arruolati. Sono state effettuate 100 visite domiciliari per la valutazione dell'aderenza al programma delle donne HIV-positive e sono stati compilati i relativi questionari. Nel corso della visita che viene effettuata 6 settimane dopo il parto sono stati raccolti dai bambini arruolati campioni di Dried Blood Spots che permetteranno la valutazione del passaggio transplacentare delle immunoglobuline materne. Nel corso delle visite effettuate 6 mesi e 12 mesi dopo il parto sono stati raccolti campioni di sangue dai bambini per la valutazione delle risposte immunitarie ai principali vaccini. La fine del follow-up è prevista per agosto 2021.

Sviluppo di vaccini innovativi contro l'Herpes simplex virus di tipo 1 e 2.

Progetto finanziato nell'ambito della Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Scopo del progetto è lo sfruttamento delle attività immunomodulatorie di Tat di HIV-1 per lo sviluppo di un vaccino contro Herpes simplex di tipo 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2). Infatti, nonostante i progressi scientifici ed i numerosi tentativi fatti, non esiste ad oggi un vaccino preventivo o terapeutico contro HSV-1 e HSV-2 che possono essere causa di gravi patologie nell'infante e nel soggetto immunodepresso o immunodeficiente, incluso l'anziano. Inoltre, la cronicità delle infezioni erpetiche in generale, che ciclicamente vanno incontro a riattivazioni, è ritenuta un fattore importante nell'immunosenescenza e nell'invecchiamento stesso della persona infetta. Benché sia ancora controverso, si ritiene che la risposta cellulare linfocitaria, ed in particolare la risposta citotossica dei linfociti T CD8+ (CTL), sia determinante nel controllo ed eventuale eradicazione dell'infezione erpetica.

Nostri studi preliminari hanno dimostrato che la vaccinazione di due diversi ceppi di topi con un ceppo di HSV-1 attenuato o reso non replicante ed ingegnerizzato per esprimere la proteina Tat di HIV-1 induceva in entrambi i ceppi murini CTL contro un più ampio spettro di epitopi virali rispetto a quanto osservato dopo infezione con un ceppo erpetico non modificato e ha conferito protezione contro l'infezione con una dose letale di un ceppo erpetico patogeno.

Sulla base di questi risultati è stata avanzata proposta di finanziamento ed il progetto ha ricevuto nel 2020 un finanziamento dal Ministero della Salute nell'ambito della Ricerca Finalizzata. Il progetto, della durata di 3 anni, si propone di confermare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia dei vettori

erpetici esprimenti *tat* già disponibili e dei nuovi che verranno prodotti nell'ambito del progetto, in piccoli animali (topi e cavie).
Le attività inizieranno non appena il ministero metterà a disposizione i fondi assegnati, probabilmente nella prima metà del 2021.

Ruolo della proteina Tat di HIV-1 nella genesi e persistenza dei *reservoir* virali.

Progetto finanziato nell'ambito della Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Benché l'uso di farmaci antiretrovirali nella terapia dell'infezione da HIV risulti nella soppressione della replicazione virale e della carica virale, il virus persiste indefinitamente nei così detti *reservoir* (serbatoi) di virus latente. In questi comparti, HIV è presente in forma di DNA virale silente integrato (*DNA provirale*) o non integrato (*DNA extra-cromosomico*) nel genoma della cellula ospite. Le cellule T CD4+ "memoria" ed "helper" follicolari costituiscono i principali *resevoir* di *DNA provirale*. Macrofagi e cellule dendritiche sono, inoltre, in grado di accumulare e conservare particelle virali di HIV in forma non replicante per lunghi periodi di tempo e rappresentano, pertanto, ulteriori importanti serbatoi di virus persistente. I *reservoir* vengono generati assai precocemente nell'infezione e sono insensibile alla terapia ed invisibili al sistema immunitario, che hanno per target solo il virus in attiva replicazione. I *reservoir* di persistono pertanto indefinitamente, anche dopo l'inizio della terapia cART. I serbatoi virali non sono statici ma, al contrario, vanno incontro ad un processo dinamico di continua deplezione e ri-approvvigionamento (*replenishment*). Questo processo dinamico assicura al virus il costante ed indefinito equilibrio dei serbatoi virali, anche nei soggetti in trattamento con i farmaci antiretrovirali. Si ritiene che la continua deplezione di cellule *reservoir* sia prevalentemente determinata dalla senescenza cellulare e dalla riattivazione spontanea del virus. Il virus latente è infatti accumulato in cellule dall'*emivita* assai elevata ma non illimitata; inoltre, la riattivazione di HIV causa effetti *citopatici* che possono portano a morte la cellula ospite. Benché la riattivazione di HIV possa avvenire anche in assenza di effetti *citopatici*, particolarmente in macrofagi e cellule dendritiche, l'espressione del virus espone la cellula ospite all'azione eradicante dell'immunità cellulo-mediata. Si ritiene che il *replenishment* dei *reservoir* sia determinato dai seguenti fattori: proliferazione omeostatica delle cellule T infettate volta a reintegrare la deplezione per morte cellulare, espansione clonale di cellule T infettate latentemente, replicazione/re-infezione residua in comparti ti tessuto linfatico caratterizzati da concentrazioni sub-ottimali di farmaci. Studi recenti indicano, inoltre, che le cellule endoteliali promuovono attivamente sia la replicazione produttiva che la latenza di HIV in cellule T CD4+ non attivate (*resting T CD4+ cells*). Le cellule endoteliali sembrano, pertanto, svolgere un ruolo chiave sia nella creazione dei serbatoi di latenza che nel loro continuo *approvvigionamento*.

Allo scopo di eradicare i *reservoir* virali, sono state recentemente sperimentati composti in grado di riattivare HIV in pazienti trattati con farmaci antiretrovirali (strategie *shock-and-kill*). Trials clinici controllati basati su queste terapie hanno tuttavia prodotto risultati insoddisfacenti. Per contro, il vaccino terapeutico Tat sviluppato al Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS sperimentato in trial vaccinali di fase II condotti in Italia e Sud Africa ha indotto una significativa riduzione del DNA provirale nel sangue, un marcatore dei serbatoi di latenza di HIV-1. In particolare, a otto anni dalla vaccinazione, il DNA provirale è sceso al di sotto della soglia di rilevazione in una o più misurazioni nel 33% dei pazienti. Il progetto si propone pertanto di chiarire i meccanismi con cui il vaccino Tat agisce sui *reservoir* virali, allo scopo di identificare nuove cure contro HIV in grado di "attaccare" i serbatoi di virus latente e di eradicare il virus. In particolare, gli obiettivi del progetto sono i seguenti:

1. Valutare gli effetti di Tat sulla riattivazione di virus latente. Studi recenti indicano che Tat sia in grado di riattivare HIV in cellule T CD4+ senza indurre attivazione cellulare ed effetti citopatici, ovvero senza danni per la cellula *reservoir*. Ciò configura, pertanto, un meccanismo per l'indefinito mantenimento ed accrescimento dei *reservoir*. Il vaccino Tat potrebbe bloccare questo meccanismo poiché è in grado di indurre anticorpi anti-Tat neutralizzanti. Questa parte degli studi viene condotta aggiungendo Tat a cellule infettate latentemente o isolate da pazienti trattati e misurando la produzione di virus, i parametri di attivazione cellulare e la sopravvivenza delle cellule trattate in presenza-assenza di anticorpi anti-Tat.
2. Valutare gli effetti di Tat nella replicazione di HIV nei comparti ove i farmaci antiretrovirali raggiungono concentrazioni subottimali. La replicazione/infezione "residua" di HIV in questi comparti è estremamente limitata ed i livelli viremici raggiunti nei pazienti sono identificabili solo con saggi ad elevatissima sensibilità. Pertanto, l'infezione procede in questi comparti a dosi di virus (molteplicità di infezione) assai basse e sub-ottimali. I nostri dati indicano che Tat lega Env sulla superficie del virus, formando un complesso di entrata in grado di favorire l'infezione a bassa molteplicità di infezione. Questo meccanismo potrebbe pertanto essere chiave per la capacità di HIV di infettare cellule target in presenza di dosi sub-ottimali di farmaci e per il costante approvvigionamento dei *reservoir*. Sulla base di questi studi è possibile valutare la capacità di anticorpi anti-Tat di bloccare l'infezione Tat-mediata in presenza di concentrazioni sub-ottimali di farmaci antiretrovirali in vari modelli cellulari.
3. Valutare il ruolo di Tat nell'induzione della replicazione produttiva e della latenza di HIV in cellule T CD4+ da parte di cellule dendritiche, endoteliali e monociti/macrofagi. I nostri studi e studi di altri gruppi di ricerca hanno dimostrato che Tat svolge un ruolo chiave nel *cross talk* tra cellule endoteliali e monociti/macrofagi, cellule dendritiche, e cellule T CD4+. Pertanto, questi studi sono volti a studiare gli effetti di Tat sull'infezione di cellule endoteliali e sulla

trans-infezione e la trasmissione di HIV da parte di cellule endoteliali a monociti/macrofagi, cellule dendritiche, e cellule T CD4+. L'effetto di anticorpi anti-Tat verrà studiato anche in questi modelli di infezione.

I risultati fin qui ottenuti confermano la capacità della proteina Tat extracellulare di riattivare il virus latente nei modelli in vitro utilizzati e di indurre infezione produttiva e latente in cellule endoteliali attivate, le quali sono in grado di trasmettere HIV a cellule T CD4+. In questo contesto, nel 2019 è iniziata presso gli *Istituti Fisioterapici Ospedalieri* (IFO) di Roma la fase preparatoria dello studio osservazionale ISS OBS T-005, il cui Protocollo è stato approvato dal Comitato Etico competente nel 2018. Lo studio consentirà di verificare gli effetti di Tat sulla dinamica dei serbatoi di latenza di HIV in soggetti infettati trattati o naïve per la terapia. Nel 2020 è continuata la messa a punto dei sistemi sperimentali per lo studio degli effetti di Tat sulla riattivazione di HIV latente nei linfociti T CD4+ dei pazienti. In particolare, allo scopo di misurare con elevata affidabilità la latenza virale, è stata consolidata la collaborazione con l'Università Carlo Bo di Urbino che, nel quadro del programma, ha ottimizzato una nuova piattaforma basata sulla rilevazione e quantificazione del DNA virale totale ed "extracromosomico". La piattaforma, in grado di distinguere il DNA virale integrato, la cui determinazione fornisce informazioni sul decadimento del serbatoio di HIV "post-integrazione", e il DNA non integrato, che misura il decadimento del serbatoio di HIV "pre-integrazione", nonché l'attività replicativa residua del virus nei pazienti in terapia antiretrovirale, ha superato tutte le fasi della validazione ed è caratterizzata, inter alia, da un incremento di sensibilità e precisione fino al 75% in più rispetto alla metodica "classica". Nel 2020 è stata completata la fase di *pre-screening* sierologico di 370 pazienti; sulla base dei risultati di pre-screening e sono fino ad ora stati arruolati 6 volontari eleggibili per i quali sono state effettuate le analisi previste dal protocollo dello studio.

Studi preclinici e clinici sugli effetti anti-angiogenici ed antitumorali degli inibitori della proteasi di HIV nella prevenzione dello sviluppo e progressione del carcinoma della cervice uterina.

Studio privo di finanziamenti per il 2020. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Nonostante l'introduzione dello screening di prevenzione di massa, il carcinoma cervicale invasivo (CC) è il terzo tumore più frequente nelle donne a livello mondiale e il primo in Africa, rappresentando una causa importante di morbosità e mortalità. Il rischio di sviluppo CC è fortemente aumentato dall'infezione persistente di cellule epiteliali cervicali con ceppi di papillomavirus umano (HPV) ad alto rischio oncogenico (HR), l'agente causale del CC. È importante sottolineare che una frazione significativa di CC è causata da ceppi HR-HPV non coperti dai vaccini HPV attualmente in uso, e che lesioni displastiche della cervice uterina (CIN) possono progredire in CC invasivo nonostante trattamento chirurgico. La terapia del CIN/CC potrebbe quindi trarre notevoli benefici da interventi farmacologici efficaci, volti a colpire bersagli mirati.

L'incidenza e l'aggressività del CIN sono particolarmente drammatici in donne co-infettate da HIV/HPV. Nelle pazienti HIV+, tuttavia, le nuove terapie antiretrovirali combinate (cART) hanno ridotto la comparsa di lesioni CIN o la loro progressione in CC. In tale contesto numerosi dati preclinici e clinici indicano che farmaci antiretrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (PI) esercitano effetti diretti anti-angiogenici e antitumorali contro diversi tumori, compreso il CC, indipendentemente dalla loro attività anti-HIV, indicando che questi farmaci potrebbero rappresentare nuovi candidati antitumorali.

L'obiettivo di questo progetto è quello di studiare gli effetti e di indagare il meccanismo di azione dei PI nella prevenzione dell'insorgenza o progressione del CC utilizzando topi transgenici per le onco-proteine E6/E7 di HPV (topi K14-HPV16/E2) che sviluppano lesioni CIN/CC dopo l'esposizione ad estrogeni, in collaborazione con l'IRCCS Istituto di Candiolo – FPO. In questo modello la progressione del CIN avviene mediante l'attivazione di un "interruttore angiogenico" che porta alla progressione in cancro invasivo, consentendoci quindi di condurre studi specifici sui meccanismi di azione dei PI a livello delle lesioni stesse. I risultati ottenuti e pubblicati nel corso del 2020 indicano che gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita e promuovere la regressione di CC nei topi transgenici. Questo effetto antitumorale è associato ad inibizione dell'angiogenesi all'interno delle lesioni, a riduzione dei livelli di metalloproteinasi della matrice (MMP) -9, del complesso tra vascular endothelial growth factor (VEGF) e il suo recettore, e al concomitante aumento dei livelli dell'inibitore tissutale della metalloproteinasi-3 (TIMP-3), un inibitore naturale dell'attività di MMP. Gli HIV-PI inoltre promuovono la deposizione di collagene IV sulla membrana basale epiteliale e vascolare e la normalizzazione sia dell'architettura che della funzionalità dei vasi. Questa normalizzazione della vascolatura tumorale promossa dagli HIV-PI ha portato a riduzione dell'ipossia tumorale e miglioramento del rilascio e dell'attività antitumorale di farmaci chemioterapici convenzionale. Questo studio identifica l'asse pro-angiogenico MMP-9/VEGF e la sua modulazione da parte di TIMP-3 come nuovi bersagli molecolari degli HIV-PI e indica che questi farmaci sono in grado di bloccare lo sviluppo e progressione del CC. Questi risultati possono portare a nuove indicazioni terapeutiche dell'HIV-PI per il trattamento del CC e di altri tumori sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

In parallelo agli studi in vivo sono stati studiati gli effetti antitumorali degli HIV-PI in linee cellulari CIN/CC in vitro, inclusi effetti su proliferazione, differenziazione, apoptosi e invasione tumorale, espressione/attivazione di MMP come anche sulle vie di trasduzione del segnale deregolate dalle onco-proteine E6 ed E7 di HPV. I risultati di questi studi sono in corso di pubblicazione ed indicano che gli HIV-PI sono in grado di inibire l'attività e l'espressione della metalloproteasi della matrice

extracellulare MMP-9, un enzima che ha un ruolo chiave nello sviluppo del CIN e della progressione in CC, mediante un blocco della via di trasduzione del segnale AKT/Fra-1 in cellule CIN.
Nel loro insieme questi risultati possono portare a nuove indicazioni terapeutiche dell'HIV-PI (drug repositioning) per il trattamento del CC e di altri tumori in pazienti con infezione da HIV o non infetti.

Markers predittivi di risposta persistente alla terapia antiretrovirale: correlazione della presenza di anticorpi anti-Tat con durability dell'efficacia terapeutica.

Progetto privo di finanziamento nel 2020. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Con l'uso sempre più diffuso della cART, identificare parametri immunologici predittivi della durability della risposta terapeutica, e di converso del suo fallimento, costituisce un'importante priorità per il management clinico dei pazienti e, quindi, di sanità pubblica, ma rappresenta anche un'informazione essenziale da fornire al paziente in terapia
A questo riguardo, dati epidemiologici del nostro e di altri gruppi hanno dimostrato che anticorpi anti-Tat sono rilevabili solo in una minoranza (circa 30%) dei soggetti HIV+ e che la loro presenza si associa ad una ridotta o assente progressione della malattia e ad una più rapida e maggiore responsività alla terapia antiretrovirale. Tat (TransAttivatore della Trascrizione) è la prima proteina prodotta dall'HIV, è essenziale per un'efficiente replicazione virale, è rilasciata dalle cellule infette ed esercita numerosi effetti disregolatori, inclusa l'attivazione e il richiamo di linfociti CD4, alimentando così la replicazione e diffusione del virus. A questo riguardo va sottolineato che la cART non ha effetto sull'espressione di geni virali, incluso Tat, che è misurabile anche dopo anni di cART. Inoltre, Tat, prodotto da provirus integrato o non integrato può indurre replicazione virale da entrambi. Tat costituisce pertanto un bersaglio critico per ridurre la replicazione virale residua ed attaccare il serbatoio virale. I risultati ottenuti con l'intensificazione della cART con il vaccino Tat in trial clinici terapeutici di fase I e II corroborano questa ipotesi. In particolare, l'intensificazione della cART con il vaccino Tat ha promosso un significativo e durevole recupero dei linfociti T, e un incremento della percentuale dei linfociti T della memoria centrale (Tcm) CD4+ e CD8+, accompagnata da diminuzione delle cellule della memoria effettrice (Tem, CD4+ CD8+), dati che nell'insieme depongono per una riduzione dell'immunodisregolazione ed un ritorno verso l'omeostasi. Infine, da notare la lenta e progressiva riduzione del DNA provirale nel sangue, che ha raggiunto la significatività dopo 2 anni e con una stima di decadimento dopo 3 anni dalla vaccinazione del 70%. Questa riduzione è significativamente associata alla presenza di anticorpi anti-Tat.
Sulla scorta di queste evidenze epidemiologiche e sperimentali abbiamo investigato retrospettivamente una serie di parametri immunologici e virologici in una corte di soggetti (n=142**)** in trattamento efficace che hanno partecipato ad uno studio osservazionale prospettico (ISS OBS T-002, ClinicalTrials.gov NCT0102455) condotto in 8 centri clinici in Italia, monitorato e validato da

una CRO in accordo con le regolamentazioni GCP e GLP. I soggetti arruolati fra il 2008 e 2011 sono stati seguiti in media per 2 anni con periodicità trimestrale. Dei 118 partecipanti eligibili per lo studio, 23 (19,5%) avevano anticorpi anti-Tat all'arruolamento.

Il progetto si proponeva di delucidare in soggetti HIV+ virologicamente soppressi il contributo degli anticorpi anti-Tat naturalmente presenti alla durability terapeutica, in termini di recupero immunologico.

Sono stati analizzati i dati dei 121 volontari arruolati nello studio osservazionale e raccolti nell'arco di 24 anni con cadenza trimestrale.

I risultati ottenuti indicano che gli anticorpi anti-Tat che si sviluppano naturalmente nel corso dell'infezione in una minoranza dei soggetti si associano in coloro che sono da vari anni in cART efficace ad un recupero del numero dei linfociti CD4+ ed un controllo dell'infezione da HIV superiore a quello osservato in soggetti con le stesse caratteristiche ma privi di anticorpi anti-Tat rilevabili. In particolare, la presenza di risposte immuni a Tat era significativamente associata, rispetto a coloro che non l'avevano, ad un valore di nadir dei linfociti CD4+ più alto, un maggiore controllo della viremia residua, ed un recupero delle conte di CD4 superiore, mentre non si evidenziano differenze in termini di immunoattivazione. In questo studio non si registrava alcun effetto della risposta anti-Env sull'andamento dei parametri analizzati.

Questi risultati sono stati oggetto di pubblicazione (Tripiciano et al, 2021).

Queste informazioni confermano la validità di utilizzare Tat come vaccino contro l'HIV-AIDS e saranno utili per sviluppare nuove strategie di prevenzione e cura e/o migliorare quelle esistenti, nella prospettiva di un approccio medico sempre più personalizzato.

Caratterizzazione del profilo farmacocinetico e farmacogenetico di farmaci antiretrovirali, sottotipi di HIV, forme virali ricombinanti e varianti con mutazioni di resistenza a supporto della gestione clinica di pazienti HIV-positivi da popolazioni migranti o paesi in via di sviluppo.

Progetto privo di finanziamento per il 2019. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

I regimi di combinazione di farmaci antiretrovirali (ARV) (cART) hanno ridotto grandemente la morbilità e la mortalità di soggetti HIV+ grazie alla loro capacità di sopprimere la replicazione virale e favorire il recupero immunologico. Una parte dei soggetti in trattamento, tuttavia, non raggiunge o mantiene una soppressione virologica adeguata a causa di una ridotta aderenza alla terapia, tossicità farmacologica, alterata farmacodinamica, resistenze virali.

Il raggiungimento di un'esposizione ottimale è fondamentale per il successo virologico della cART e, in ultima analisi, della loro efficacia terapeutica. Livelli di farmaci sub-ottimali sono infatti associati all'emergenza di ceppi resistenti che contribuiscono al fallimento virologico, mentre concentrazioni eccessivamente elevate aumentano il rischio di reazioni avverse ai farmaci.

I livelli plasmatici di ARV sono influenzati non solo dall'aderenza alla terapia ma anche dal background genetico della popolazione studiata. È ben documentata infatti un'elevata variabilità interindividuale legata alla presenza relativamente frequente di polimorfismi in geni codificanti per enzimi citocromiali coinvolti nel metabolismo dei diversi ARV.

La valutazione dei livelli plasmatici di ARV può aiutare ad identificare pazienti con concentrazioni adeguate, sub-terapeutiche o tossiche di farmaci, come anche ad identificare pazienti non aderenti. Tuttavia, le finestre terapeutiche degli ARV sono state stabilite sulla base di studi effettuati in paesi sviluppati su soggetti infettati con virus essenzialmente di sottotipo B. Ci sono pochi dati disponibili sull'effettivo raggiungimento dei range terapeutici e della loro validità in soggetti infettati con altri sottotipi virali e diverso background genetico, che vivono o provengono da paesi in via di sviluppo dove la prevalenza dell'infezione da HIV è più elevata, e dove c'è minore accesso all'assistenza sanitaria, inclusa la diagnosi, il monitoraggio immunologico e virologico dell'infezione, l'accesso alla terapia, ed in cui è ben documentata una minore aderenza. È stato ipotizzato inoltre che i differenti sottotipi virali di HIV-1 e forme ricombinanti abbiano differenti proprietà biologiche che potrebbero essere alla base non solo di una differente efficienza di trasmissione e di una diversa progressione della malattia ma anche di diversa sensibilità alla cART (Santoro & Perno, Microbiology 2013). È ben documentata infine la circolazione di ceppi virali con mutazioni che conferiscono resistenza a singoli ARV o intere classi di farmaci.

Il numero delle nuove diagnosi di HIV in persone straniere tende a diminuire. Nel 2019, il 25,2% delle persone con nuove diagnosi di infezione da HIV era di nazionalità straniera. In Italia, il sottotipo B di HIV-1 è largamente diffuso, in particolare nella popolazione italiana autoctona. La popolazione straniera è invece infettata da sottotipi di HIV diversi dal sottotipo B. Dall'inizio degli anni '90 si iniziato ad osservare un aumento delle forme genetiche non-B di HIV-1 in Italia. In particolare, la frequenza di infezioni da forme genetiche HIV-1 non-B è aumentata dal 2.6% nel periodo 1985-1992 al 18.9% nel periodo 1993-2008 (Lai, HIV Med 2010) e molte delle forme non-B erano presenti nella popolazione immigrata. Queste persone, socialmente più fragili, sono notoriamente meno aderenti alla terapia e ciò potrebbe contribuire alla diffusione di varianti resistenti sia nelle comunità degli immigrati che nella popolazione generale.

Con il presente studio ci proponiamo di valutare il profilo farmacocinetico e farmacogenetico di ARV in soggetti HIV+ in trattamento cART provenienti da paesi in via di sviluppo in correlazione con sottotipi/varianti virali e ceppi con mutazioni di resistenza.

In particolare, stiamo studiando pazienti HIV+ in trattamento cART da 2 coorti coordinate dal CNAIDS, di circa 100 pazienti ognuna:

1. pazienti sudafricani arruolati presso la Mecru Clinical Research Unit, Sefako Makhatho Health Sciences University, Gauteng Province, Sud Africa, nell'ambito di studi immuno-virologici in pazienti infetti da HIV.
2. migranti arruolati nell'ambito di un network che coinvolge 8 centri clinici italiani (Brescia, Prato, Firenze, Latina, Napoli, Bari, Cosenza, Lamezia Terme) (Sanarico, Ann Ist Super Sanità 2015), mirato alla sorveglianza della variabilità genetica di HIV in Italia;

Campioni di cellule e/o plasma di questi pazienti vengono valutati per i livelli plasmatici di ARV, polimorfismi dei geni codificanti per enzimi citocromiali coinvolti nel metabolismo degli ARV (nei soggetti con livelli di ARV al di fuori delle finestre terapeutiche), identificazione di sottotipi/forme ricombinanti di HIV-1, identificazione di ceppi con mutazioni di resistenza.

Lo studio delle concentrazioni di ARV raggiunte in soggetti con differente background genetico, infettati con altri sottotipi/varianti virali o ceppi resistenti potrebbe avere importanti ricadute non solo nella gestione clinica di pazienti appartenenti a popolazioni fragili, ma anche ai fini di una sorveglianza epidemiologica/molecolare delle varianti di HIV circolanti nella popolazione generale. Infatti, è ancora poco studiata la prevalenza in Italia dei sottotipi/ forme ricombinanti di HIV-1 e dei ceppi con mutazioni di resistenza in soggetti da paesi in via di sviluppo. Infine, dato che il dosaggio plasmatico di ARV è l'unico mezzo affidabile ed obiettivo per poter accertare il raggiungimento di un esposizione farmacologica ottimale, lo studio del profilo farmacodinamico di ARV in popolazioni diverse da quelle occidentali infettate da virus non-B potrebbe fornire informazioni importanti per la valutazione di studi clinici terapeutici, in quanto i livelli di ARV hanno ricadute evidenti ed importanti sugli stessi indicatori utilizzati per valutare la loro efficacia.

Validazione di un *Realtime PCR assay* per la determinazione del *DNA provirale* di HIV.

Progetto privo di finanziamenti per il 2020. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Lo sviluppo di un saggio per la determinazione del DNA provirale di HIV di facile esecuzione ed elevata affidabilità è essenziale per la misura dei reservoir virali, per la determinazione della persistenza di HIV e per la valutazione di terapie innovative funzionali e/o eradicanti. Il CNAIDS ha da alcuni mesi sviluppato un metodo per la determinazione del DNA provirale sia nella forma integrata nel genoma dell'ospite che nella forma non integrata (*extracromosomica*). Il metodo consiste nell'isolamento del DNA da cellule infettate latentemente, cellule di controllo e cellule del sangue periferico isolate da pazienti infettati con HIV, cui segue l'amplificazione delle sequenze integrate e non integrate di HIV (DNA *totale* virale). Il metodo è in grado, inoltre, di amplificare selettivamente il DNA provirale extracromosomico, consentendo di stimare per differenza la quantità di DNA virale integrato. L'obiettivo di questo progetto è la validazione del metodo. A questo scopo, sono in corso di valutazione i principali parametri di validazione del saggio in considerazione utilizzando linee

cellulari infettate latentemente e campioni di sangue di pazienti naïve al trattamento o in trattamento con antiretrovirali. Questi studi si avvalgono di campioni di sangue provenienti da coorti di pazienti seguiti longitudinalmente sia in studi osservazionali che nei trial vaccinali Tat di fase I e II. Nel 2018 è inoltre iniziata la messa a punta di una metodica di *Single-Genome Amplification* abbinata a *Next Generation Sequencing* per la determinazione dei genomi competenti e defettivi nei serbatoi di virus HIV latente. Sulla base di questi studi, nel 2020, è stata presentata una proposta di finanziamento che ha per obiettivo la determinazione dei meccanismi di decadimento dei serbatoi di virus latente nei soggetti immunizzati con il vaccino Tat. In particolare, lo studio si propone di determinare la cinetica di decadimanto del DNA virale competente per la replicazione e delle forme di DNA virale "defettivo" non replicante. Se finanziato, lo studio consentirà di chiarire se le modificazioni evidenziate dai serbatoi nel tempo riflettano la pressione selettiva esercitata dall'immunità cellulo-mediata e/o l'espansione clonale delle cellule infettate latentemente. A questo scopo, sono disponibili in ISS le biobanche dei campioni di sangue dei pazienti arruolati negli studi vaccinali in Italia ed in Sudafrica.

Applicazione del test dell'Indice di Avidità anticorpale anti-HIV alle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Progetto privo di finanziamento per il 2020. Dipartimento Di Malattie Infettive.

La misura di incidenza e la conoscenza delle caratteristiche delle nuove infezioni da HIV rappresentano strumenti necessari per monitorare l'andamento dell'infezione e per stabilire programmi di prevenzione mirati. L'incidenza dell'infezione da HIV permette di conoscere l'attuale diffusione dell'infezione nella popolazione generale ed identificare i gruppi che sono maggiormente a rischio di infezione. Esistono test sierologici in grado di stabilire una 'datazione dell'infezione al fine di poter stimare l'incidenza di HIV in modo rapido e semplice come l'Indice di Avidità anticorpale anti-HIV (in inglese, Avidity Index = AI). L'AI permette di identificare le infezioni recenti (cioè quelle sieroconversioni avvenute nei 6 mesi precedenti al momento del prelievo, ≤6 mesi) e le infezioni non recenti (sieroconversioni avvenute prima degli ultimi 6 mesi antecedenti il prelievo, >6 mesi) da HIV, consentendo così di poter stimare l'incidenza dell'infezione da HIV.

L'identificazione delle infezioni recenti è particolarmente utile per scopi epidemiologici (diffusione dell'infezione, misura dell'incidenza, stima dei prevalenti, identificazione dei gruppi a rischio, futuri scenari epidemiologici), per scopi clinici (impostazione della terapia), per scopi preventivi (contact tracing, partner notification, valutazione di campagne di prevenzione) e per scopi di sanità pubblica (pianificazione sanitaria, previsioni di spesa). Il COA ha svolto uno studio in collaborazione con il Consortium for the Evaluation and Performance of HIV Incidence Assays (CEPHIA) per la stima del tempo di infezione attraverso modelli matematici. I risultati di questo lavoro sono stati pubblicati in BMC Infect Dis. 2019;

Nel 2020, i partecipanti allo studio hanno aderito alla discussione per l'individuazione delle variabili sulle infezioni recenti verso la definizione della nuova scheda unica della sorveglianza HIV/AIDS, relativamente al progetto "Studio di fattibilità per l'unificazione dei due sistemi di sorveglianza HIV e AIDS, attraverso l'implementazione di una scheda unica di segnalazione e la costruzione di una piattaforma centralizzata nazionale di inserimento dati".

Mortalità delle persone con HIV/AIDS (Progetto incluso nel Piano Statistico Nazionale 2017-2020).

Progetto privo di finanziamento. *Dipartimento Di Malattie Infettive.*

Il COA provvede dal 1987 alla raccolta, analisi e pubblicazione dei dati relativi alle diagnosi di AIDS a fini epidemiologici, ma non dispone dell'aggiornamento dei decessi dei casi di AIDS e per questo collabora con l'ISTAT e il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO). Ogni anno effettua il linkage tra i dati individuali sulle cause di morte e i casi di AIDS notificati al RAIDS analizzando la mortalità, la sopravvivenza e le cause multiple di morte delle persone con AIDS.

Il COA, inoltre, gestisce la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e in collaborazione con l'ISTAT e il CRO di Aviano analizza con il medesimo metodo anche la mortalità dei pazienti con HIV, le cause multiple di morte e la sotto notifica del sistema di sorveglianza.

Nell'ambito di questi progetti è in corso uno studio sull'analisi del profilo di mortalità delle persone decedute per cause HIV/AIDS, ma, non segnalate al Registro Nazionale AIDS. In particolare, vengono analizzati i decessi in cui tra le cause di morte vi è menzionato uno dei codici ICD10 B20-B24 – Malattia da HIV (secondo le regole dell'ICD10). Tra i decessi per AIDS vengono anche annoverati quei casi che, pur non avendo un codice B20-B24, presentano il codice R75 accompagnato da una malattia AIDS-defining.

In tale ambito nel 2020 il COA, insieme all' ISTAT e al CRO di Aviano, ha proseguito uno studio, già iniziato nel 2019, di cross-linkage tra dati del RAIDS e quelli del registro di mortalità dell'ISTAT relativo ai dati 2006-2012, allo scopo di individuare le incongruenze tra i due registri e fornire criteri aggiornati per l'identificazione dei casi di AIDS dai certificati di morte. A tal fine sono state analizzate le principali problematiche legate ai decessi per AIDS riscontrati nei certificati di morte e sono state confrontate le definizioni adottate dal sistema di sorveglianza AIDS con quelle adottate per il registro di mortalità basato sul sistema di classificazione ICD10.

I progetti effettuati sulle cause multiple di morte hanno come obiettivo l'analisi del profilo di mortalità per causa delle persone con AIDS in Italia. Essi si basano su una procedura di record-linkage individuale (utilizzando variabili identificative in forma anonima) tra i soggetti inclusi nel Registro Nazionale AIDS e i certificati di morte raccolti dall'ISTAT nell'ambito della Rilevazione su decessi e cause di morte. Per ciascuno dei soggetti linkati vengono prese in considerazione tutte le patologie

riportate nel certificato di morte, ovvero le cause multiple di morte. L'utilizzo di tale dato consente di analizzare informazioni aggiuntive rispetto a quelle fornite dalla sola causa iniziale, tipologia di dato tradizionalmente più diffusa nell'ambito delle statistiche ufficiali di mortalità.

In tale ambito nel 2020 il COA, insieme all' ISTAT e al CRO di Aviano, ha lavorato su uno studio retrospettivo, con dati relativamente agli anni 2006-2015, con lo scopo di valutare l'eccesso di mortalità per malattie epatiche nelle persone con AIDS rispetto alla popolazione generale utilizzando i dati sulle cause multiple di morte. I risultati dello studio sono stati pubblicati su HIV Medicine (2020).

Progetto "Testa o Cuore".

Progetto finanziato dall'Associazione Volontari Italiani del Sangue (AVIS). Dipartimento Di Malattie Infettive.

Il progetto "Testa o Cuore" nato dalla collaborazione tra AVIS e il Centro Operativo AIDS dell'Istituto superiore di Sanità è iniziato nel 2017 i cui obiettivi sono:

- indagare i comportamenti e le conoscenze in tema di HIV e IST nei donatori di sangue e nelle persone sensibili alla donazione;
- individuare le aree di informazione errata o assente in tema di HIV e IST;
- aumentare la consapevolezza sul rischio di infezione da HIV e altre IST attraverso l'utilizzo di strumenti informativi che erogano contenuti scientifici.

Per il raggiungimento degli obiettivi è stato costruito un questionario suddiviso in due sezioni.

La prima parte dedicata alla raccolta dei dati anagrafici e dei comportamenti a rischio di HIV/IST e alla raccolta di informazioni idonee a stabilire il livello di conoscenza dell'HIV e delle altre IST.

La seconda sezione interattiva, finalizzata a mettere alla prova le conoscenze dei partecipanti sulle IST e al contempo fornire loro degli strumenti educativi al fine di ridurre i comportamenti a rischio.

Il questionario è stato diffuso attraverso il sito web e i canali social dell'AVIS ed è stato, altresì, divulgato dal Servizio Civile Nazionale, dal Forum Nazionale Giovani, AnlAIDS e dai Centri di Servizio per il Volontariato.

La diffusione del questionario ha permesso ai partecipanti, attraverso una modalità agile e divertente, di poter verificare le proprie conoscenze e di acquisire un'informazione corretta e comprensibile mirata a prevenire queste infezioni, specialmente tra i giovani e tra i donatori di sangue.

Hanno partecipato all'indagine 11.257 persone di cui l'80% è risultata donatore di sangue con una età mediana di 34 anni. Quasi la metà dei partecipanti non si è mai informata sulle infezioni da HIV/IST e il 13% dei partecipanti riferisce di non essersi mai sottoposto al test HIV.

Nel 2020 è proseguito lo studio condotto sul sottogruppo dei donatori di sangue (N=9.021) che ha partecipato all'indagine allo scopo di indagare l'esistenza e la diffusione di comportamenti a rischio

di infezione a trasmissione sessuale, nonché, il livello di conoscenza di queste infezioni nel campione di donatori di sangue. Tale studio è in corso di pubblicazione.

Progetto "Studio di fattibilità per l'unificazione dei due sistemi di sorveglianza HIV e AIDS, attraverso l'implementazione di una scheda unica di segnalazione e la costruzione di una piattaforma centralizzata nazionale di inserimento dati".

Progetto finanziato dal Ministero della Salute 2018-2020. Dipartimento Di Malattie Infettive.

Il progetto è iniziato a marzo del 2018 e si è concluso a settembre 2020. Il gruppo di studio è costituito dal Centro Operativo AIDS, dal Servizio Informatico dell'ISS, dal Ministero della Salute, dai rappresentanti delle Sorveglianze HIV regionali selezionate nelle tre aree geografiche del paese, dai rappresentanti delle principali associazioni non governative e da clinici esperti nella cura dell'HIV. Tale studio è nato dall'evidenza che in Italia sono presenti due sistemi di sorveglianza che raccolgono dati sull'infezione da HIV e di AIDS.

La sorveglianza HIV, istituita con Decreto nel 2008, raccoglie informazioni al momento della prima diagnosi di infezione da HIV e il Registro Nazionale AIDS, raccoglie informazioni al momento della diagnosi di AIDS. Allo stato dell'arte, come emerge dalle indagini condotte dal COA co-esistono 22 differenti sistemi di sorveglianza di cui uno per le nuove diagnosi di AIDS e 21 per le nuove diagnosi di infezione da HIV. Tutto ciò comporta variabilità e disomogeneità tra i vari sistemi regionali con conseguenti difficoltà nell'unificazione e nell'analisi dei dati epidemiologici, nonché, l'impossibilità di linkare i dati notificati al RAIDS con quelli notificati alla Sorveglianza HIV in quanto il flusso informativo, la scheda di raccolta dati e l'identificativo individuale sono diversi.

Gli obiettivi del progetto sono quelli di: valutare la fattibilità dell'implementazione di una piattaforma unica nazionale per la sorveglianza HIV/AIDS; costruire una scheda unica di segnalazione, uniforme per tutte le regioni da utilizzare sia per la prima diagnosi di HIV che per la prima diagnosi di AIDS; individuare il codice identificativo univoco da utilizzare per la notifica delle nuove diagnosi di HIV e AIDS.

Nell'ambito dello studio sono stati esaminati e approfonditi i risultati di un'indagine condotta che aveva come obiettivo quello di descrivere i 21 sistemi regionali di sorveglianza HIV. I risultati della suddetta indagine sono stati fondamentali per definire il contenuto della scheda unificata HIV/AIDS. È stato, altresì, elaborato il formato elettronico della nuova scheda unificata. Sono state individuate, sia dal punto di vista informatico che normativo per la tutela della privacy dei dati personali e personali particolari, le soluzioni per il nuovo codice identificativo. È stato, ancora, definito il flusso dei dati, le applicazioni software per la raccolta degli stessi e il formato per garantire la crittografia dei dati, secondo la certificazione ISO 27001 per la sicurezza delle informazioni e la certificazione ISO per la protezione dei dati personali.

Nel corso del 2020 tutti i dettagli tecnici relativi all' elaborazione del prototipo di scheda sono stati raggruppati in un documento che è stato condiviso e approvato dal Data Protection Officer dell'ISS.
È stato organizzato un workshop finale per la restituzione e la diffusione dei risultati a tutti i referenti delle sorveglianze regionali, nonché, a tutti gli esperti impegnati a vari livelli nel flusso della sorveglianza HIV/AIDS. Il workshop si è tenuto a dicembre 2020, su piattaforma online. Hanno aderito all'evento oltre ai partecipanti attivi del progetto (ISS, Ministero, referenti clini, medici infettivologi, alcuni referenti di sorveglianze regionali e delle associazioni) anche gli altri responsabili delle sorveglianze HIV/AIDS regionali e gli esperti impegnati a vari livelli nel flusso della sorveglianza HIV/AIDS.
Nel 2020 è stato pubblicato un articolo a stampa su quotidiano nazionale, con presentazione degli obiettivi del progetto.

Progetto "Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità ed inappropriatezze nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico assistenziale".

Progetto finanziato dal Ministero della Salute - fondi capitolo 4310, 2017-2019. Dipartimento di Malattie Infettive. Progetto privo di finanziamento nel 2020.

I soggetti con Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) costituiscono una popolazione estremamente eterogenea che, diversamente da altre patologie, non si concentra in centri specifici di assistenza ma piuttosto si rivolge a una molteplicità di specialisti e strutture sanitarie, pubbliche e private (medico di medicina generale, dermatologo, ginecologo, urologo, andrologo, farmacista, infettivologo, consultorio, laboratorio di microbiologia). Questa dispersione dei pazienti con IST sul territorio rende difficile descrivere il loro percorso, dal sintomo alla guarigione, e standardizzare le procedure sanitarie per ottimizzare tempi, costi ed efficacia dell'intervento medico.
Alla luce di queste evidenze è risultato urgente poter migliorare il controllo delle IST e dell'HIV, ridurre la loro incidenza e limitarne la diffusione conducendo un'analisi dettagliata dei percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST, evidenziando le inappropriatezze ed individuando soluzioni adeguate.
Per questo motivo, a marzo 2017 è nato il presente progetto coordinato dall'ISS (Unità Operativa 1, UO1) in collaborazione con l'Università Sapienza di Roma (Unità Operativa 2, UO2), che ha avuto l'obiettivo di analizzare il percorso diagnostico-assistenziale delle persone con una diagnosi di IST al fine di migliorare l'assistenza sanitaria in questo settore secondo i bisogni assistenziali del cittadino, di garantire la qualità delle cure, di migliorare l'appropriatezza diagnostico-terapeutica e di ottimizzare le risorse economiche.
Il progetto ha previsto due fasi.

- I fase: è stato condotto uno studio retrospettivo che ha coinvolto 4 Unità Operative (UO) di riferimento per la diagnosi delle IST delle strutture universitarie di Torino (UO3), Firenze (UO4), Napoli (UO5) e Palermo (UO6). Ogni UO ha prodotto, utilizzando i dati arcHIViati di richieste di analisi, un elenco di specialisti infra-struttura, che avevano richiesto accertamenti di laboratorio per le IST nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio.
- II fase: è stato condotto uno studio prospettico che ha portato alla realizzazione di una rete di specialisti infrastruttura (a cui, ciascuna UO di riferimento, ha fatto una formazione ad hoc per partecipare al Progetto). Questi specialisti hanno arruolato persone con una diagnosi confermata di IST e, per ciascun paziente, hanno raccolto (anonimamente) dati socio-demografici e clinici essenziali e ricostruito, sulla base dell'anamnesi patologica prossima, il percorso già effettuato da ciascuno in termini di visite, indagini microbiologiche e/o sierologiche e terapia per quella particolare IST. Gli specialisti hanno quindi riportato l'esito degli eventuali ulteriori accertamenti diagnostici e dei trattamenti prescritti al paziente, nonché l'efficacia della terapia valutata attraverso il follow-up. Inoltre, a tutti i pazienti inclusi nello studio è stato proposto il test HIV e, in caso di esito positivo, il test di avidità anticorpale per valutare se si trattasse di un'infezione da HIV recente. Tutti i dati sono stati inseriti dagli specialisti in una piattaforma online appositamente creata per il progetto. L'ISS si è occupato del management e dell'analisi dei dati. L'ISS, l'Università Sapienza di Roma e tutte le UO hanno partecipato all'interpretazione e alla discussione dei dati.

I risultati preliminari del progetto sono stati presentati durante l'evento finale, organizzato a Roma il 19 febbraio 2019 dalle UO1 e UO2, che ha visto coinvolte tutte le UO ed è stato aperto all'esterno. L'evento dal titolo: "Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) Scenari attuali e prospettive future: proposte operative per un corretto inquadramento diagnostico e assistenziale" ha promosso le conoscenze e la ricerca relativa ai vari aspetti delle IST, ha presentato i risultati preliminari di un'analisi dettagliata dei percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST in Italia, evidenziando alcune criticità del sistema, individuando soluzioni adeguate per monitorare la diffusione di queste infezioni (compreso l'HIV) e proponendo percorsi diagnostico-terapeutici adeguati.

Il progetto si è concluso ufficialmente il 5 marzo 2019, le UO partecipanti hanno completato l'inserimento dei dati nella piattaforma web, così come stabilito nel cronoprogramma del progetto al fine di avere 12 mesi di raccolta dati. L'UO1 si è occupata del management e dell'aggiornamento dei dati, nonché della presentazione dei risultati definitivi nella Relazione scientifica finale inviata al Ministero della Salute.

L'UO1 ha lavorato alla preparazione di un Rapporto Istisan con i contributi apportati da tutte le relazioni del suddetto evento, al fine di raccogliere in un documento finale le idee, i suggerimenti e le proposte emerse durante la giornata. Il rapporto è stato pubblicato a settembre 2020.

Progetto "Sperimentazione di nuovi modelli organizzativi integrati ospedale-territorio per la prevenzione e il controllo delle IST: percorsi diagnostico-assistenziali agevolati ed offerta di screening gratuiti mirati" *Progetto realizzato con il supporto tecnico e finanziario del Ministero della Salute – CCM 2019. Dipartimento di Malattie Infettive. Periodo 2019-2022.*

Il progetto, coordinato dall'ISS, è iniziato il 23 novembre 2019 e si propone di: 1) Sviluppare modelli innovativi per la creazione di reti basate su centri ospedalieri/universitari multidisciplinari ad alta qualità di cura per le IST (hub) integrati con le strutture del territorio (spoke), che riducano le barriere all'accesso ai servizi e che siano potenzialmente flessibili secondo le diverse realtà sociodemografiche e regionali. 2) Individuare i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità diagnostico-assistenziale ad impronta multidisciplinare. 3) Pianificare e sperimentare l'attivazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati per le IST. 4) Valutare la priorità, la fattibilità e la sostenibilità di interventi di prevenzione, quali: campagne gratuite di screening (dirette in particolare a popolazioni chiave quali giovani, MSM, migranti, donne, persone a rischio per infezione da HIV, ecc.), offerta gratuita di specifiche prestazioni diagnostiche ad alto impatto clinico-preventivo, interventi di informazione mirata a popolazioni target.

Oltre al centro coordinatore, l'ISS (UO1) e all'Università Sapienza di Roma (UO2), sono stati coinvolti 6 centri pubblici di riferimento per le IST situati in strutture ospedaliere/universitarie di grandi città: 3 al nord, 1 al centro e 2 nelle isole. Tali centri sono stati selezionati non solo per rispondere a criteri di rappresentatività geografica, ma principalmente perché posizionati a diversi livelli di avanzamento logistico-organizzativo relativamente all'attivazione di reti per le IST: alcuni infatti hanno pianificato o stanno pianificando dei programmi mirati alle IST a livello regionale, provinciale o comunale, mentre altri non hanno ancora predisposto nulla in questo settore.

L'obiettivo generale è lo sviluppo di nuove reti multidisciplinari integrate ospedale-territorio (hub-spoke), finalizzate all'attuazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati e all'offerta di screening gratuiti mirati per le IST. Gli obiettivi specifici sono cinque:

1. Studiare e analizzare lo stato dell'arte sulle strategie di controllo e prevenzione delle IST esistenti nelle regioni coinvolte.
2. Individuare i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità di cura ad impronta multidisciplinare.
3. Pianificare e sperimentare, almeno in due siti tra quelli partecipanti, l'attivazione di percorsi diagnostico-assistenziali che riducano le barriere all'accesso ai servizi per le IST.

4. Valutare la priorità, la fattibilità e la sostenibilità dei seguenti interventi di prevenzione: campagne gratuite di screening (dirette in particolare a popolazioni chiave quali giovani, MSM, migranti, donne, persone a rischio per HIV, ecc.), offerta gratuita di specifiche prestazioni diagnostiche ad alto impatto clinico-preventivo, interventi di informazione mirata a popolazioni target.
5. Elaborare un documento tecnico di riferimento che definisca i nuovi modelli organizzativi integrati per la prevenzione e il controllo delle IST, di facile trasferibilità ad altre realtà geografiche. Divulgare i risultati sia attraverso pubblicazioni scientifiche nazionali ed internazionali che tramite l'organizzazione di un evento finale con la partecipazione di tutte le UO coinvolte nel progetto.

Durante il 2020, le UO hanno studiato e analizzato lo stato dell'arte sulle strategie di controllo e prevenzione delle IST esistenti nelle regioni partecipanti al progetto. L'obiettivo è stato quello di preparare un "dossier tecnico" costituito da due parti, la prima contenente una scheda per rilevare i diversi modelli di avanzamento logistico-organizzativo relativi all'attivazione di reti per le IST nelle regioni partecipanti al progetto e i relativi risultati; la seconda contenente documenti e/o riferimenti normativi e/o linee guida (regionali, provinciali, comunali) relativi all'attivazione di reti per la prevenzione e il controllo delle IST, e alla rilevazione di programmi locali già esistenti nel nostro Paese (escludendo le regioni partecipanti al progetto).

Inoltre, tutte le UO hanno lavorato alla stesura di un documento nel quale sono stati individuati i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità di cura ad impronta multidisciplinare.

Progetto "Sviluppo di strumenti tecnici e pratici per lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST nel contesto scolastico".

Progetto realizzato con il supporto tecnico e finanziario del Ministero della Salute – Direzione Generale della prevenzione sanitaria", 2019. Università di Pisa (il Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive è un'unità operativa). Periodo 2019-2022.

Il progetto, coordinato dall'Università di Pisa è iniziato il 22 novembre 2019, ha come obiettivo generale lo sviluppo di un documento tecnico di riferimento atto a promuovere lo sviluppo e lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di affettività, sessualità e prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) nel contesto scolastico, attraverso lo sviluppo di linee di indirizzo e di strumenti didattici che possano coadiuvare le attività di operatrici/operatori scolastici, educatrici/educatori e altri professionisti che intervengono sul territorio nazionale.

Quattro sono gli obiettivi specifici:

1. Identificazione di opportuni riferimenti documentali nazionali ed internazionali e identificare buone pratiche nel territorio.
2. Elaborazione di un documento di riferimento per lo sviluppo di interventi educativi da attuare nelle scuole.
3. Sviluppo di un pacchetto di strumenti per l'implementazione degli interventi educativi da attuare nelle scuole.
4. Divulgazione dei risultati sul territorio nazionale

In particolare, l'ISS-Dipartimento Malattie Infettive collaborerà al progetto contribuendo all'obiettivo specifico 1, attraverso lo svolgimento di una situational analysis che prevede la raccolta e la valutazione di linee guida e documenti normativi, sia nazionali che internazionali e all'obiettivo specifico 4, attraverso l'organizzazione di un evento conclusivo multidisciplinare a livello nazionale per la condivisione e divulgazione dei risultati.

Nel 2020, l'ISS-Dipartimento Malattie Infettive ha preparato una griglia per la raccolta delle attività educative in corso sul territorio nazionale che successivamente è stata sviluppata e concordata con le altre UO attraverso degli incontri telematici. L'ISS-Dipartimento Malattie Infettive insieme all'UO2-Sapienza hanno lavorato ad una revisione della letteratura italiana (2016-2020), relativamente a linee guida e/o documenti normativi sulle IST e a progetti di educazione sessuale e prevenzione delle IST nelle scuole secondarie di I e II grado.

L'ISS-Dipartimento Malattie Infettive si è occupata del management del database relativo ai questionari sulle attività educative in ambito di affettività, sessualità e prevenzione delle IST svolte nelle scuole secondarie di I e II grado in Italia, nel periodo 2016-2020, inseriti da tutte le realtà/enti/associazioni private, pubbliche o appartenenti al terzo settore, che si occupano di creare e implementare attività educative riguardanti i suddetti argomenti nelle scuole italiane. Successivamente ha analizzato il database (analisi descrittiva). Infine, l'ISS-Dipartimento Malattie Infettive ha collaborato all'individuazione degli indicatori necessari per l'analisi qualitativa del database e collaborato alla stesura del framework per la classificazione delle attività educative, attraverso la partecipazione al gruppo ristretto di UO di progetto.

Progetto "Definizione di strategie di controllo della tubercolosi associata ad HIV in Italia nel contesto di una strategia di eliminazione della malattia tubercolare".

Progetto finanziato dal Ministero della Salute - Dipartimento di Malattie Infettive.

La tubercolosi (TB) resta a livello globale la principale complicanza clinica e la più frequente causa di morte per le persone con infezione da HIV. L'OMS stima che nel 2017 si siano verificati 900.000 casi di TB associata ad HIV pari al 9% del numero globale di casi con circa 300.000 morti che rappresentano il 18% di tutti i decessi dovuti alla TB. Nella regione europea OMS si stimano per il

2016 25.844 casi di TB con positività per HIV, pari al 13.4 % di casi testati, mentre nei soli paesi EU-EEA sui 19.988 casi di TB testati per HIV (69.0% del totale), 895, pari al 4.5% risultavano postivi. In Italia non esistono dati raccolti sistematicamente sull'infezione da HIV tra i pazienti con TB. I dati del registro AIDS mostrano una diminuzione nel tempo del numero assoluto di casi di AIDS con TB alla diagnosi, che passano da 325 nel 1993 a 79 nel 2010. D'altra parte, la diminuzione del numero di casi di TB-AIDS è meno spiccata di quella del numero totale di casi di AIDS, e quindi i casi di TB-AIDS passano dal 6.8% del totale nel 1993 all' 11.0% nel 2010. Per migliorare la qualità delle informazioni su questo fenomeno è stato suggerito di sperimentare sistemi basati sul crosslinkage di diversi sistemi di sorveglianza. L'implementazione di strategie efficaci in questo ambito richiede una conoscenza delle caratteristiche della coinfezione HIV-TB nei diversi contesti epidemiologici. In Italia attualmente i dati disponibili sono molto carenti. In primo luogo, non esiste una stima affidabile a livello nazionale della prevalenza di infezione da HIV tra le persone con TB e di incidenza della malattia TB tra pazienti con infezione da HIV. La carenza di questi dati rende difficile definire la necessità e la programmazione di eventuali interventi formativi. Questo studio è finalizzato a migliorare la comprensione delle caratteristiche epidemiologiche della TB associata ad HIV tramite il cross linkage di registri esistenti come suggerito nell'ambito di strategie di eliminazione della tubercolosi per paesi a bassa incidenza. A livello nazionale verrà eseguito l'incrocio dei registri delle notifiche di TB, AIDS e infezione da HIV. Tale incrocio permetterà di stimare con buona accuratezza il numero e la proporzione di casi di TB che si verificano in persone con HIV e viceversa, le sue variazioni nel tempo e la tempistica del verificarsi della TB rispetto alla diagnosi di HIV/AIDS, ed all'inizio della terapia anti-HIV. A livello regionale questa analisi potrà essere integrata da un cross-linkage del registro delle notifiche di TB e HIV/AIDS con quello delle SDO che riportano gli ICD di TB, HIV e AIDS, ottenendo così anche informazioni su una possibile sottonotifica della TB-HIV associata. Le attività di cross-linkage dei registri avverranno su basi dati esistenti ed accessibili da parte delle UO del progetto. La principale criticità riguarda il rispetto dei principi di privacy per i quali andranno sviluppati protocolli specifici di anonimizzazione dati ed analisi. Inoltre, si ritiene che l'avvio di questa attività, in particolare per quanto riguarda il livello centrale, debba avvenire dopo aver acquisto il parere dell'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali.

Il Progetto ha avuto inizio nel 2019, è coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani e ha coinvolto il COA come unità operativa per migliorare la comprensione delle caratteristiche epidemiologiche della TB associata ad HIV tramite un cross linkage di tre registri: il registro delle notifiche di TB, il Registro Nazionale AIDS e il database nazionale delle nuove infezioni da HIV.

Obiettivo di tale incrocio è stimare con buona accuratezza il numero e la proporzione di casi di TB che si verificano in persone con HIV e viceversa, valutando le sue variazioni nel tempo e la tempistica del verificarsi della TB rispetto alla diagnosi di HIV/AIDS ed all'inizio della terapia anti-HIV.
Durante il corso dello studio il COA ha affrontato l'aspetto di legittimità del cross linkage tra i suddetti registri. L'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali ha stabilito che, alla luce della normativa vigente in tema di Privacy (Regolamento Generale di Protezione dei Dati Personali (RGPD) UE 2016/679 e Decreto Legislativo 30/6/2003, n. 196), il predetto linkage, ovvero il confronto tra dati personali di categorie particolari, quali quelli relativi allo stato di salute (ex art. 9 RGPD) non è possibile fintanto che non intervenga un Atto Legislativo che ne stabilisca la liceità. Il COA ha elaborato i dati del Registro Nazionale AIDS al fine di studiare l'andamento dei casi di Tubercolosi nelle persone con diagnosi di AIDS in Italia negli ultimi 10 anni (2009-2018). Tale lavoro è stato presentato al XVIII Congresso Nazionale SIMIT 2019.
Durante il 2020 si è stati impegnati nella ricerca di un protocollo che permetta il linkage dei registri TB (notifiche) e AIDS a livello nazionale. Tale attività consentirà al gruppo di lavoro di stilare la richiesta del parere per il linkage da inviare al Garante della Privacy.

Nell'attesa di ricevere l'autorizzazione del Garante, il gruppo di studio sarà impegnato ad indirizzare l'analisi sui database regionali ed in particolare a realizzare l'incrocio dei registri TB (notifiche) e AIDS a livello locale.

Progetto "Definizione di una metodologia standardizzata per il monitoraggio del Continuum of Care di HIV e Italia".

Progetto finanziato dal Ministero della Salute 2019-2021. Dipartimento di Malattie Infettive.

Questo progetto si propone di mettere a punto metodologie standardizzate per l'analisi del Continuum of Care delle persone con HIV a diversi livelli, utilizzando diverse fonti di dati, applicando metodologie che siano periodicamente replicabili con un basso impegno di tempo-lavoro e di costi economici. A livello nazionale si propone di utilizzare la metodologia standardizzata basata sull'utilizzo combinato di dati correnti di sorveglianza e di coorti cliniche. A livello regionale alcune regioni hanno provato ad estrarre ed utilizzare i dati dei propri flussi informativi con esiti diversi e in assenza di una metodologia condivisa; si valuterà la possibilità di replicare la metodologia applicata a livello nazionale utilizzando e valorizzando i dati regionali di sorveglianza e delle coorti cliniche locali. Verrà in particolare valutata la retention in care. Inoltre, verrà studiata la possibilità di effettuare stime del CoC in popolazioni chiave che restano solitamente "invisibili" nei sistemi/coorti, così come sono strutturati ad oggi (es: sex-workers, transgender, IDU attivi).

Nel corso del 2020 è stato costituito il gruppo di lavoro formato da membri del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" e da membri della corte ICONA.

Impiego di composti immunomodulatori stimolanti la riattivazione della replicazione di HIV-1 in modelli cellulari di latenza.

Progetto privo di finanziamento nel 2019. Dipartimento di Malattie Infettive, Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è efficace nel contrastare la replicazione del virus HIV-1 e nell'impedire la progressione della malattia. Essa però non è in grado di eradicare il virus, il quale persiste latente nei "reservoir" cellulari, costituiti prevalentemente da linfociti T $CD4^+$ della memoria. Per tentare l'eliminazione dei "reservoir" è stata proposta la strategia "Shock and kill" che prevede una fase iniziale, consistente nell'induzione della replicazione del virus latente in presenza di cART, seguita da una fase successiva volta all'eliminazione delle cellule nelle quali il virus è stato indotto a replicare, mediante l'impiego di farmaci *ad hoc* o ad opera del sistema immunitario. In questo progetto viene valutata la capacità riattivante di composti immunomodulatori e l'effetto sinergico che deriva dalla combinazione degli stessi. La replicazione di HIV-1 dipende infatti dall'attivazione di fattori di trascrizione cellulari prima che il trans-attivatore virale Tat venga sintetizzato. Il progetto ha analizzato il ruolo dei fattori cellulari potenzialmente responsabili della replicazione del genoma virale come AP1, NFAT e NF-kB. Il razionale alla base della scelta è rappresentato da quanto già noto in letteratura circa le vie di trasduzione del segnale coinvolte nella riattivazione dalla latenza del virus nelle cellule T $CD4^+$ central memory (T_{CM}) che rappresentano uno dei maggiori reservoir nei soggetti infetti. È stato quindi sviluppato un modello cellulare di latenza, basato sulla linea cellulare JLat 10.6, in grado di mimare una caratteristica delle cellule T_{CM} che è quella di mantenere il fattore cellulare NF-kB, in uno stato di inibizione quasi completa, essendo questo fattore cruciale per la replicazione del virus in cellule T $CD4^+$ in attiva proliferazione. Le cellule JLat 10.6 sono state ingegnerizzate ad esprimere un super repressore di NF-kB (I□B□ 2N□4). Trattamenti convenzionali con composti come la briostatina-1 e l'esametilenebisacetamide (HMBA) o la ionomicina hanno riattivato sinergicamente l'HIV-1 dalla latenza, anche in condizioni in cui l'attivazione di NF-kB è stata repressa. Utilizzando inibitori della fosfatasi calcineurina, e delle chinasi p38 e MEK1/ MEK2 o shRNA specifici, il fattore di trascrizione c-Jun, componente del fattore dimerico Ap1, è stato identificato come un fattore essenziale che media l'effetto di riattivazione sinergica combinata. Inoltre, l'acido acetilsalicilico (ASA), che è un potente inibitore della chinasi IKK-□, responsabile dell'attivazione di NF-kB, non ha diminuito significativamente la riattivazione in un modello di latenza di cellule $CD4^+$ T_{CM}. Questi risultati hanno dimostrato che la fase di shock dell'approccio

shock-and-kill, può essere raggiunta in assenza di NF-kB, evitando così effetti collaterali indesiderati, essendo NF-kB uno dei principali mediatori cellulari dell'infiammazione. IMPORTANZA Un'attivazione sistemica di NF-kB in pazienti con infezione da HIV-1 derivante dalla somministrazione combinata di diversi composti slatentizzanti potrebbe rappresentare un rischio potenziale, specialmente nel caso di un trattamento prolungato. Il nostro studio fornisce un razionale per l'uso di farmaci antinfiammatori, come l'aspirina, in grado di inibire NF-kB in pazienti sottoposti a terapia cART durante l'approccio shock-and-kill, per evitare potenziali disturbi autoimmuni e infiammatori che possono derivare dalla somministrazione di combinazioni di composti slatentizzanti.

Utilizzo del virus oncolitico VSV-MΔ51, in combinazione con inibitori delle istone deacetilasi (HDIs), come approccio "shock and kill" per l'eradicazione dell'infezione da HIV-1. SGARBANTI OK

Progetto finanziato nel 2020-2021, Bando ISS 5‰. Dipartimento di Malattie Infettive, Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) non è in grado di eradicare l'infezione dai pazienti HIV a causa dello stabilirsi della latenza provirale. Alcuni inibitori delle istone deacetilasi (HDIs) sono in grado di riattivare la replicazione di HIV-1 dalle cellule latentemente infettate nel quadro di una strategia chiamata "shock and kill" che punta all'eliminazione dei serbatoi cellulari in cui il virus si nasconde. Una forma ricombinante del virus della stomatite vescicolare (VSV-MΔ51), utilizzato come virus oncolitico, è in grado, soprattutto quando dato in combinazione con gli HDIs, di eliminare cellule tumorali che presentino difetti nelle vie di trasduzione del segnale degli interferoni di tipo I; i medesimi difetti, a livello funzionale, risultano presenti nelle cellule latentemente infettate con l'HIV-1. L'obiettivo principale del progetto è quello di investigare l'efficacia del VSV-MΔ51, da solo o in combinazione con diversi HDIs, nell'eliminare selettivamente le cellule latentemente infettate utilizzando modelli cellulari di latenza in vitro ed ex vivo.

<u>Finanziamenti internazionali</u>

Long-term persistence of IDLV vectored HIV-Env for induction of protective antiviral antibodies.

Progetto finanziato dal National Institute of Health (USA) tramite la Simian Vaccine Evaluation Units (SVEU). Centro Nazionale Salute Globale.

Il progetto, coordinato dalla SVEU e gestito dal Centro Nazionale per la Salute Globale, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV. Nell'ambito dello studio dei vaccini preventivi è importante sviluppare nuove strategie in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. È stato ampiamente dimostrato che

i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l'antigene di interesse, generando una forte risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell'uso di questo vettore nell'uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell'ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l'antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente antigeni di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Inoltre, cellule dendritiche umane trasdotte con IDLV sono molto efficienti nell'espandere linfociti T antigene-specifici in esperimenti in vitro, dimostrando una potenzialità di sviluppo e di utilizzo nell'uomo. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale.

Nell'ambito di questo progetto, in collaborazione con la Duke University (Durham, North Carolina, USA), abbiamo effettuato l'analisi delle risposte immunologiche in seguito a prime-boost con IDLV esprimente Env su 8 scimmie (*Macaca rhesus*). Il dosaggio degli anticorpi mediante saggio ELISA sui sieri raccolti mensilmente dopo la vaccinazione ha evidenziato l'induzione di elevati livelli di IgG anti-Env in tutte le scimmie. I livelli anticorpali hanno raggiunto un picco a 2 settimane dall'immunizzazione e sono diminuiti lentamente in quattro scimmie mentre hanno raggiunto il picco a 4-6 settimane dopo l'immunizzazione in quattro scimmie, dove sono rimasti a livelli più alti. Il boost con IDLV-Env ha aumentato i titoli di IgG anti-Env in tutte le scimmie. La risposta di picco è risultata rilevabile a due settimane dopo il boost e successivamente i livelli anticorpali sono diminuiti lentamente, ma sono rimasti stabili a livelli più alti rispetto al pre-boost (0,5-1 log) ed erano rilevabili fino a 52 settimane dopo la prima vaccinazione (ultimo punto temporale testato). La presenza degli anticorpi neutralizzanti (NAbs) e stata effettuata utilizzando il ceppo di HIV-1 wild type clade C Tier 1 MW965.26. I risultati indicano che i NAbs contro il virus HIV MW965.26 virus sono stati indotti dopo il boost con IDLV-Env, indicando che l'induzione di NAbs è correlata alla quantità totale di Abs. I primati sono stati quindi infettati per via intrarettale (IR) con SHIV-1157 (QNE) Y173H21 eterologo a basso dosaggio Tier-2 (Fig. 1a). Un gruppo di cinque macachi non vaccinati è stato utilizzato come braccio di controllo. Dopo cinque inoculi IR settimanali, tutti gli animali nel braccio di controllo tranne uno sono risultati infettati. Non c'è stata differenza nell'acquisizione del virus tra i macachi vaccinati e quelli del gruppo di controllo. Abbiamo però osservato un picco di viremia inferiore e una carica virale media inferiore nel tempo nel gruppo dei primati vaccinati rispetto al gruppo di controllo, tuttavia, benchè tali differenze non siano risultate statisticamente significative ($p=0,5952$ e $p=0,7302$, rispettivamente, usando il Wilcoxon exact test). La maggior parte degli animali infetti (8/9) ha

mostrato viremia durevole fino a 65 settimane dopo l'infezione virale e la carica virale media tra il vaccino e i gruppi di controllo è risultata essere la stessa alla settimana 65 dopo l'infezione (3 vs 3.1 log Copie di RNA/mL, rispettivamente). Questi risultati indicano che il regime vaccinale precedentemente somministrato a questi macachi non si è dimostrato efficace nel prevenire l'acquisizione del virus in seguito ad inoculo intrarettale.

EAVI2020.

Progetto finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito di H2020. Centro Nazionale Salute Globale.

Studi recenti hanno messo in luce come i classici approcci vaccinali che utilizzano la semplice immunizzazione con proteine virali non siano sufficienti per indurre una risposta immunitaria protettiva cntro l'HIV. Al contrario, nuove tecnologie legate allo sviluppo razionale di immunogeni di ultima generazione hanno messo in evidenza come la combinazione di due approcci indipendenti, cioè la produzione di anticorpi neutralizzanti (bNAb) nei confronti della proteina Env e la stimolazione di una efficace risposta citotossica nei confronti di geni strutturali di HIV-1 quali Gag e Pol, possono essere in grado di proteggere dall'infezione o favorirne il contenimento. In questo contesto si inserisce il progetto collaborativo di ricerca EAVI2020 (European AIDS Vaccine Initiative 2020). Il consorzio EAVI2020 è composto da un team di 22 partners appartenenti a università, istituti di ricerca e aziende biotech provenienti da tutta Europa, ma anche dall'Australia, dal Canada e dagli Stati Uniti, altamente competitivi per quanto riguarda la biologia dell'HIV-1 e gli approcci vaccinali, uniti in uno sforzo mirato a sviluppare vaccini protettivi e terapeutici contro HIV-1. Lo scopo del progetto, iniziato nel novembre del 2015, è quello di validare nuove ed innovative formulazioni vaccinali basate sullo sviluppo razionale degli antigeni Env e Gag-Pol di HIV-1. In particolare, nel corso del 2019 abbiamo continuato la valutazione degli anticorpi anti-Env. In particolare dopo l'immunizzazione con IDLV, gli animali sono stati immunizzati due volte con la proteina HIV-Env ConM SOSIP in adiuvante MPLA e successivamente due volte con la proteina HIV-Env UFO664 SOSIP in MPLA. Dopo i due boost aggiuntivi con la proteina adiuvata con MPLA ConM SOSIP e i due boost aggiuntivi con la proteina adiuvata con MPLA UFO664 SOSIP, abbiamo valutato la presenza di anticorpi neutralizzanti (nAb) contro lo pseudo-virus MW965.26 Clade C di livello 1A e contro lo pseudo-virus di livello 2 ConS (autologo) e Ce1176_A3 (eterologo) (in collaborazione con Celia LaBranche, Duke University, Durham). Anche l'attività neutralizzante contro il virus pseudo-tipizzato MLV è stata testata come controllo negativo per l'attività inibitoria non specifica dell'HIV nel test. Dopo l'immunizzazione con la proteina ConM SOSIP abbiamo rilevato un'attività nAb di livello 1 a partire dalla sesta settimana che è aumentata dopo ogni boost. Abbiamo rilevato un'attività nAb autologa di livello 2 in due dei cinque animali alla settimana 64 (due settimane dopo il primo

boost proteico) che è scesa a livelli non rilevabili prima della seconda immunizzazione con la proteina, ma è poi aumentata a titoli sostanzialmente più alti entro due settimane dopo la seconda immunizzazione con la proteina (settimana 76). L'attività neutralizzante è poi nuovamente diminuita a un livello non rilevabile alla settimana 80 in questi due animali. Non abbiamo rilevato attività neutralizzante di livello 2 eterologa (Fig. 1). Poiché è molto raro vedere l'attività nAb dopo la prima somministrazione di proteine, questi dati suggeriscono che il priming per la produzione di nAb si è verificato in questi due animali con le precedenti immunizzazioni da IDLV. Dopo l'immunizzazione con la proteina SOSIP UFO664, abbiamo rilevato la neutralizzazione del ceppo immunogeno, CON-S, in quattro dei cinque animali che sono apparsi e poi scomparsi intorno alle settimane 96 e/o 108. I titoli di neutralizzazione erano molto deboli in 3 animali mentre più alti in un animale, in particolare alla settimana 96. Non abbiamo rilevato la neutralizzazione di Ce1176 (virus eterologo di livello 2 con clade C) in nessuno dei campioni.

In un nuovo studio abbiamo valutato l'immunogenicità, la sicurezza e l'efficacia in macachi rhesus di un vettore IDLV basato su SIV che esprime immunogeni Env gp140 sequenziali derivati da un individuo con infezione da HIV-1 CH505 che ha prodotto le linee bnAb CH103 e CH235. L'immunizzazione con IDLV che esprime CH505 Envs sequenziali ha indotto livelli di anticorpi funzionali elevati e persistenti in grado di neutralizzare il virus HIV-1, a livelli più alti delle risposte anticorpali indotte da immunizzazioni che utilizzano protocolli differenti, come proteine o DNA +/- proteine che veicolano le stesse sequenze di CH505. Rispetto alle scimmie immunizzate con un vettore che esprime solo Env, quelle immunizzate con la combinazione di IDLV che esprime la proteina Env e CH505 Env ha dimostrato una maggiore durata delle risposte anticorpali a sei mesi dopo l'ultima immunizzazione. Inoltre il picco di viremia dopo l'infezione virale è stato più basso, risultando in un migliore controllo del virus dopo il challenge autologo SHIV-CH505. Inoltre, non abbiamo trovato evidenza di mobilizzazione o ricombinazione del vettore nelle scimmie immunizzate ed infettate dal virus.

SIALON II.

Progetto finanziato dalla Commissione Europea, privo di finanziamento per il 2020. Dipartimento di Malattie Infettive.

Nel 2020 è proseguito il progetto SIALON II – "Capacity building in combining targeted prevention with meaningful HIV surveillance among MSM" che è un progetto Europeo, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del programma d'azione comunitaria in tema di sanità pubblica (2008-2013), ha avuto come obiettivo l'implementazione e la promozione di sistemi di prevenzione innovativi di sorveglianza dell'infezione da HIV nella popolazione dei maschi che fanno sesso con maschi (MSM). Ha partecipato al progetto un network di istituzioni, rappresentative di 13 Paesi

europei, operanti nel settore della sanità pubblica, con esperienza in ambito epidemiologico dell'infezione da HIV; hanno aderito allo studio, inoltre, 18 Organizzazioni non Governative (ONG). Il progetto SIALON Il ha visto il coinvolgimento del Centro Operativo AIDS (COA), del Dipartimento di Malattie Infettive, dell'Istituto Superiore di Sanità, in misura maggiore, in veste di divulgatore del progetto e dei suoi risultati.

Nel corso del 2020 il gruppo di lavoro è stato impegnato sui dati del progetto per indagare i fattori legati alla pratica dei rapporti sessuali anali senza preservativo tra MSM.

Programmi di Prevenzione e monitoraggio

Studio multicentrico delle caratteristiche epidemiologico/molecolari dei virus epatitici HBV e HCV nella popolazione carceraria HIV positiva, ad alto rischio di infezione.

Progetto finanziato nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl – Italia. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Scopo del progetto, iniziato nel dicembre del 2016, è di monitorare, nella popolazione carceraria, la prevalenza di infezioni trasmesse tramite il sangue e i rapporti sessuali, in particolare le infezioni da HBV e HCV e di studiare le caratteristiche cliniche e molecolari, sia di queste infezioni, sia dell'infezione da HIV.

Lo studio è multicentrico e comprende istituti detentivi nelle città di Brescia, Milano, Civitavecchia, Viterbo e Sassari. In particolare, gli istituti detentivi si trovano nel Nord Italia (Casa circondariale di Brescia e San Vittore di Milano), Centro Italia (Casa circondariale di Viterbo e Civitavecchia) e Sardegna (Casa circondariale di Sassari). L'arruolamento dei pazienti da parte dei centri clinici è terminato nel giugno 2019 e sono stati raccolti campioni di plasma e cellule del sangue da 65 volontari detenuti.

La produzione dei dati e la loro analisi è continuata nel 2020. La popolazione esaminata è per il 69,2% di nazionalità italiana mentre il 30,8% era rappresentato da stranieri.

La sottotipizzazione del virus HIV-1 è stata ottenuta per 53 dei 65 detenuti e l'analisi filogenetica della sequenza della regione PR-RT (Proteasi e Trascrittasi Inversa) di HIV ha evidenziato la presenza di diversi sottotipi di HIV e alcune forme ricombinanti. Il sottotipo B è quello più rappresentato essendo presente nel 74% dei detenuti. I sottotipi A, C, F sono rappresentati per il 4%, 2% e 6%, rispettivamente. Le forme ricombinanti CRF02_AG e CRF06_cpx sono rappresentate per il 6% e 2% rispettivamente. Il 4% dei detenuti ha un sottotipo ricombinante BF. L'analisi di sequenza degli isolati ha mostrato la presenza di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali (Drug Resistence mutations, DRMs) in 10 pazienti detenuti sottotipizzati. Quattro di questi pazienti avevano delle varianti con mutazioni verso farmaci della classe NRTI (M184V/I e L74I); tre pazienti avevano delle varianti con mutazioni dirette verso farmaci della classe NNRTI (K103N e Y188L/G); tre

pazienti ospitavano varianti con mutazioni dirette verso farmaci della classe PI (I84V e I50L). Quattro di questi 10 pazienti presentavano mutazioni verso farmaci appartenenti a classi diverse da quelle con cui erano stati trattati.

Per 52 su 53 detenuti è stata ottenuta anche la sequenza corrispondente alla regione del gene integrasi. Inoltre per altri 6 campioni, dai quali non eravamo riusciti ad ottenere le sequenze dei geni RT e proteasi, è stato invece possibile ottenere la sequenza del gene integrasi consentendo così di allargare in parte il monitoraggio molecolare (58 su 65 detenuti totali). L'analisi filogenetica delle sequenze dell'Integrasi ha confermato i dati precedenti sulla sottotipizzazione dei campioni ed evidenziato una alta similarità tra le sequenze suggerendo che il gene integrasi tende ad essere più conservato. Infatti, sono state trovate solo 2 sequenze con DRMs (N155L e Q146P) e 1 sequenza con mutazione di resistenza accessoria (E157Q).

La grande maggioranza dei detenuti HIV positivi mostrava un'infezione da HBV e/o HCV pregressa o attuale (74% del totale). I valori di prevalenza di co-infezione con HBV da solo, HCV da solo, o HBV/HCV insieme erano 14,4%, 3,1% e 40% rispettivamente, più alti rispetto a quelli che risultavano dai dati riportati nelle "case report forms", compilate nei centri clinici per ogni paziente. I dati ottenuti sulla prevalenza di co-infezioni HBV/HCV e HCV da solo nei detenuti HIV positivi sono più bassi rispetto ad un nostro precedente studio. Questi risultati sembrano indicare una riduzione dell'infezione da HCV possibilmente dovuta al trattamento dei detenuti con il farmaco DAA somministrato appena è diventato disponibile sul mercato. E' importante continuare ad attuare il monitoraggio continuo all'interno degli istituti detentivi, per attuare efficaci programmi di prevenzione che limitino la diffusione sia dell'infezione da HIV, HBV e HCV, sia delle differenti forme genetiche di questi virus e delle varianti con mutazioni di resistenza alle terapie.

Le infezioni sessualmente trasmesse. Come riconoscerle e prevenirle.

Progetto privo di finanziamento per il 2020. Dipartimento Malattie Infettive.

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) sono un vasto gruppo di malattie infettive che si trasmettono prevalentemente per via sessuale e sono molto diffuse. Spesso le persone con una IST non hanno sintomi e quindi, inconsapevolmente, possono trasmettere l'infezione ad altri in caso di rapporti sessuali non protetti dal preservativo.

I giovani, in particolare, prendono più spesso una IST perché hanno tessuti genitali più fragili ed esposti a queste infezioni, spesso non hanno sintomi, hanno più frequentemente rapporti sessuali non protetti, possono avere un numero elevato di partner ed esporsi a fattori di rischio, quali l'uso di alcol e droghe. Inoltre, i giovani non hanno una conoscenza adeguata delle IST e del pericolo che esse rappresentano e molto spesso non sanno a chi rivolgersi e con chi parlarle senza sentirsi giudicati.

Se queste infezioni non vengono diagnosticate correttamente e curate in tempo, possono causare gravi complicanze come la sterilità, i tumori, infezioni neonatali, se la mamma contrae una IST durante la gravidanza, e, soprattutto, possono aumentare il rischio di prendere o trasmettere l'HIV.

Nel 2018, viene scritto il volume "Le infezioni sessualmente trasmesse. Come riconoscerle e prevenirle", che nasce dalla collaborazione tra l'ISS, l'Istituto Pasteur, il Liceo Scientifico "Galileo Galilei" di Trento e la Scuola Romana dei Fumetti. Il volume si rivolge agli studenti delle scuole secondarie e ha l'obiettivo di spiegare ai giovani, attraverso un linguaggio semplice, come riconoscere le IST, a chi rivolgersi per avere indicazioni, i rischi associati ai rapporti sessuali non protetti da preservativo e l'importanza di salvaguardare la propria salute sessuale attraverso poche ma efficaci "Regole del sesso sicuro". Inoltre, all'interno del volume si colloca un fumetto sul tema delle IST, realizzato dalla Scuola Romana dei Fumetti sulla base di una sceneggiatura scritta ed elaborata dagli studenti della Scuola secondaria Liceo "Galileo Galilei" di Trento.

Il volume è scaricabile gratuitamente online (http://www.uniticontrolAIDS.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-39069DBD4628401B#.XJt6aMtd6Uk).

Nel 2020 è terminata la stesura del volume in lingua inglese. È in fase di revisione finale e divulgazione.

Studi virologici ed immunologici delle dinamiche delle forme genetiche di HIV, HBV e HCV nelle popolazioni di immigrati residenti e nella popolazione autoctona in Italia.

Studio privo di finanziamenti per il 2020. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Lo studio è condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS con l'obiettivo di monitorare le forme genetiche del virus HIV e dei virus HBV e HCV, che spesso co-infettano il soggetto infettato da HIV, circolanti nella popolazione HIV-positiva autoctona generale italiana e in definite popolazioni "fragili" quali quelle dei migranti, dei tossicodipendenti e dei detenuti in Italia.

Lo studio è la prosecuzione di diversi progetti finanziati negli anni precedenti dal Ministero della Salute, dal Gilead Fellowship Program e dall'Europa, che si sono conclusi.

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione dei ceppi del virus circolanti in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), che varia a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa ed in Australia. Il sottotipo C, prevalente nell'area, più ristretta, della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, è responsabile di circa il 50% delle infezioni al mondo. Il sottotipo A è diffuso nell'area geografica dell'Est Europa e dell'Asia Centrale. Infine, il sottotipo D è presente nella zona orientale dell'Africa a sud del Sahara. I rimanenti sottotipi sono diffusi localmente in diverse regioni geografiche, che vedono, soprattutto nell'Africa Sub-sahariana occidentale e in Asia, la presenza di

più sottotipi e CRF. Si stima inoltre che il numero delle CRF sia in costante aumento, fatto che suggerisce che l'eterogeneità dei ceppi di HIV sia significativamente superiore rispetto a quanto ritenuto correntemente.

La distribuzione globale dei ceppi di HIV è in continua evoluzione, favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare, nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni sostenute da sottotipi non-B sono in continuo aumento. Infatti, poiché l'HIV continua a diffondersi a livello globale, la distribuzione geografica, sopra descritta per i sottotipi e le forme ricombinanti del virus, è destinata inevitabilmente a modificarsi. La presenza di numerosi sottotipi e CRF può avere importanti ripercussioni sulla Sanità pubblica. Varianti di differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di sfuggire alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto, alla terapia antiretrovirale, presentando forme con mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali. Inoltre, i sottotipi e le CRF possono mostrare differenti capacità di essere trasmessi ed essere responsabili di una differente progressione della malattia. Infine, la variabilità genetica del virus ha un impatto notevole sulla diagnosi di laboratorio infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni sul monitoraggio di routine della presenza del virus nel sangue degli individui sottoposti a terapia antiretrovirale.

I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità indicano che in Italia la distribuzione per modalità di trasmissione dell'infezione è passata dal 76,2% dei casi dovuti all'uso di droghe e allo scambio di aghi e siringhe infette, riscontrati alla metà degli anni '80, al 42,7% dei casi dovuti a pratiche eterosessuali non protette riscontrati alla fine del 2012. I dati indicano anche che la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2019 è stata del 25,2%.

In Italia si riscontra, nella popolazione generale degli individui infettati da HIV, un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento dei sottotipi non B sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro paese.

Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, l'OMS ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS Centro Nazionale è parte integrante.

In linea con queste attività, sulla base delle attività condotte nell'ambito di progetti precedentemente finanziati, il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS si è fatto promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle forme ricombinanti circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio italiano e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come suggerito dall'Unione Europea e dall'OMS. Lo studio, brevemente di seguito descritto, non gode di alcuna fonte di finanziamento.

Il progetto è mirato a valutare l'eterogeneità dei ceppi di HIV, HBV e HCV e le varianti di questi virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci per la terapia specifica di queste infezioni nella popolazione di immigrati residenti in Italia, ma anche in altre popolazioni fragili, quali quelle dei tossicodipendenti e dei detenuti. Nell'ambito del progetto sono stati raccolti, attualmente (anno 2020), circa 700 campioni da individui immigrati, detenuti e della popolazione autoctona in differenti centri clinici sparsi sul territorio italiano. L'analisi, ancora in corso, mette in evidenza un'elevata eterogeneità del virus HIV-1 circolante nella popolazione degli immigrati, essendosi riscontrata la presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti (in particolare la forma ricombinante CRF02_AG), presenti, invece, a bassa frequenza quando si considera la popolazione italiana autoctona di individui infettati da HIV. Tuttavia, anche nella popolazione autoctona si osserva un aumento negli anni della frequenza di sottotipi non-B. I dati ottenuti sugli immigrati sono stati pubblicati nel 2020 su una rivista peer-reviewed (Maggiorella et al.).

È stata anche riscontrata la presenza di varianti portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali con una frequenza (intorno al 5-15%) in linea con quanto riportato precedentemente in letteratura in diverse popolazioni di individui infettati da HIV.

In uno studio su 69 detenuti con HIV, arruolati in vari centri di detenzione è stata riscontrata la presenza di una maggioranza di ceppi di HIV del sottotipo B (essendo gli individui arruolati per la maggior parte italiani) ma anche di sottotipi diversi dal sottotipo B, soprattutto negli individui di nazionalità straniera, ma anche in un individuo italiano. Inoltre, oltre il 90% di questi individui detenuti HIV-positivi risultava essere positivo ad almeno un marker di epatite B e/o C, indicando pertanto una prevalenza elevata di infezioni presenti o pregresse con i virus HBV e/o HCV. Lo studio è stato pubblicato su una rivista peer-reviewed (Sanarico et al.).

Nel 2020 è continuato uno studio, iniziato nel 2017, su 65 detenuti infettati da HIV, arruolati in diversi centri di detenzione in Italia tra il 2017 e il 2019, sulle caratteristiche cliniche, immunologiche e virologico/molecolari delle infezioni da HIV, HBV e HCV. I risultati di questo studio mettono in

evidenza una tendenza alla diminuzione della co-infezione con HCV, grazie alla disponibilità dei nuovi farmaci DAA contro l'HCV nell'ambiente detentivo.

I dati di questi studi confermano l'importanza e la necessità di attuare strategie di sorveglianza delle forme di HIV e dei virus delle epatiti circolanti in definite popolazioni e nella popolazione generale italiana.

Ricerca Psico-Socio-Comportamentale

All'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, la ricerca inerente gli aspetti comportamentali e psico-sociali riguardanti l'area delle malattie infettive, con particolare riferimento all'HIV e alle IST, è svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF), Dipartimento Malattie Infettive.

I principali Progetti condotti nell'anno 2020 sono qui di seguito sintetizzati.

Progetto "Aggiornamento centri diagnostico-clinici presenti sul territorio italiano".

Progetto privo di finanziamento svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF, Dipartimento Malattie Infettive.

Il Progetto inizialmente della durata di 12 mesi e avviato ad aprile 2017, in accordo con il Ministero della Salute, ha coinvolto tutte le regioni italiane ed è proseguito anche nel 2020. L'obiettivo è quello di un continuo monitoraggio dell'accessibilità e della fruibilità delle strutture diagnostico cliniche HIV/AIDS/IST, consentendo di avere i riferimenti riguardanti oltre 750 Centri diagnostico-clinici presenti nella banca-dati informatizzata del TV AIDS e IST e del Sito Uniti contro l'AIDS. La finalità generale è quella di poter effettuare invii mirati delle persone/utenti alle strutture sanitarie territoriali, impegnate nella prevenzione, diagnosi e cura dell'infezione da HIV e delle IST.

Al termine della prima fase progettuale è stata messa a punto la scheda di raccolta informazioni per operare una rilevazione standardizzata delle modalità di accesso ai test nei Centri diagnostico-clinici coinvolti. Si è trattato di una procedura innovativa che ha portato alla predisposizione di una piattaforma informatizzata in grado di immagazzinare le informazioni rese disponibili dai referenti dei Centri.

In tale modo è possibile potersi avvalere di uno strumento essenziale per l'aggiornamento della banca-dati del TV AIDS e IST, che si collega altresì con il Sito Uniti contro l'AIDS nella pagina "Test HIV", assicurando anche all'utenza del web informazioni dettagliate ed aggiornate (https://goo.gl/ZSwzrx).

Progetto "Vivere oggi con l'HIV"

Progetto privo di finanziamento svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF, Dipartimento Malattie Infettive.

Indagine online, avviata a ottobre 2020 e rivolta alle persone con infezione da HIV, mirata a rilevare la qualità di vita in relazione ai progressi avuti negli ultimi decenni per la terapia antiretrovirale ed alla evoluzione della percezione della malattia a livello sociale. L'indagine, che utilizza un questionario in forma anonima articolato su 12 brevi domande, intende inoltre valutare l'impatto della pandemia da COVID-19 sulla accessibilità e fruibilità delle strutture cliniche oltre che sulle modalità di acquisizione dei farmaci salva-vita. La finalità dell'indagine è quella di raccogliere informazioni utili a consentire una migliore gestione della patologia ed il superamento delle problematiche contingenti che determinano limitazioni ai diritti di salute ed al benessere delle persone con HIV. (https://www.uniticontrolAIDS.it/attualita/iniziative.argomento.aspx?arg=TLA-65A6F000F20D45A0#.X5LnRtUza73).

Progetto "Interventi a favore dell'accessibilità delle persone sorde al Servizio di HIV/AIDS/IST Counselling Telefono Verde AIDS e IST".

Studio privo di finanziamento per il 2020, svolto in accordo con il Ministero della Salute. Dipartimento Malattie Infettive.

Il Progetto, avviato dall'UO RCF in forma sperimentale a dicembre 2017, si svolge, da aprile 2018, in accordo con il Ministero della Salute, all'interno di una convenzione tra il Dipartimento di Studi Linguistici e Culturali Comparati dell'Università CÀ Foscari di Venezia e l'Istituto Superiore di Sanità.

L'obiettivo è quello di facilitare la popolazione sorda nell'accesso ad informazioni scientifiche e aggiornate relativamente alle Infezioni Sessualmente Trasmesse attraverso l'istituzione di un indirizzo e-mail dedicato ***tvalis@iss.it***. Al Servizio e-mail dell'UO RCF rispondono sempre i ricercatori esperti del Telefono Verde AIDS e IST, in modo gratuito ed assicurando la massima riservatezza ai contenuti delle e-mail, secondo le leggi vigenti in materia di privacy.

Progetto "Implementazione della Rete Odontoiatria pubblica e Malattie Infettive".

Studio privo di finanziamento per il 2020. Dipartimento Malattie Infettive.

Il progetto è svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF del Dipartimento di Malattie Infettive. La Rete Odontoiatria pubblica e Malattie Infettive, costituita da 22 componenti (medici odontoiatri di strutture pubbliche collocate in regioni del Nord, Centro e Sud Italia; ricercatori dell'ISS; referenti del Ministero della Salute), nata nel 2014 e tutt'ora attiva, ha la finalità di porre costante attenzione all'assistenza odontoiatrica delle persone con HIV o con altre patologie infettive.

Nel nostro Paese l'odontoiatria è per lo più praticata in ambito privato ed i pochi ambulatori pubblici operanti sul territorio si trovano, nell'attuale contingenza, a fronteggiare situazioni di ridefinizione dei budget e dell'organigramma del personale. L'odontoiatra potrebbe, di fatto, svolgere un ruolo

fondamentale nella diagnosi e nella gestione di importanti patologie, tra cui anche quelle infettive, ma spesso si registrano prassi che vedono, da un lato, la raccolta e l'uso improprio dei dati sanitari e dall'altro un atteggiamento diffidente o discriminatorio, specie nei confronti della persona con HIV da parte degli stessi operatori sanitari.

L'area di attività della Rete riguarda principalmente la rilevazione dei bisogni formativi dell'équipe odontoiatrica, in modo specifico per quanto attiene alla gestione della persona con patologia infettiva, l'avvio di programmi di formazione in tutti i presidi pubblici esistenti e la creazione di una vera e propria Rete nazionale di servizi odontoiatrici pubblici sensibile alle esigenze di questo gruppo di pazienti. Pertanto sono stati individuati alcuni punti focali che in differenti territori regionali sono in grado di accogliere, prendersi cura e assistere le persone con patologie infettive avvalendosi anche di alcune competenze di base del counselling, fondamentali per la creazione di relazioni professionali efficaci.

National Focal Point Italiano - Infectious diseases and migrant (AIDS & Mobility Project).

Studio privo di finanziamento per il 2020. Dipartimento Malattie Infettive.

Il Progetto, coordinato nel nostro Paese, fin dal 1997 dall'UO RCF, si colloca all'interno di un più ampio Progetto Europeo che, inizialmente (1991) ha visto il coordinamento dell'Olanda e, a partire dal 2007, quello della Germania (Ethno-Medical Centre di Hannover – [EMZ]). L'obiettivo generale mira a realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV/AIDS per le popolazioni "mobili" nei paesi dell'Unione Europea, attraverso l'istituzione all'interno di ogni Stato, di un National Focal Point (NFP).

A tale struttura è affidato il compito di:

- costituire una Rete in ogni Stato Membro per ottenere una visione completa della situazione nazionale, che consenta il confronto tra differenti esperienze europee;
- rispondere in maniera specifica ai bisogni delle popolazioni migranti nelle nazioni dell'Unione Europea, relativamente all'infezione da HIV e all'AIDS;
- realizzare interventi di prevenzione sull'infezione da HIV/AIDS rivolti a persone straniere.

Il National Focal Point italiano, costituito attualmente da oltre 60 esperti appartenenti a strutture pubbliche e non governative, nonché da referenti di comunità di stranieri, in 13 differenti regioni, conduce, a livello territoriale, studi e progetti di ricerca concernenti la promozione e la tutela della salute delle persone immigrate nello specifico ambito delle malattie infettive. Inoltre, il Network svolge attività di formazione/aggiornamento per gli operatori socio-sanitari, nonché attività di consulenza per il Ministero della Salute nell'area della interculturalità.

ReTe AIDS – Network di Servizi impegnati in attività di HIV/AIDS/IST Counselling Telefonico.

Studio privo di finanziamento per il 2020. Dipartimento Malattie Infettive.

L'UO RCF coordina dal 2008 la ReTe AIDS, un Network di 13 Servizi impegnati in attività di HIV/AIDS/IST Counselling Telefonico, che condividono i contenuti scientifici inerenti all'infezione da HIV e le altre IST, le modalità di conduzione dell'intervento di counselling telefonico, nonché la scheda informatizzata per la raccolta in anonimato dei dati inerenti gli utenti che si rivolgono agli esperti dei differenti Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico. Nell'anno 2020, sono stati raccolti i dati relativi a 9.711 telefonate, di queste il 74,6% (pari a 7.246 interventi di counselling telefonico) sono pervenute al TV AIDS e IST dell'ISS, il restante 25,4% dai Servizi facenti parte della ReTe AIDS. I dati dettagliati sono riportati in questa medesima Relazione, nella sezione Attività di Servizio 2.2 HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolto dal Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione, del Dipartimento Malattie Infettive.

L'attività di networking consente un confronto costante con i colleghi impegnati nei differenti Servizi telefonici in merito a situazioni specifiche di utenti con particolari bisogni informativi relativamente alle indicazioni fornite da organismi internazionali e dal Ministero della Salute su tematiche cruciali come ad esempio il periodo finestra per l'effettuazione del test HIV e la lotta allo stigma per le persone con HIV.

Attività di formazione, informazione, consulenza e controllo

Attività di formazione, informazione e consulenza

Formazione, informazione e consulenza

Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento di Malattie Infettive.

Alcuni ricercatori dell'UO RCF con specifiche competenze nella metodologia didattica per la formazione e l'aggiornamento di professionisti impegnati nell'area sanitaria svolgono, dal 1991, attività didattica e di consulenza, intra ed extramurale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico in differenti ambiti riguardanti le malattie infettive con particolare riferimento alla prevenzione dell'HIV/AIDS e più in generale delle altre infezioni sessualmente trasmesse. Nel 2020 sono stati pianificati e condotti percorsi di formazione/aggiornamento a distanza riguardanti il tema delle competenze di base del counselling vis a vis e telefonico per una comunicazione efficace nell'infezione da HIV, nella proposta vaccinale, nella promozione della salute con particolare riferimento alla salute sessuale, nonché in specifici ambiti come ad esempio la violenza di genere.

Nell'anno 2020 l'attività di consulenza è stata svolta oltre che con il Ministero della Salute, anche con Università Statali, Regioni, Aziende Sanitarie Locali e, trasversalmente, con altri Dipartimenti e Centri dell'Istituto Superiore di Sanità.

Formazione e informazione

Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Alcuni componenti del Centro per la Ricerca su HIV/AIDS svolgono attività di formazione, sia esternamente, sia internamente l'ISS a personale sanitario, in linea con la legge 135/90 e attività didattica nell'università e nelle scuole. L'attività nelle scuole è mirata soprattutto a studenti delle Scuole Secondarie di II grado e riguarda la patogenesi, l'epidemiologia, la cura e la prevenzione dell'infezione da HIV, allo scopo di fornire una corretta informazione sull'infezione da HIV/AIDS e promuovere comportamenti non a rischio di infezione da HIV e delle infezioni ad essa associate. Le attività didattiche hanno carattere periodico, vengono realizzate entro ogni anno scolastico ed avvengono su diretto invito delle scuole. L'informazione fornita segue schemi predisposti, ma in continuo aggiornamento con il progredire delle conoscenze scientifiche ed avviene sotto forma di lezioni condotte dai ricercatori del Centro da tenere presso la scuola, all'interno del normale ciclo di lezioni scolastiche.

Attività di controllo dei presidi diagnostici per l'infezione da HIV

Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Componenti del Gruppo di Lavoro “Sorveglianza e patogenesi delle varianti di HIV e delle co-infezioni associate”, del Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS dell’ISS sono coinvolti nel controllo e la valutazione della conformità dei dispositivi medico-diagnostici per HIV-1, HIV-2, HTLV-I e HTLV-II in vitro (D.Lgs. 332/2000). Essi sono inseriti come Responsabili Valutatori, Esperti di Prodotto e/o di saggi diagnostici dell’infezione da HIV-1 e -2 e da HTLV-II e -III e come Ispettori per la Qualità nell’ambito del Sistema di gestione della Qualità implementato dall’Organismo notificato 0373 dell’ISS.

Al Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS esistono anche ispettori BPL (buona pratica di laboratorio) - Gazzetta Ufficiale - Serie generale - n. 16 del 19 gennaio 2019.

Pubblicazioni rilevanti

Nel corso del 2020, le attività dei ricercatori dell'ISS, nei campi descritti in questa relazione, hanno prodotto lavori pubblicati su riviste internazionali e nazionali, riportate in Pub-Med, molte delle quali con alto "impact factor", a testimonianza della qualità della ricerca, della sorveglianza e dell'intervento condotti in ISS.

Occorre, tuttavia, fare presente che la produzione scientifica sull'HIV/AIDS di ricercatori dell'ISS, e più in generale in tutta Italia, si è andata assottigliando negli anni, come evidenziato dalla costante diminuzione della produzione bibliografica, non certamente per incapacità dei gruppi di ricerca, ormai consolidati a livello scientifico ed etico, ma come inevitabile conseguenza degli scarsi finanziamenti di nuovi progetti per la ricerca e per la sorveglianza sull'HIV/AIDS erogati. La ridotta capacità dei ricercatori di pubblicare nuovi dati e scoperte, ha portato, a sua volta, ad una difficoltà sempre crescente ad accedere a fondi internazionali (europei e di organizzazioni e istituzioni extraeuropee), il cui ottenimento si basa, come è noto, oltre che sulle credenziali di alta qualità scientifica, anche sulla produzione bibliografica dei gruppi proponenti.

Si riportano, di seguito, alcune tra le più significative pubblicazioni sull'HIV/AIDS dell'anno 2020 da parte dei ricercatori ISS.

1. Baroncelli S, Galluzzo CM, Liotta G, Andreotti M, Orlando S, Ciccacci F, Jere H, Luhanga R, Sagno JB, Amici R, Marazzi MC, Giuliano M. Dynamics of immunoglobulin G subclasses during the first two years of life in Malawian infants born to HIV-positive mothers. BMC Pediatr 2020; 20: 181

2. Baroncelli S, Galluzzo MC, Molinari A, Pirillo MF, Cavalli A, Negri E, Floridia M, Degli Antoni A. Markers of microbial translocation during pregnancy: differences among HIV+ women of African and European provenance. J Infect Dev Ctries 2020; 14:184-190.

3. Cafaro A, Barillari G, Moretti S, Palladino C, Tripiciano A, Falchi M, Picconi O, Pavone Cossut MR, Campagna M, Arancio A, Sgadari C, Andreini C, Banci L, Monini P, Ensoli B. HIV-1 Tat protein enters dysfunctional endothelial cells via integrins and renders them permissive to virus replication. International journal of molecular sciences 2020; 22:317. http://doi.org/10.3390/ijms22010317.

4. Colucci A, D'Agostini A, Dalla Torre R, Fanales Belasio E, Gallo P, Luzi AM, Schwarz M, Valdarchi C, Valli R (in ordine alfabetico) [*A cura di*]. Rapporto Attività Telefono Verde AIDS

e Infezioni Sessualmente Trasmesse e Sito Uniti Contro l'AIDS. Accessibile al link: https://www.uniticontrolAIDS.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-6D2DAF556E23497C

5. Colucci A, Gallo P, Valli R, Fanales Belasio E, Valdarchi c, Dalla Torre R, Schwarz M, D'Agostini A e Luzi AM. La prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse nella popolazione femminile: risultati di due survey. *Not. Ist. Super. Sanità* 2020;33(10:11-15.

6. Covino DA, Kaczor-Urbanowicz KE, Lu J, Chiantore MV, Fiorucci G, Vescio MF, Catapano L, Purificato C, Galluzzo CM, Amici R, Andreotti M, Gauzzi MC, Pellegrini M, Fantuzzi L. Transcriptome Profiling of Human Monocyte-Derived Macrophages Upon CCL2 Neutralization Reveals an Association Between Activation of Innate Immune Pathways and Restriction of HIV-1 Gene Expression. Front Immunol. 2020; Sep 18;11:2129. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02129. eCollection 2020.

7. Dorrucci M, Regine V, Pezzotti P, Mammone A, Girardi E, Suligoi B; HIV Surveillance System Group; Italian HIV Surveillance System. Demographic and socio-economic determinants of poor HIV-risk perception at first HIV diagnosis: analysis of the HIV Surveillance data, Italy 2010-2016. Ann. Ist. Super. Sanità. 2020 Jul-Sep;56(3):267-276. doi: 10.4415/ANN_20_03_04.

8. Floridia M, Ciccacci F, Andreotti M, Mutemba E, Paulo A, Xavier M, Orlando S, Guidotti G, Giuliano M, Marazzi MC.Low mortality rates at two years in HIV-infected individuals undergoing systematic tuberculosis testing with rapid assays at initiation of antiretroviral treatment in Mozambique. Int. J. Infect. Dis. 2020; 99: 386-392.

9. Floridia M, Dalzero S, Giacomet V, Tamburrini E, Masuelli G, Savasi V, Spinillo A, Tassis B, Franceschetti L, Degli Antoni AM, Sansone M, Guaraldi G, Vimercati A, Meloni A, Ravizza M. Pregnancy and neonatal outcomes in women with HIV-1 exposed to integrase inhibitors, protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: an observational study. Infection. 2020; 48: 249-258.

10. Floridia M, Ravizza M, Masuelli G, Tassis B, Savasi VM, Liuzzi G, Sansone M, Simonazzi G, Franceschetti L, Meloni A, Vimercati A, Guaraldi G, Pinnetti C, Dalzero S, Tamburrini E. Prevalence, correlates and outcomes of smoking in pregnant women with HIV: a national observational study in Italy. Substance Use and Misuse, 2020; 55: 1165-72.

11. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Kirtley S, Gouws-Williams E, Ghys PD, WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Global and regional epidemiology of HIV-1 recombinants in 1990–2015: a systematic review and global survey. *Lancet HIV* 2020;7(11): e772-e781.

12. Maggiorella MT, Sanarico N, Brindicci G, Monno L, Santoro CR, Coppola N, Cuomo N, Azzurri A, Cesario F, Luciani F, El-Hamad I, D'Ettorre G, Turriziani O, Mazzuti L, Poggi A, Vichi F, Mariabelli E, Surace L, Berardelli G, Picconi O, Cenci A, Sernicola L, Rovetto C, Fulgenzi D, Belli R, Salvi E, Di Zeo P, Borsetti A, Ridolfi B, Losappio R, Zoboli F, Schietroma I, Cella E, Angeletti S, Ciccozzi M, D'Amato S, Ensoli B, Buttò S. Italian Network for HIV Characterization. High HIV-1 diversity in immigrants resident in Italy (2008-2017). Sci Rep. 2020 Feb 24;10(1):3226. https://doi.org/10.1038/s41598-020-59084-2.

13. Moretti S, Cafaro A, Tripiciano A, Picconi O, Buttò S, Ensoli F, Sgadari C, Monini P, Ensoli B. HIV therapeutic vaccines aimed at intensifying combination antiretroviral therapy. *Expert review of vaccines* 2020;Epub 2020 Jan 19: https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1712199.

14. Nicoli F, Gallerani E, Sicurella M, Pacifico S, Cafaro A, Ensoli B, Marconi P, Gavioli R.: The Tat Protein of HIV-1 Prevents the Loss of HSV-Specific Memory Adaptive Responses and Favors the Control of Viral Reactivation. Vaccines, 8, 274, 2020.

15. Qiu Y, Maione F, Capano S, Meda C, Picconi O, Brundu S, Pisacane A, Sapino A, Palladino C, Barillari G, Monini P, Bussolino F, Ensoli B, Sgadari C, Giraudo E. HIV-protease inhibitors block HPV16-induced murine cervical carcinoma and promote vessel normalization in association with MMP-9 inhibition and TIMP-3 induction. *Molecular cancer therapeutics* 2020;19(12):2476-2489.

16. Regine V, Pugliese L, Boros S, Santaquilani M, Ferri M, Suligoi B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2019. Not. Ist. Super. Sanità. 2020;33 (11).

17. Salfa MC, Ferri M, Suligoi B e la Rete sentinella dei centri clinici e dei laboratori di microbiologia clinica per le Infezioni Sessualmente Trasmesse. Le Infezioni Sessualmente Trasmesse: aggiornamento dei dati dei due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2018. Not. Ist. Super. Sanità 2020;33(7-8):3-39.

18. Sherriff NS, Jones AM, Mirandola M, Gios L, Marcus U, Llewellyn C, Rosinska M, Folch C, Dias S, Toskin I, Alexiev I, Kühlmann-Berenzon S; Sialon II Network. Factors related to condomless anal intercourse between men who have sex with men: results from a European bio-behavioural survey. J Public Health (Oxf). 2020 May 26;42(2):e174-e186. doi: 10.1093/pubmed/fdz052.

19. Suligoi B, Salfa MC, Lindh E, Ingrosso L. Sexually transmitted infections. How to recognize and prevent them. Carocci Ed, 2020, Roma.

20. Taborelli M, Suligoi B, Toffolutti F, Frova L, Grande E, Grippo F, Pappagallo M, **Pugliese L**, Regine V, Serraino D, Zucchetto A. Excess liver-related mortality among people with AIDS compared to the general population: an Italian nationwide cohort study using multiple causes of death. HIV medicine 2020;21(10):642-649.

21. Vourli G, Noori T, Pharris A, Porter K, Axelsson M, Begovac J, Cazein F, Costagliola D, Cowan S, Croxford S, d'Arminio Monforte A, Delpech V, Díaz A, Girardi E, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hernando V, Leierer G, Lot F, Nunez O, Obel N, Op de Coul E, Paraskeva D, Patrinos S, Reiss P, Schmid D, Sonnerborg A, Suligoi B, Supervie V, van Sighem A, Zangerle R, Touloumi G; European HIV Continuum of Care Working Group. Human Immunodeficiency Virus Continuum of Care in 11 European Union Countries at the End of 2016 Overall and by Key Population: Have We Made Progress? Clin. Infect Dis. 2020 Dec 31;71(11):2905-2916. doi: 10.1093/cid/ciaa696.