



# *Ministero della Salute*

**DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA**  
*Ufficio V ex DGPREV - Malattie Infettive e Profilassi Internazionale*

## **Relazione al Parlamento 2014**

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

# INDICE

<b>Presentazione</b>	pag. 3
<b>1. L'attività del Ministero della Salute</b>	pag. 14
1.1 Iniziative informativo-educative per la prevenzione e la lotta contro l'HIV/AIDS	pag. 14
1.2 Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS	pag. 17
1.3 Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2014	pag. 19
1.4 Programma CCM 2014 – Azioni Centrali	pag. 25
1.5 Progetti di ricerca finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296	pag. 29
1.6 Global AIDS Response Progress Reporting 2014 (GARPR 2014)	pag. 36
1.7 Conferenza ministeriale “La lotta all'HIV/AIDS dieci anni dopo la Dichiarazione di Dublino” Leaving No One Behind – Ending AIDS in Europe” Roma, 27/28 novembre 2014	pag. 37
1.8 Programma di interventi urgenti per la lotta contro l'AIDS. Legge 5 giugno 1990, N. 135. stato di attuazione	pag. 39
<b>2. L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)</b>	pag. 42
2.1. Sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV	pag. 43
2.2. Sorveglianza dei casi di AIDS	pag. 50
2.3. Sorveglianza nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza	pag. 56
2.4. Attività di servizio: HIV/AIDS/IST counselling telefonico	pag. 58
2.5. Ricerca biomedica	pag. 63
2.5.1. Finanziamenti Nazionali	pag. 63
2.5.2. Finanziamenti Internazionali	pag. 79
2.6. Programmi di prevenzione e monitoraggio	pag. 82
2.7. Ricerca psico-socio-comportamentale	pag. 91
2.8. Attività di formazione e di consulenza	pag. 97
2.9. Attività di controllo dei presidi diagnostici per l'infezione da HIV	pag. 97
2.10. Produzione bibliografica più rilevante	pag. 98

## **PRESENTAZIONE**

La presente Relazione è predisposta ai sensi dell'articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135. Gli argomenti ivi contenuti 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 e dell'assistenza e dell'attuazione di progetti. Sono, inoltre, riportate le attività svolte dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA).

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

### **Sintesi dati della sorveglianza HIV e del Registro Nazionale AIDS relativi al 2014**

Annualmente, il Centro operativo AIDS (COA) dell'ISS, predispone i dati della sorveglianza HIV e del registro nazionale AIDS, da inviare all'ECDC, e il rapporto tecnico con i dati HIV e AIDS da pubblicare sul Notiziario COA. I dati sono presentati ufficialmente il 1° dicembre, in occasione della Giornata Mondiale per la lotta all'AIDS.

Tale Giornata è dedicata ad accrescere la conoscenza dell'epidemia mondiale di AIDS dovuta alla diffusione del virus HIV e a sensibilizzare sulle modalità per prevenirne la trasmissione.

La sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che riporta i dati relativi alle persone che risultano positive al test HIV per la prima volta, è stata istituita con Decreto Ministeriale nel 2008 e, dal 2012, ha copertura nazionale.

Nel 2014, sono state segnalate **3.695** nuove diagnosi di infezione da HIV (questo numero potrebbe aumentare a causa del ritardo di notifica) pari a un'incidenza di 6,1 nuovi casi di HIV positività ogni 100.000 residenti (Fig. 1).

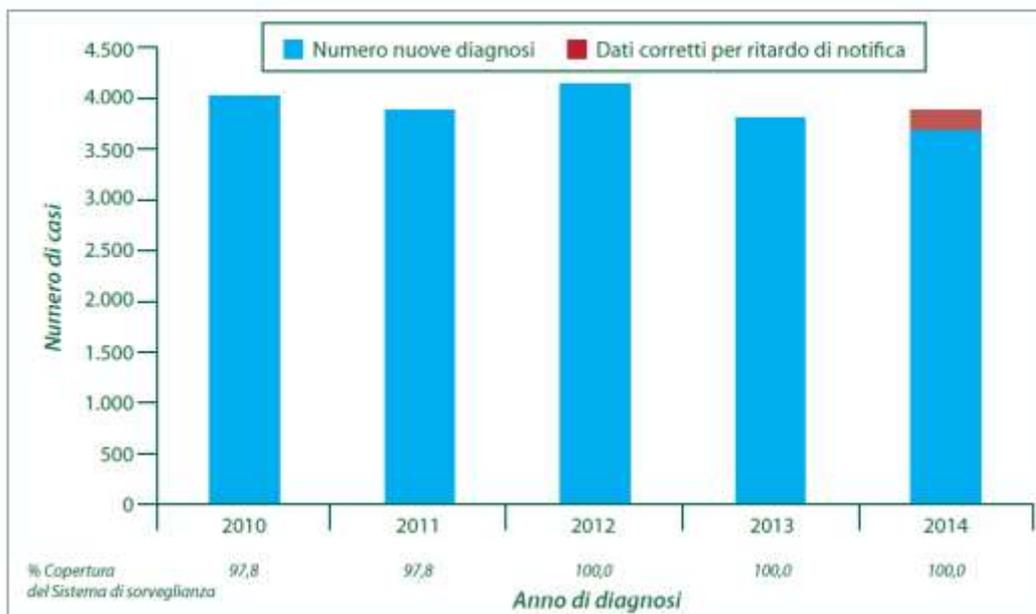


Fig. 1 Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV e correzione per ritardo di notifica (2010-2014)

Tra le nazioni dell'Unione Europea, l'Italia si colloca al 12° posto in termini di incidenza HIV. Nel 2014, le regioni con l'incidenza più alta sono state il Lazio, la Lombardia e l'Emilia-Romagna. Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2014 sono maschi nel 79,6% dei casi, hanno un'età mediana di 39 anni per i maschi e di 36 anni per le femmine. L'incidenza più alta è stata osservata tra le persone di 25-29 anni (15,6 nuovi casi ogni 100.000 residenti) (Fig. 2).



Fig. 2 Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (per 100.000 residenti) per regione di residenza (2014)

Nel 2014, la maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è attribuibile a rapporti sessuali senza preservativo, che costituiscono l'84,1% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 43,2%; MSM 40,9%) (Fig. 3).

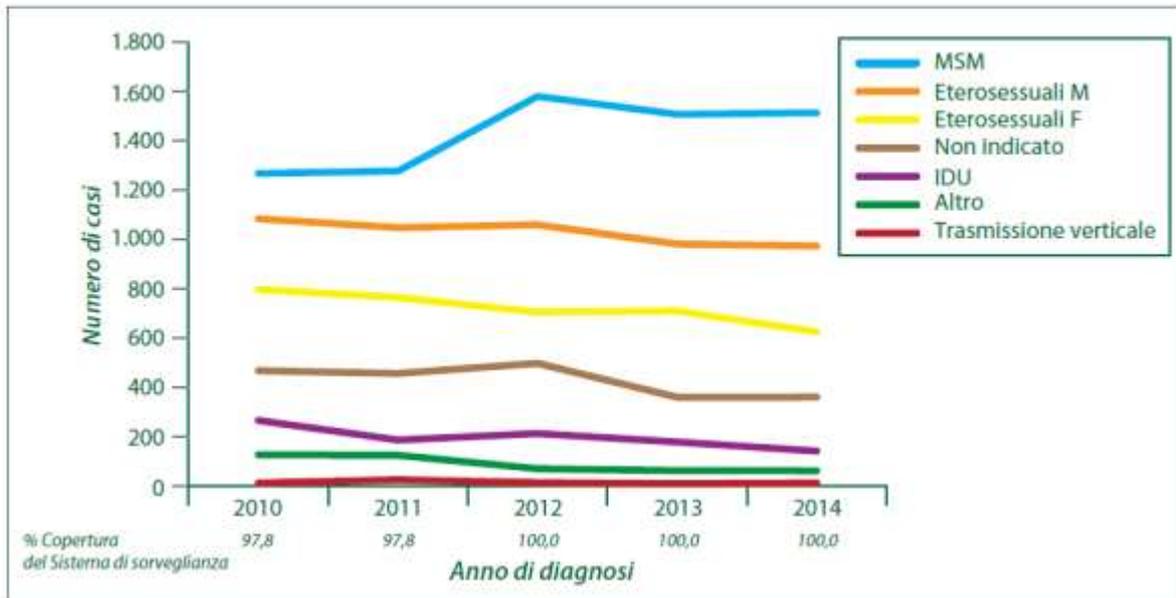


Fig. 3 Numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV, per modalità di trasmissione e anno di diagnosi (2010-2014)

Nel 2014, il 27,1% delle persone diagnosticate come HIV positive è di nazionalità straniera. Nel 2014, l'incidenza è stata di 4,7 nuovi casi ogni 100.000 tra italiani residenti e di 19,2 nuovi casi ogni 100.000 tra stranieri residenti. Le incidenze più elevate tra stranieri sono state osservate in Lazio, Campania, Sicilia e Molise. Tra gli stranieri, la quota maggiore di casi è costituita da eterosessuali femmine (36,0%), mentre tra gli italiani da MSM, maschi che fanno sesso con maschi, (49,0%) (Fig. 4, 5 e 6).

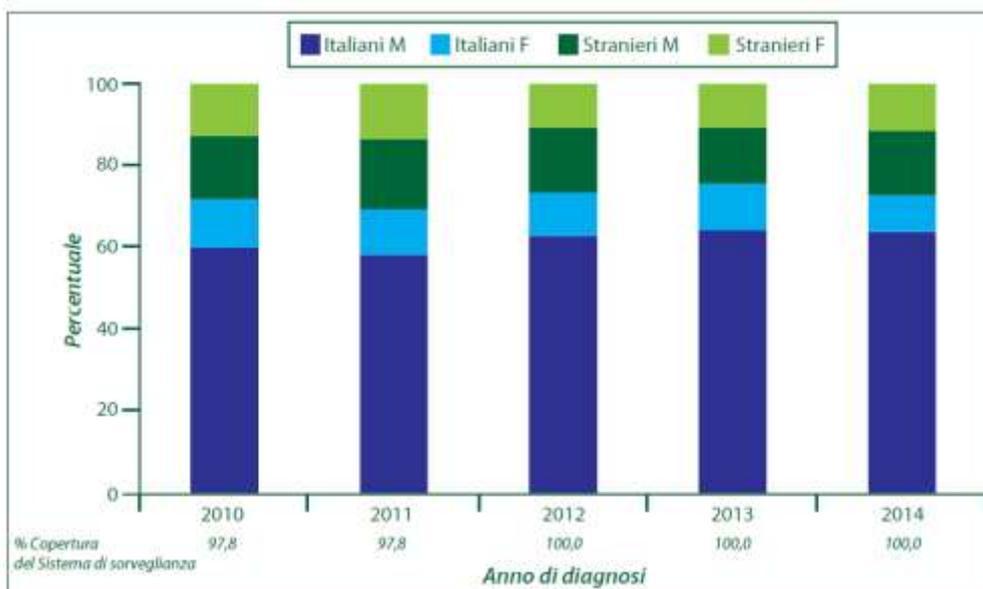


Fig. 4 Distribuzione percentuale delle nuove diagnosi di infezione da HIV, per nazionalità, genere e anno di diagnosi (2010-2014)

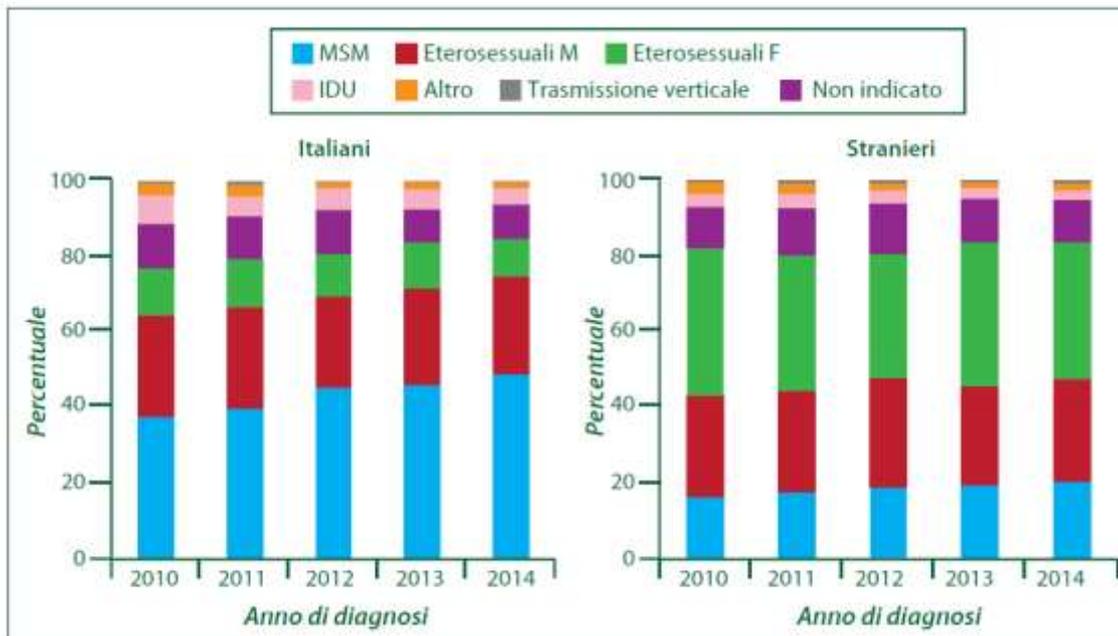


Fig. 5 Distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV, per modalità di trasmissione, anno di diagnosi e nazionalità (2010-2014)

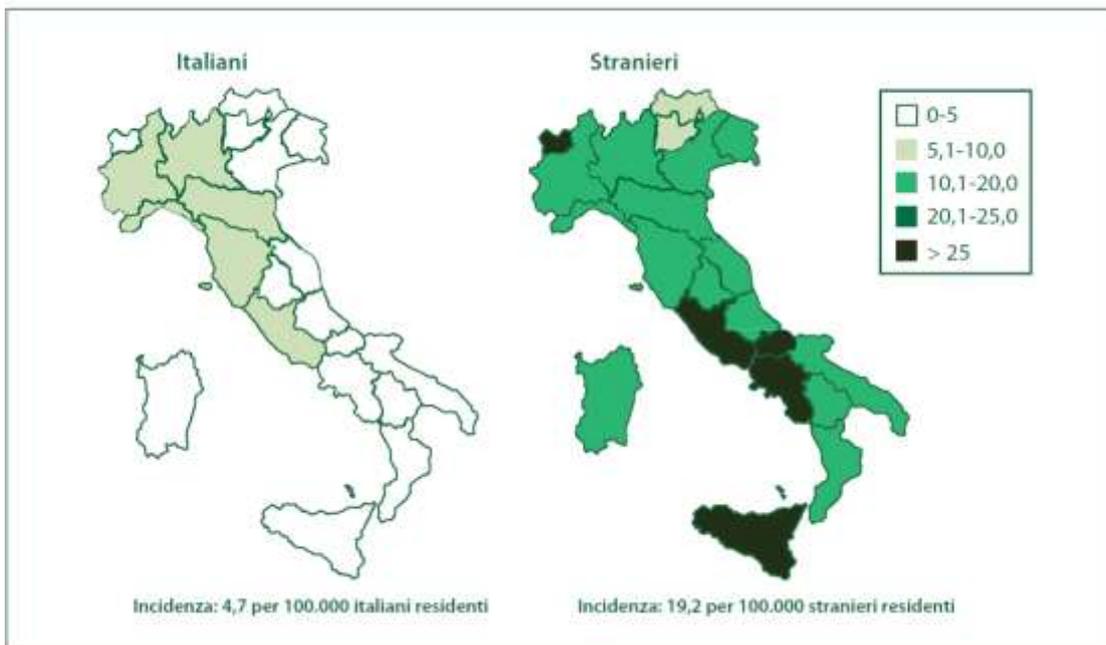


Fig. 6 Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (per 100.000 residenti, per nazionalità e regione di residenza (2014)

Nel 2014, il 34,9% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV è stato diagnosticato con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ $\mu$ L e il 53,4% con un numero inferiore a 350 cell/ $\mu$ L (Fig. 7). In Umbria e nella Provincia Autonoma di Trento l'esecuzione del test di avidità

anticorpale, che permette con una buona approssimazione di identificare le infezioni recenti, ha evidenziato che, nel 2014, il 17,5% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV ha verosimilmente acquisito l'infezione nei 6 mesi precedenti la prima diagnosi di HIV positività.

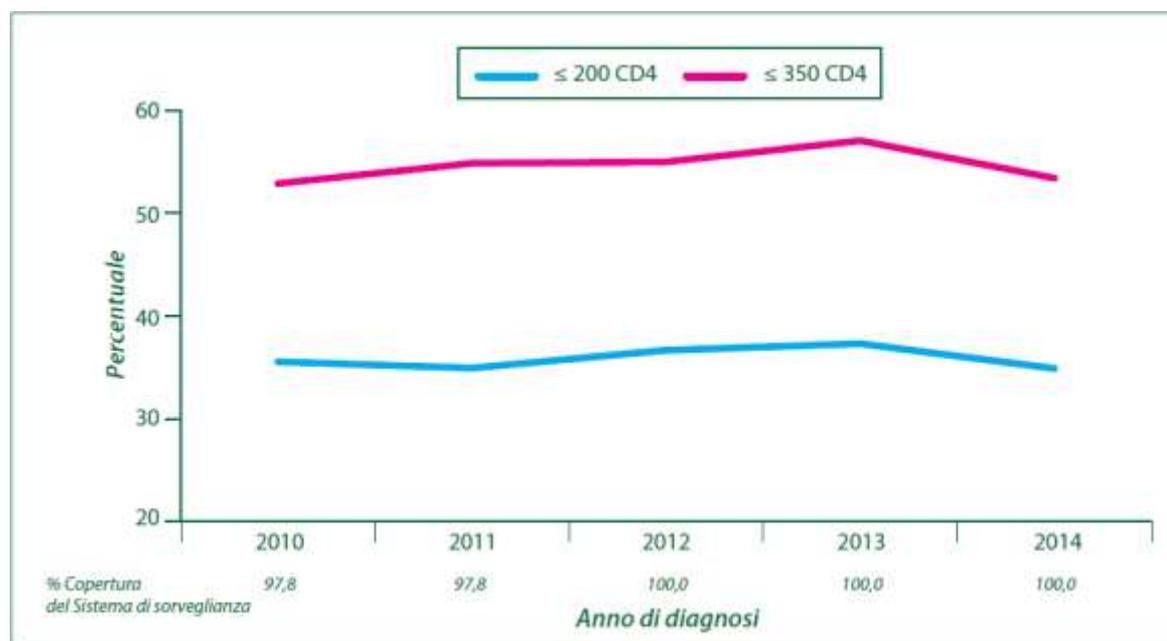


Fig. 7 Distribuzione dei CD4 nelle nuove diagnosi di infezione da HIV, per anno di diagnosi (2010-2014)

Nel 2014, il 26,4% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV ha eseguito il test HIV per la presenza di sintomi HIV-correlati, il 21,6% in seguito a un comportamento a rischio non specificato e il 10,0% nel corso di accertamenti per un'altra patologia (Figura 8).

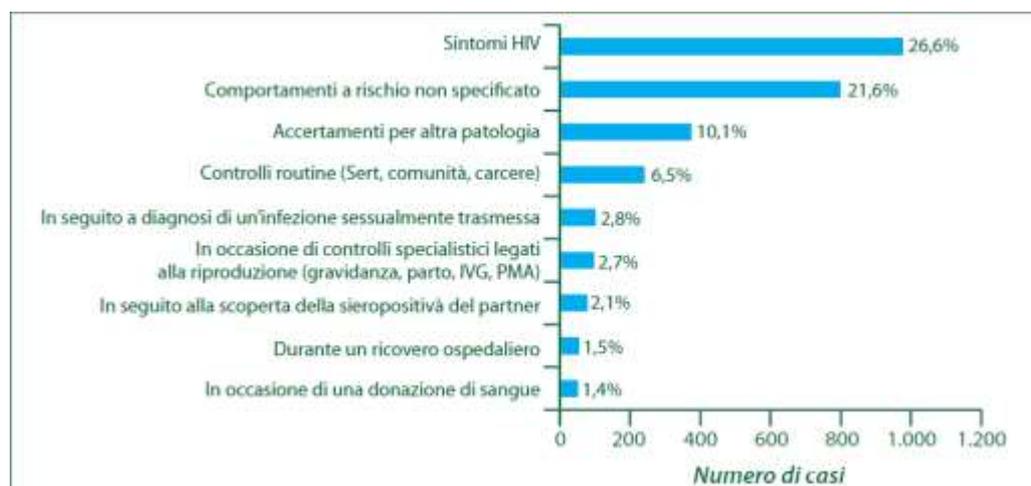


Fig. 8 Motivo di esecuzione del test delle nuove diagnosi di infezione da HIV (2014)

**La sorveglianza dei casi di AIDS** riporta i dati delle persone con una diagnosi di AIDS conclamato. Dall'inizio dell'epidemia, nel 1982, a oggi sono stati segnalati oltre 67.000 casi di AIDS, di cui circa 43.000 segnalati come deceduti.

Nel 2014, sono stati diagnosticati 858 nuovi casi di AIDS pari a un'incidenza di 1,4 nuovi casi per 100.000 residenti (Fig. 9).

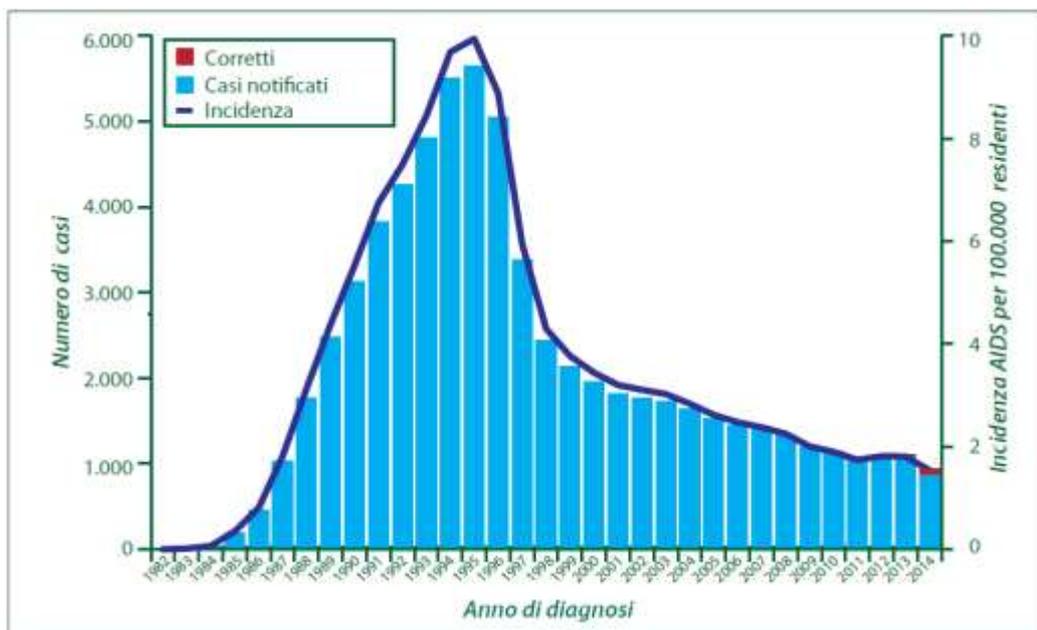


Fig. 9 Numero di casi di AIDS e incidenza per anno di diagnosi (per 100.000 residenti), corretti per ritardo di notifica (1982-2014)



Fig. 10 Incidenza di AIDS (per 100.000 residenti) per regione di residenza (2014)

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presenta un'infezione fungina, mentre è aumentata la quota di pazienti che presenta un'infezione virale o un tumore. Nel 2014, poco meno di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS (Fig. 11).

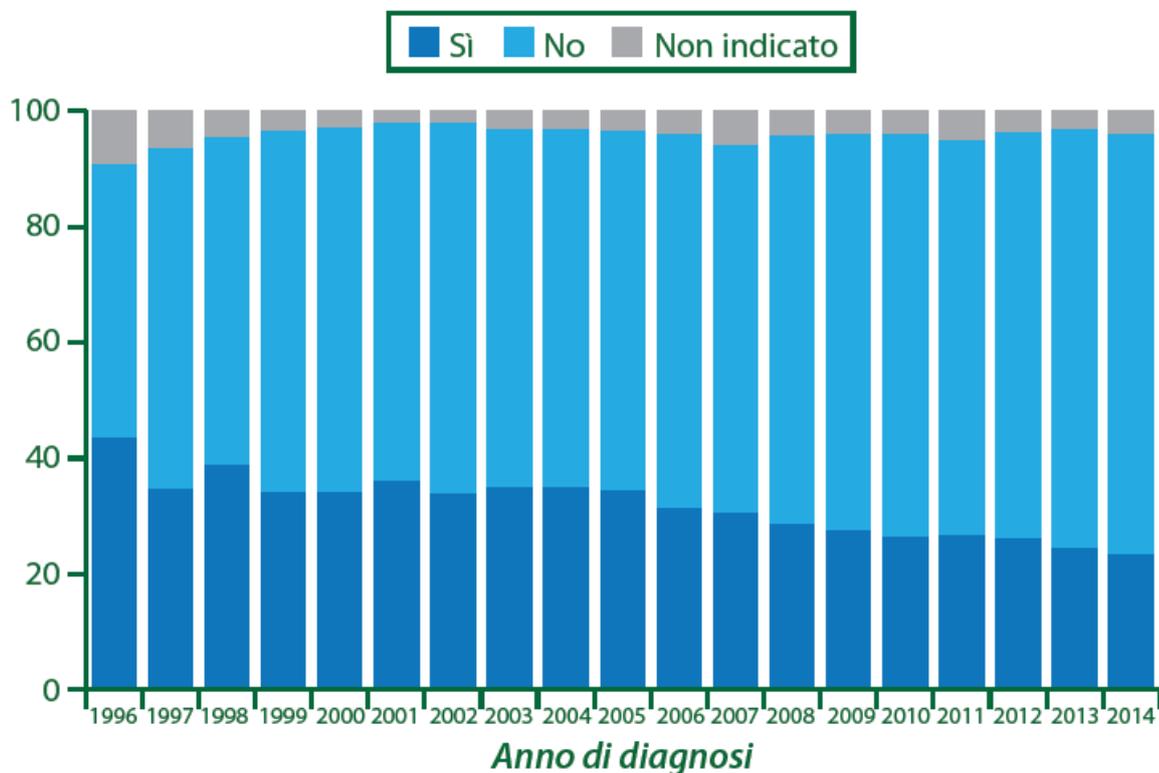


Fig. 11 Uso di terapie antiretrovirali pre-AIDS (1996-2014)

Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: tra il 2006 e il 2014 è aumentata la proporzione delle persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività, passando dal 20,5% al 71,5% (Figura 12, 13 e 14).

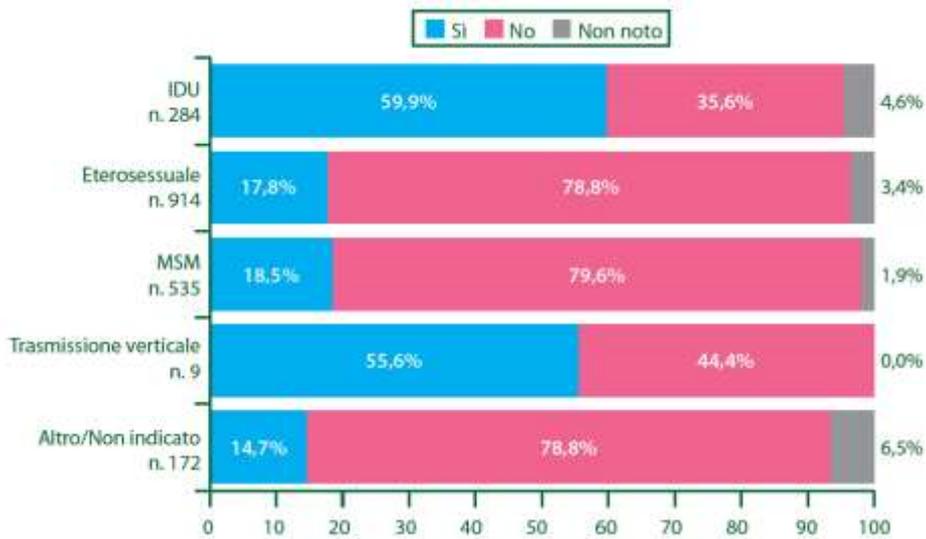


Fig. 12 Uso di terapie antiretrovirali pre-AIDS, per modalità di trasmissione (2013-2014)

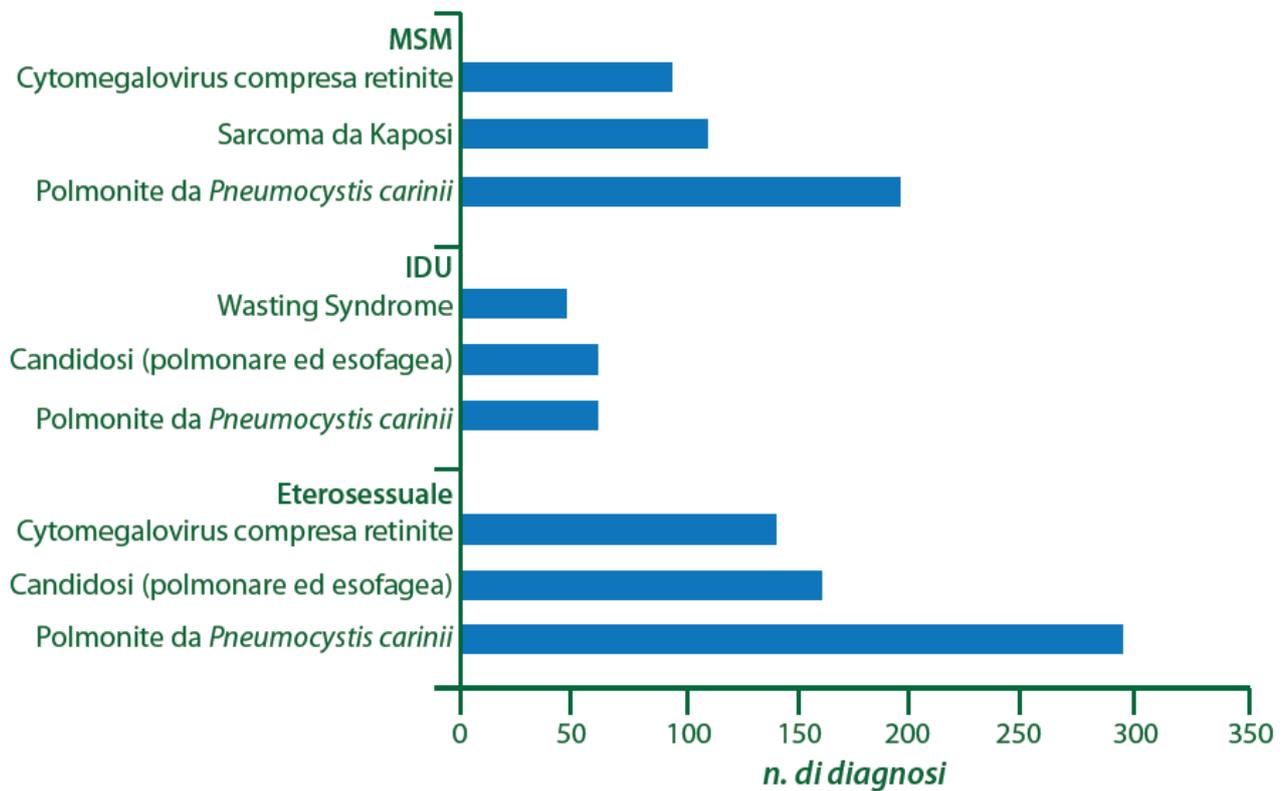


Fig. 13 Distribuzione delle tre più frequenti patologie indicative di AIDS, per modalità di trasmissione (2013-2014)

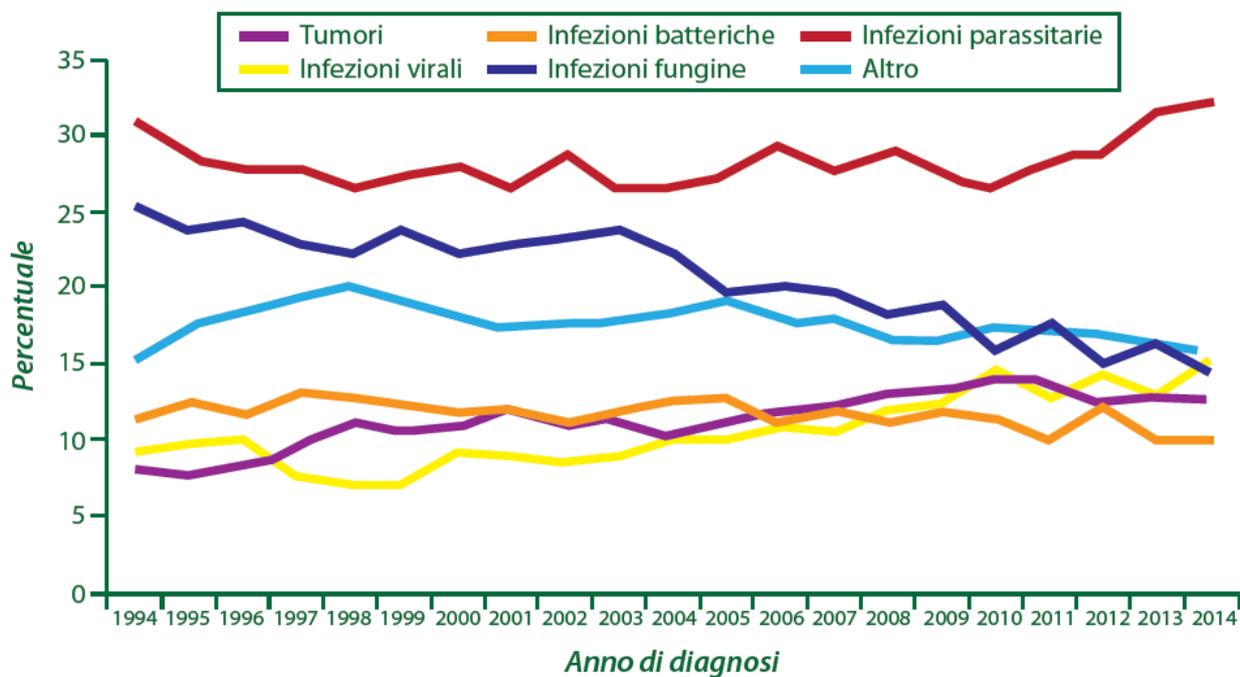


Fig. 14 Distribuzione delle patologie indicative di AIDS per tipologia (1994-2014)

In Italia, il 90,9% delle persone con infezione da HIV è seguito presso i centri clinici di malattie infettive; di queste, il 92,6% è in terapia antiretrovirale, e di quest'ultime, l'85,4% ha raggiunto la soppressione virale.

## Conclusioni

Tanto è stato fatto nel nostro Paese, negli ultimi trenta anni, per affrontare l'AIDS e molto rimane da fare per controllare ed eliminare questa malattia.

Uno dei punti chiave è la comunicazione, istituzionale e non solo, diffusa in molteplici contesti per rafforzare la percezione del rischio dell'infezione da HIV, sensibilizzare sulla modalità di trasmissione e sulle misure di prevenzione.

Questo perché la cura dell'AIDS e delle infezioni da HIV non si limita ai soli aspetti diagnostici, clinici e terapeutici, ma richiede altrettanta attenzione per l'implementazione di misure preventive.

Tra le prime è fondamentale la diagnosi precoce, che si può ottenere solo attraverso una maggiore e soprattutto mirata offerta attiva del test, favorendone l'accessibilità, così come va favorito l'accesso ad una terapia precoce ed appropriata.

Tutto ciò per assicurare un'adeguata assistenza socio-sanitaria e per garantire la difesa dei diritti dei soggetti HIV positivi e dei pazienti con AIDS contro ogni discriminazione o disuguaglianza.

Un ringraziamento va agli esperti della Commissione Nazionale AIDS e della Consulta delle Associazioni per la lotta all'AIDS per il supporto attivo e fondamentale fornitoci per affrontare temi tecnici, scientifici e socio-sanitari, spesso complessi e un ringraziamento particolare va agli operatori sanitari che, ai vari livelli, svolgono quotidianamente, sul territorio, le attività di sostegno e assistenza per i soggetti sieropositivi ed i malati di AIDS. A questi ultimi, e ai loro familiari, assicuro la mia considerazione e l'impegno per una sanità più vicina e presente.

*Beatrice Lorenzin*

# 1. L'ATTIVITA' DEL MINISTERO DELLA SALUTE

## **INTRODUZIONE**

L'attività del Ministero della salute nell'anno 2014 è stata svolta nel segno della continuità rispetto a quanto fatto negli anni precedenti e contestualmente, anche della innovazione ed ideazione di nuovi progetti di studio e ricerca; tra le attività riconducibili al Ministero vi sono anche quelle poste in essere dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA), descritte in un apposito paragrafo, con l'indicazione dei lavori svolti e dei documenti predisposti come previsto dalla legge n. 135/1990.

## **1.1 INIZIATIVE INFORMATIVO-EDUCATIVE PER LA PREVENZIONE E LA LOTTA CONTRO L'HIV/AIDS**

In linea a 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 - questo Ministero pianifica periodicamente una campagna di comunicazione in base alle indicazioni generali formulate dalla Commissione Nazionale per la lotta all'AIDS.

La campagna del 2014 riprende la creatività utilizzata nel biennio 2012-13, caratterizzata dallo slogan «*La trasmissione sarà interrotta il prima possibile. Uniti contro l'AIDS si vince*». La campagna ha voluto rafforzare nella popolazione la consapevolezza che l'AIDS esiste ancora e che è possibile prevenirne la diffusione adottando idonee misure di prevenzione (comportamento responsabile + preservativo).

Gli obiettivi:

- Favorire la conoscenza dell'infezione e la percezione del rischio da parte della popolazione.
- Sensibilizzare il target sull'importanza dell'adozione di un comportamento proattivo e responsabile (empowerment come responsabilizzazione dell'individuo) anche attraverso l'uso delle più efficaci misure di prevenzione.

Le parole chiave della campagna:

- Consapevolezza dell'esistenza e dell'importanza del problema.
- Tutela della propria salute e di quella altrui.
- Responsabilità nell'attuazione dei comportamenti.
- Rispetto nei confronti di se stessi e degli altri.

- Maturità nel decidere di modificare un proprio comportamento.
- Percezione del rischio: consapevolezza di potersi infettare e/o di trasmettere l'infezione.

#### I destinatari:

- la popolazione generale (target primario) in base ai dati epidemiologici di riferimento che evidenziano come il messaggio preventivo vada esteso non solo ai gruppi a rischio.
- categorie con comportamenti sessuali ritenuti a maggior rischio (target secondario): giovani, donne, migranti e MSM (uomini che fanno sesso con uomini).

#### Il messaggio:

- messaggio breve, diretto e chiaro, per una immediata comprensione da parte del destinatario (anche straniero);
- messaggio positivo, empatico, associato ad emozioni positive e al rispetto per sé e gli altri, senza stigmatizzazioni e rispettoso delle preferenze sessuali delle singole persone;
- approccio istituzionale ma piacevole ed accattivante;
- tono non drammatico né evocativo, neanche indirettamente, di scenari di morte;
- riferimento esplicito all'uso del "preservativo".

Il logo della campagna "*Uniti contro l'AIDS*" sintetizza graficamente e linguisticamente il concetto di collaborazione/unione fra i vari attori in tema di prevenzione dell'AIDS.

Testimonial della campagna è stato l'attore Raoul Bova, perché appropriato e sensibile alla tematica sociale. L'attore ha aderito alla campagna mettendo a disposizione immagine e interpretazione a titolo gratuito. Si è reso disponibile curando anche la regia dello spot video. Negli spot (video e radiofonico) e nell'immagine dell'annuncio stampa, Bova riveste un ruolo non molto preminente rispetto agli altri attori, proprio per sottolineare la coralità e la generalità del messaggio e per facilitare l'immedesimazione.

La campagna di comunicazione 2014 ha previsto soltanto la diffusione dello SPOT video della durata di 30". Lo spot, infatti, è risultato essere lo strumento più efficace e gradito tra quelli proposti nel biennio precedente della campagna (dati emersi dalla valutazione post campagna a cura dell'Università degli studi di Bologna Dipartimento di scienze dell'educazione, prof.ssa Zani).

Lo spot video è stato diffuso in TV a partire dalla "Giornata mondiale per la lotta all'aids" del 1° dicembre 2014 sulle emittenti del servizio pubblico della RAI, negli spazi della Presidenza del Consiglio dei Ministri riservati alle pubbliche amministrazioni. È un prodotto di alta qualità tecnica e pregio per la fotografia, suono, immagine, con un risultato e un impegno di gran lunga superiore rispetto all'investimento economico sostenuto. Lo spot afferma in modo chiaro e diretto che la

prevenzione della malattia dipende in primo luogo dall'uso del preservativo. Ciò è reso possibile grazie ad una chiarezza verbale e visiva che esce da accenni impliciti e sottintesi: è esplicito il riferimento al test HIV (citato 2 volte) e quello al preservativo (visualizzato in primo piano 3 volte e citato 1 volta). Inoltre, presenta diversi soggetti riconducibili ai vari target group della campagna indicati dalla Commissione (coppie di etnia, mista, soggetti omosessuali, coppie lesbo, donne in gravidanza).

A supporto della campagna sono state realizzate nel 2014 altre iniziative quali: il sito internet dedicato [www.uniticontrolAIDS.it](http://www.uniticontrolAIDS.it) ; materiale informativo (opuscoli, cartoline, ecc.) ed il numero verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse.

## ***1.2 COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS***

La Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) ha svolto, su specifiche e contingenti questioni che sono state poste alla sua attenzione, un'attività di consulenza, quali iniziative programmate nell'ambito dell'attività informativa sull'AIDS, la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, l'utilizzo del test anti HIV, gli indirizzi della ricerca in materia di AIDS, l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali per l'HIV.

Tali attività e il continuo confronto tra le diverse professionalità e competenze che compongono la CNA, nonché l'operatività a diretto contatto con i soggetti positivi o malati e la conseguente ricca esperienza della Associazioni componenti la Consulta, 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.

### **Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG) - aggiornamento 2014**

In linea con quanto già fatto in altre nazioni, il Ministero della Salute, dal 2010, rende pubbliche sul suo sito le *“Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG)”*.

Le LG hanno l'obiettivo di fornire elementi di guida sia per la prescrizione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) sia per la gestione complessiva dei pazienti HIV-positivi. Sono dunque rivolte agli infettivologi, agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare della persona con HIV in trattamento, ma anche alle associazioni di pazienti, agli amministratori, ai decisori politici degli organismi di salute pubblica e, più in generale, a tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo, per proporsi come un autorevole punto di riferimento comune.

La partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e alla stesura dei contenuti, fin dalla prima edizione (2010) all'aggiornamento del 2014, ha visto protagonisti diversi organismi istituzionali, numerosi specialisti e le associazioni dei pazienti: le LG, infatti, sono state redatte su mandato del Ministro della Salute, al Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con la Commissione Nazionale per la lotta all'AIDS, la Consulta delle Associazioni per la lotta all'AIDS, la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali e l'Agenzia Italiana del Farmaco che ha messo a disposizione le sue competenze.

Tale ampio coinvolgimento ha avuto, a monte, il razionale di favorire un'ampia condivisione dei contenuti, premessa fondamentale per prevederne una corretta applicazione pratica sul territorio. Inoltre, le stesse LG hanno costituito l'elemento base su cui sono stati redatti i Piani Diagnostico-Terapeutici (PDT) regionali, finalizzati alla razionalizzazione della spesa, a fronte della appropriatezza delle prescrizioni.

La cART è oggi riconosciuta di indubbio beneficio per la persona con HIV per bloccare la replicazione virale, prevenire le complicanze ed evitare la forma conclamata della patologia detta AIDS (Sindrome da Immunodeficienza Acquisita), garantendo così una prospettiva di vita a lungo termine del paziente.

Il trattamento della persona con HIV riduce notevolmente la possibilità di trasmettere l'infezione. In conseguenza, anche se al momento non è possibile eradicare il virus da una persona che ha contratto l'infezione (ossia guarire definitivamente da essa), la diagnosi tempestiva di HIV e la presa in carico dei pazienti da parte delle strutture competenti, oltre che servire alla cura dei pazienti stessi, rappresentano un intervento di sanità pubblica in grado di ridurre la trasmissione del virus.

La cART oggi è basata su un'ampia scelta di farmaci e regimi, che vanno dalle molecole di nuova generazione ai farmaci già in uso da tempo, ancora attivi, ai quali, dopo la scadenza del loro brevetto, si aggiungono i farmaci equivalenti\*.

Per essere efficace ed evitare/ridurre il rischio d'insorgenza di resistenze, deve essere non solo condotta nel rispetto dei principi che ne garantiscano un'efficacia duratura, ma anche personalizzata a seconda delle caratteristiche cliniche, sociali e comportamentali del paziente. La cART richiede un'assunzione quotidiana e assidua dei farmaci, che è stata ed è la chiave del successo terapeutico raggiunto in questi anni. La sua tollerabilità, infine, è un fattore cruciale per la continuità della cura e all'aderenza del paziente.

Le LG, essendo basate su prove di evidenza ricavate dalla letteratura scientifica, e su una valutazione esperta della stessa, consentono di indirizzare la prescrizione e la gestione delle terapie secondo parametri di efficacia e appropriatezza. Gli elevati standard di cura e i notevoli risultati ottenuti dalla cART nel nostro Paese, che ci vengono riconosciuti in tutto il mondo, sono un punto di

---

*\*Un farmaco equivalente è una copia del suo farmaco di riferimento (farmaco "di marca" o "griffato") presente sul mercato già da molti anni e il cui brevetto sia scaduto; esso ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento. (Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219). Maggiori informazioni sul sito [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)*

eccellenza ascrivibile sia all'elevata qualità della rete delle strutture per le malattie infettive, che da subito si è fatta carico della gestione della patologia, sia alla costante collaborazione tra la rete clinico-assistenziale e le numerose professionalità, anche in ambito istituzionale e sociale, presenti sul nostro territorio.

A tal proposito, oggi è possibile affermare che circa il 90% dei pazienti in trattamento ha raggiunto una carica virale plasmatica non rilevabile, parametro indicatore sia dello stato di salute del paziente (assieme ai livelli di linfociti T CD4+), che attualmente ha una speranza di vita molto simile a quella di una persona sieronegativa di pari età, sia del potenziale trasmissivo dell'infezione stessa. Al raggiungimento di tale ragguardevole risultato, ha certamente concorso il progetto delle LG del Ministero della Salute, fornendo uno strumento valido - al fine di garantire standard di prescrizione e cura qualitativamente elevati, appropriati e il più possibile omogenei sul territorio nazionale - che, accompagnato ad un percorso di ottimizzazione delle risorse, in alcune regioni ha portato ad una riduzione della spesa farmaceutica pro capite.

L'edizione del 2014, oltre ad avere aggiornato tutte le parti in merito alle evidenze scientifiche disponibili, propone particolari novità sul perché, quando e come iniziare la terapia antiretrovirale di combinazione (cART), sul mantenimento in cura, sul trattamento della coinfezione HIV/HCV a seguito dell'avvento dei nuovi farmaci ad azione diretta contro l'HCV, sui costi della cART e i farmaci equivalenti.

Le LG sono consultabili alla pagina:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2261\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2261_allegato.pdf)

### ***1.3 PIANO DI INTERVENTI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS ANNO 2014***

Nel 2014 è stato finanziato il seguente progetto: *“Il monitoraggio epidemiologico molecolare dei sottotipi e delle forme circolanti di HIV quale intervento di prevenzione”*. Il progetto è coordinato dal Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il virus HIV, agente eziologico della Sindrome da Immunodeficienza Acquisita, è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione dei ceppi del virus circolanti. Attualmente, l'HIV viene classificato in tipi, gruppi, sottotipi e sub-sottotipi. Sono noti due tipi di HIV: il tipo 1 (HIV-1) e il tipo 2 (HIV-2). Entrambi i virus sono causa di una immunodeficienza, ma presentano differenze nelle caratteristiche biologiche, nella struttura genomica, nella patogenicità e nella trasmissibilità. L'HIV-1 è il tipo largamente predominante ed è responsabile della pandemia ed è suddiviso nei gruppi M (Major group), O (Outlier), N (New

oppure Non M Non O) e il recentissimo P (Pending the identification of further human cases oppure Putative). La maggior parte delle infezioni, al mondo, è sostenuta da varianti appartenenti al gruppo M di HIV-1. Questo gruppo è ulteriormente suddiviso in sottotipi (denominati A, B, C, D, F, G H, J, K) e sub-sottotipi (A1, A2 e F1, F2, sub-sottotipi dei sottotipi A ed F, rispettivamente). Nelle aree geografiche dove sono presenti multipli sottotipi, due o più di essi possono ricombinarsi tra loro dando origine a forme ricombinanti o CRF (Circulating Recombinant Forms) (Robertson, 2000), o a forme ricombinanti “complesse” (cpx) (<http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/hiv/reviews/peeters2000/peeters.html>). Fino a settembre 2014 sono state identificate almeno 66 CRF e cpx (<http://www.hiv.lanl.gov>).

La distribuzione dei sottotipi e delle CRF di HIV-1 varia a seconda delle aree geografiche. Mentre il sottotipo B è predominante in un'ampia superficie geografica che comprende gli USA, l'Europa e l'Australia; esso è responsabile del 10% del totale delle infezioni da HIV-1. Invece, 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. Si stima che le CRF, presenti maggiormente in Africa Centro-Occidentale e nell'Est asiatico, siano responsabili di circa il 20% delle infezioni totali (dati aggiornati al 2007) e che, fatto epidemiologicamente rilevante, la frequenza delle infezioni dovute a queste forme sul totale delle infezioni sia andata costantemente crescendo nel tempo.

La distribuzione globale dei ceppi di HIV si evolve in continuazione, attraverso gli scambi commerciali, i viaggi, le missioni militari e le migrazioni. In particolare nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni sostenute da sottotipi non-B sono in continuo aumento.

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 all'azione dei farmaci antiretrovirali, presentando forme con mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali. Inoltre, i sottotipi e le CRF possono mostrare differenti capacità di essere trasmessi e di causare 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 erano presenti, alla fine del 2012 quasi 57.000 persone infettate dal virus HIV. 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 casi di trasmissione per rapporti omosessuali non protetti sono, attualmente, il 37,9% del totale (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2013). I dati del COA 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 2012 è stata del 25,7%. Sempre nel 2012, la distribuzione degli stranieri infettati dal virus per area geografica di provenienza mostra che il 47,2% degli stranieri con una nuova diagnosi di infezione da HIV proveniva dall'Africa, il 25,6% dai Paesi dell'Europa centrale e orientale, il 20,2% dall'America meridionale e il 4,8% dall'Asia (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2013).

Parallelamente all'aumento dei casi di infezione da HIV negli stranieri residenti in Italia si è riscontrato un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B sul totale delle infezioni da HIV nella popolazione italiana, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Dati preliminari, ottenuti con uno studio finanziato dal Ministero della salute, indicano la presenza, nelle differenti popolazioni di migranti del Nord, Centro e Sud Italia, di un rilevante numero di sottotipi di HIV e di forme ricombinanti, anche molto complesse, o addirittura uniche (URFs, Unique Recombinant Forms) e una prevalenza del sottotipo B solamente intorno al 20% (Sanarico et al, in preparazione). I dati italiani sono in linea con quelli degli USA e dell'Europa, che indicano un aumento della proporzione delle infezioni da sottotipi non-B in queste aree.

Il sempre maggiore aumento del numero di sottotipi e CRF nelle aree geografiche del mondo, può essere tenuto sotto controllo solamente tramite una continua sorveglianza delle dinamiche di queste forme, 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 AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità è parte integrante. Inoltre, le indicazioni dello European Center for Disease Prevention and Control per combattere l'infezione da HIV, prevedono programmi di intervento e di controllo delle varianti virali circolanti a livello locale, sia nella popolazione generale, sia in particolari popolazioni sensibili e maggiormente vulnerabili (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC Technical Report - Migrant health: access to HIV prevention, treatment and care for migrant populations in EU/EEA countries. Stockholm, 2009). In linea con queste indicazioni, molti paesi europei ed extraeuropei, hanno stabilito reti per la sorveglianza molecolare delle varianti circolanti nel territorio.

Il progetto proposto è stato finalizzato alla valutazione dell'eterogeneità delle varianti di HIV nelle popolazioni più sensibili e vulnerabili ovvero, secondo la definizione dell'ECDC, uomini che fanno sesso con altri uomini (MSM), sex workers, migranti, persone che utilizzano droghe iniettabili.

Il progetto si è avvalso della collaborazione dei Centri Clinici già coinvolti ed è stato esteso ad altri Centri attivi sul territorio nazionale, consentendo di sperimentare un network funzionale ad una sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia.

Il progetto si articolava come segue:

#### OBIETTIVI:

1. Raccolta di dati omogenei sul territorio relativi alla variabilità di HIV nelle popolazioni vulnerabili italiane e straniere.
2. Monitoraggio dei sottotipi e delle forme di ricombinanti di HIV nelle popolazioni in studio.
3. Studio, nelle varianti virali, della diffusione delle mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali.

#### METODOLOGIA

##### Autorizzazione etica

Ciascun centro dovrà proporre lo studio al proprio Comitato etico da cui dovrà ottenere la partecipazione allo studio. I partecipanti allo studio dovranno preventivamente essere informati delle finalità e modalità dello studio e dovranno firmare un consenso informato allo studio.

#### PARTECIPANTI

Campioni di plasma e di sangue intero saranno raccolti da 400 (in totale) individui HIV-positivi appartenenti a popolazioni sensibili e vulnerabili, italiani e stranieri, afferenti a centri clinici dislocati su tutto il territorio italiano. I campioni potranno essere raccolti nell'ambito delle attività di routine del centro clinico. Verrà richiesto un volume di 1,5-2 ml di plasma e di 2 ml di sangue intero da ciascun partecipante. I campioni così raccolti dovranno essere conservati a -80°C o a -20°C fino al momento della spedizione al Centro Nazionale AIDS dove verrà effettuata la sottotipizzazione del virus HIV infettante e verranno identificate le eventuali mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

La gestione dei campioni sarà effettuata in base alle indicazioni fornite attraverso una dedicata "Procedura Standard Operativa" (SOP), fornita dal Centro Nazionale AIDS che descriverà le modalità di raccolta, conservazione e trasferimento dei campioni da ogni Centro Clinico al Centro Nazionale AIDS. I campioni saranno accompagnati da informazioni demografiche, cliniche, immunologiche e virologiche da raccogliere in una dedicata Case Report Form (CRF) che sarà fornita dal Centro Nazionale AIDS ad ogni centro clinico partecipante.

## SOTTOTIPIZZAZIONE DELLE VARIANTI DI HIV-1

I campioni di plasma e sangue saranno utilizzati per la caratterizzazione dei sottotipi e delle forme ricombinanti. La caratterizzazione in sottotipi e CRF di pazienti con carica virale di almeno 100 copie di RNA/ml sarà effettuata sui campioni di plasma. I campioni di sangue intero saranno utilizzati per la sottotipizzazione solo per i pazienti con viremia molto bassa o non rilevabile.

Da un'aliquota di 1 ml di plasma o di sangue intero sarà amplificata una regione di 1,8 kb comprendente l'intero gene codificante per la Proteasi virale e due terzi del gene codificante per la Trascrittasi Inversa. Le regioni amplificate saranno sequenziate e le sequenze allineate ed analizzate per la sottotipizzazione tramite programmi filogenetici in cui saranno inseriti anche sequenze di ceppi di riferimento (puri e ricombinanti) di differenti sottotipi di HIV appartenenti ai gruppi di HIV-1 M ed O.

## ANALISI DELLE MUTAZIONI DI RESISTENZA

La presenza di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali verrà indagata solamente sugli amplificati ottenuti dal plasma e non dal sangue, poiché le cellule del sangue possono albergare genomi di HIV silenti che non corrispondono alla variante del virus al momento più rappresentata e replicante, che si trova nel plasma. Le mutazioni verranno identificate facendo riferimento allo Stanford University HIV Drug Resistance Database (<http://hivdb.stanford.edu/>; Standford HIV).

## RISULTATI ATTESI

- Caratterizzazione delle popolazioni in studio attraverso l'analisi delle informazioni demografiche, cliniche, immunologiche e virologiche raccolte.
- Monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV tra i casi rilevati di HIV-infetti nelle popolazioni sensibili e vulnerabili.
- Identificazione e studio della prevalenza di varianti con mutazioni di resistenza alle diverse classi di farmaci antiretrovirali.

## CRITERI ED INDICATORI PER LA VERIFICA DEI RISULTATI RAGGIUNTI

- Dati relativi alle popolazioni in studio quali: età, sesso, provenienza geografica, fattori di rischio per l'infezione da HIV, terapia antiretrovirale pregressa ed in corso, presenza di coinfezioni, parametri clinici, immunologici e virologici.
- Dati relativi al numero di sottotipi e forme ricombinanti di HIV circolanti tra le popolazioni di in studio;
- Dati relativi al numero e al tipo di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali

## COERENZA ED INTEGRAZIONE

Il progetto integra attività, precedentemente finanziate dal Ministero della Salute, per le indagini sui sottotipi di HIV circolanti nella popolazione di migranti in territorio italiano; esso permette, inoltre,

di estendere il monitoraggio epidemiologico delle varianti di HIV, già avviato dal CNAIDS in collaborazione con il Ministero della Salute, non solo al target migranti ma anche ad altre popolazioni vulnerabili.

Il progetto è, inoltre, coerente con le raccomandazioni dell'ECDC e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sulla necessità di monitorare, anche attraverso la costituzione di Network, la diffusione dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV. A questo riguardo, lo studio si inserisce nell'attività di monitoraggio a livello globale, condotta dall'OMS, attraverso il "WHO Network for HIV Isolation and Characterisation" che ha il compito di raccogliere informazioni dai numerosi gruppi di ricerca al mondo sulle sequenze dei differenti sottotipi e sulle forme ricombinanti di HIV circolanti nelle diverse aree geografiche. Tra i diversi gruppi di ricerca di cui il Network dell'OMS si avvale c'è anche il Centro Nazionale AIDS dell'ISS. Inoltre, l'OMS sente pressante l'eventualità che varianti di HIV resistenti ai farmaci antiretrovirali possano essere trasmesse ad individui naïve per la terapia. Ciò costituisce un grave problema di Sanità Pubblica poiché la trasmissione di tali virus può contribuire al fallimento della "first line therapy". Per questo motivo, tra le raccomandazioni dell'OMS ai paesi che hanno programmi di terapia antiretrovirale, c'è quella di creare sistemi di sorveglianza delle varianti di HIV, a livello locale, portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali per la prevenzione della trasmissione della resistenza farmacologica.

Le attività del progetto, condotte nelle popolazioni vulnerabili, forniscono una risposta completa alla necessità di fornire all'OMS dati relativi al rilevamento di sottotipi di HIV e di forme ricombinanti virali circolanti in Italia, in diverse popolazioni, nell'ambito del monitoraggio delle varianti virali attuato dal "WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation".

#### PIANO FINANZIARIO GENERALE

RISORSE	Euro
Personale	26.000,00
Beni e servizi	23.000,00
Missioni e Meeting	8.000,00
Pubblicazioni	1.500,00
Spese generali (Overhead)	6.500,00
Totale	65.000,00

*Il progetto è ancora in corso di svolgimento.*

#### ***1.4 PROGRAMMA CCM 2014 – AZIONI CENTRALI***

È stato finanziato il Progetto “*Sistema di sorveglianza nazionale HIV e AIDS*”. Con l'introduzione delle terapie antiretrovirali l'epidemia da HIV è profondamente cambiata: l'incidenza di AIDS è diminuita e con essa anche il numero dei decessi. Il numero delle persone sieropositive viventi è in aumento e sono cambiate le caratteristiche delle persone colpite; è aumentata l'età mediana delle persone con AIDS e sono cambiati i fattori di rischio: la proporzione dei casi attribuibili alla tossicodipendenza è in netta diminuzione mentre i contatti eterosessuali sono in aumento.

Un fenomeno emergente è l'incremento delle persone che scoprono di essere sieropositive solo al momento della diagnosi di AIDS, ovvero ad uno stadio di malattia molto avanzato. Questo dato suggerisce che una parte rilevante di persone infette, soprattutto fra coloro che hanno acquisito l'infezione per via sessuale, ignora per molti anni la propria sieropositività: ciò gli impedisce di entrare precocemente in trattamento e di adottare quelle precauzioni che potrebbero diminuire il rischio di diffusione dell'infezione.

Per questo motivo, il 31 marzo 2008 con il DM 178, il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, ha istituito il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV. Tale Decreto inserisce l'infezione da HIV nell'elenco delle malattie a notifica obbligatoria, facenti parte della classe III, dove era già presente l'AIDS.

La sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, a copertura nazionale dal 2010, fornisce informazioni importanti sull'epidemia da HIV nel nostro paese. Negli ultimi anni, si osserva un aumento dell'età alla prima diagnosi di HIV e delle diagnosi tra persone che hanno contratto il virus attraverso rapporti sessuali non protetti. In particolare, si osserva un trend in aumento tra gli MSM (uomini che fanno sesso con gli uomini) tra gli italiani, mentre tra la popolazione straniera prevalgono le nuove diagnosi tra la popolazione eterosessuale. Più della metà delle nuove diagnosi avviene molto tempo dopo l'avvenuta infezione, quando il virus ha già iniziato a danneggiare seriamente il sistema immunitario o dopo la comparsa dei primi sintomi, evidenziando, a trent'anni dall'inizio dell'epidemia, ancora una bassa percezione di rischio di infezione.

#### *Soluzioni proposte sulla base delle evidenze*

Rafforzare e sostenere la sorveglianza epidemiologica delle nuove diagnosi di infezione da HIV e delle nuove diagnosi dei casi di AIDS e le attività ad essa correlate per:

- monitorare la prevalenza e l'incidenza delle nuove diagnosi di HIV e dei casi di AIDS analizzando l'andamento per le caratteristiche socio-demografiche e comportamentali; in particolare tra le

persone maggiormente esposte al rischio e tra le popolazioni più vulnerabili così come richiesto a livello Europeo (Comunicazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento Europeo sulla lotta contro l'HIV/AIDS nell'Unione Europea e nei Paesi vicini 2006-2009 e come richiesto a livello mondiale dall'UNAIDS);

- armonizzare i sistemi di sorveglianza HIV e AIDS secondo i requisiti internazionali come espressamente citato nel documento "Comunicazione della commissione al parlamento europeo SEC (2009) 1403 del 26/10/2009" e come richiesto dall'ECDC;
- intensificare la sorveglianza di seconda generazione e comportamentale per comprendere meglio la dinamica dell'epidemia HIV/AIDS in Italia (UNAIDS, Monitoring the Declaration of Commitment on HIV/AIDS, Guidelines on construction on core indicators).

La continua raccolta di dati sull'infezione da HIV e sull'AIDS permette di migliorare la descrizione della diffusione dell'epidemia da HIV in Italia e di identificare le caratteristiche delle persone che si infettano ogni anno con l'HIV. La diffusione annuale di un Report tecnico, con i dati aggiornati di prevalenza e di incidenza e con indicazioni sui sottogruppi di popolazione a maggior rischio di infezione, consente di informare coloro che devono intraprendere decisioni fornendo indicazioni sui sottogruppi di popolazione su cui concentrare i programmi di prevenzione. La presentazione dei dati a incontri nazionali e internazionali permette di integrare i dati italiani con quelli delle altre nazioni. I due sistemi di sorveglianza si inseriscono in un contesto di attività a livello nazionale, internazionale e comunitario, e costituiscono il punto di riferimento principale per ottimizzare le attività di controllo e i flussi informativi relativi all'infezione da HIV.

Il progetto si articolava come segue:

**OBIETTIVO GENERALE:** Rafforzare e sostenere la raccolta sistematica, analisi, interpretazione dei dati delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS.

Indicatori di risultato:

- Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV e casi di AIDS effettuate in Italia.
- Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e casi di AIDS.
- Analisi delle variabili cliniche e comportamentali presenti nelle due schede di sorveglianza.
- Diffusione dei dati tramite Report annuale.
- Invio dei dati al Ministero della Salute e al sistema TESSY dell'ECDC.
- Pubblicazioni su riviste internazionali

OBIETTIVO SPECIFICO 1: Completezza delle segnalazioni delle nuove diagnosi di HIV-positività e delle nuove diagnosi dei casi di AIDS.

OBIETTIVO SPECIFICO 2: Validità e qualità dei dati del Sistema di Sorveglianza delle nuove diagnosi di HIV-positività e delle nuove diagnosi dei casi di AIDS.

OBIETTIVO SPECIFICO 3: Monitoraggio dell'andamento temporale, geografico e le caratteristiche socio-demografiche e comportamentali delle nuove diagnosi di HIV-positività e delle nuove diagnosi dei casi di AIDS.

#### PIANO FINANZIARIO GENERALE

	Risorse	Totale in €
Personale		70.000,00 €
Beni e servizi		1.000,00 €
Missioni		1.800,00 €
Spese generali		7.200,00 €
.....		
<b>Totale</b>		<b>80.000,00 €</b>

#### RISULTATI

Con l'istituzione del Sistema di Sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, sono presenti in Italia due sistemi di sorveglianza che raccolgono dati sull'infezione da HIV/AIDS: la sorveglianza HIV, che raccoglie informazioni al momento della prima diagnosi di infezione da HIV e il Registro Nazionale AIDS, che raccoglie informazioni al momento della diagnosi di AIDS. I due sistemi hanno schede e flussi di segnalazione diversi fra loro, ma coincidono nella raccolta di alcune informazioni.

L'obiettivo principale di questo progetto è stato l'armonizzazione di questi due sistemi di sorveglianza così come previsto dall'ECDC che suggerisce la realizzazione di un unico sistema di raccolta dati, HIV congiunto con l'AIDS, con un'unica scheda e un unico flusso di dati, come già accade in tutti i paesi europei tranne che in Danimarca, Islanda, Malta, Norvegia e Spagna.

Nell'ottica della realizzazione di un impianto normativo che permetta la realizzazione di un unico sistema di sorveglianza si è reso necessario armonizzare il Registro Nazionale AIDS con il nuovo sistema di sorveglianza HIV, provvedendo, in una prima fase, alla informatizzazione dell'archivio cartaceo del Registro Nazionale AIDS, costituito da più di 65.000 schede individuali, raccolte dal 1982 ad oggi.

Il gruppo di lavoro costituito da ricercatori del Centro Operativo AIDS ha collaborato con il Servizio Informatico e Documentazione (SIDBAE) dell'Istituto Superiore di Sanità con lo scopo di migliorare, completare e perfezionare le procedure di informatizzazione.

Rilevato che:

- le copie digitali dei documenti, grazie ad opportuni accorgimenti (backup periodici), hanno una durata pressoché illimitata;
- la documentazione digitale, protetta da password offre tutte le garanzie di privacy (DL 07/03/2005 n. 82, che istituisce il Codice dell' Amministrazione Digitale - CAD);
- la documentazione digitale permette agevolmente, alle persone autorizzate, la ricerca veloce del documento desiderato;
- la copia in PDF di un documento è equivalente alla copia cartacea così come previsto dalla normativa vigente;

i collaboratori del Servizio Informatico e Documentazione (SIDBAE) hanno dovuto adeguare in parte il materiale hardware e software a disposizione dell'Istituto Superiore di Sanità. Per la parte mancante è stata acquistata l'attrezzatura informatica necessaria al fine della realizzazione degli obiettivi del progetto.

Sono state, altresì, definite le caratteristiche professionali del personale da arruolare per poter procedere alla informatizzazione dell'archivio cartaceo del Registro Nazionale AIDS.

L'intero archivio AIDS è stato dapprima organizzato e ordinato in modo tale da renderne più facile la consultazione e il controllo. E' stato poi, utilizzato uno scanner ad alta definizione capace a digitalizzare pagine di formato A3 ed è stato aggiornato un computer con un software appropriato alla creazione e alla archiviazione dei PDF prodotti, successivamente sono stati, inoltre, acquistati personal computer maggiormente performanti e più idonei al tipo di lavoro da eseguire.

È stato testato il protocollo operativo della digitalizzazione delle schede cartacee in formato PDF ed è stato effettuato il controllo di qualità della scannerizzazione.

Il protocollo operativo è stato definito ed organizzato in 7 step, come di seguito elencati:

- 1) consultazione dell'archivio cartaceo ed adeguamento della scheda alla fase di scansione;
- 2) scannerizzazione di ciascuna pagina della scheda di caso di AIDS selezionata la quale può contenere da 2 a 30 pagine;
- 3) creazione e-salvataggio del PDF della scheda;
- 4) controllo grafico delle singole pagine di ciascuna scheda (verifica del testo e rispetto dei margini);
- 5) controllo della corrispondenza tra la scheda scannerizzata e i dati già inseriti nel database del RNAIDS per lo stesso individuo;
- 6) controllo random (settimanale) della correttezza delle schede inserite nell'ultima settimana;
- 7) backup settimanale su due Hard disk.

In base ai risultati ottenuti durante l'ultimo semestre di attività, è stato possibile stimare che ogni, anno sarà possibile digitalizzare, controllare ed effettuare il link tra la scheda dati e la parte anagrafica all'incirca di 11.000-13.000 schede.

Il tempo necessario, pertanto, per completare la digitalizzazione dell'archivio AIDS dall'inizio dell'epidemia ad oggi è stato stimato essere di almeno 6 anni. A questi se ne dovranno aggiungere

degli altri in considerazione del fatto che il flusso di arrivo delle schede di notifica dei casi di AIDS è continuo nel tempo ed attualmente è pari a circa 1.000 casi l'anno.

### ***1.5 PROGETTI DI RICERCA FINANZIATI CON I FONDI PREVISTI DALLA LEGGE 27 DICEMBRE 2006, N. 296***

La Consulta delle Associazioni per la lotta all'AIDS 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 Consulta.

I risultati finali dei progetti, presentati alla Consulta e alla Commissione nazionale AIDS, 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.

I risultati, inoltre, 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](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=200&area=aids&menu=vuoto)

Nel 2014 è stato finanziato il seguente progetto: *“Il ruolo delle associazioni nella “retention in care” delle persone con infezione da HIV in Italia”*. Il progetto è coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” – IRCCS di Roma con la collaborazione di alcune associazioni della Consulta nazionale AIDS, la sua durata è di diciotto mesi.

Negli ultimi anni grande attenzione è stata dedicata alle strategie di intervento finalizzate ad una diagnosi tempestiva di infezione da HIV e alle modalità per legare le persone con infezione da HIV alle strutture sanitarie e garantirne il mantenimento in cura. Un appropriato "Continuum delle Cure" delle persone con infezione da HIV è rilevante sia per la prognosi di ogni paziente (*Mugavero 2013*) che per ridurre la trasmissione del virus HIV a livello di comunità (*Das 2010*). In generale, per continuità delle cure (Continuity of patient care) si intende "l'assistenza sanitaria prestata su base continuativa a partire dal primo contatto, che segue il paziente attraverso tutte le fasi della sua presa in carico" (*National Library of Medicine*). Nel caso dell'infezione da HIV la continuità delle cure può essere compromessa in varie fasi e influenzata da diversi fattori che comprendono la diagnosi tardiva di HIV, insufficiente contatto con l'ambiente di cura (linkage to care); inizio tardivo della

terapia antiretrovirale (ART), cura irregolare e scarso mantenimento nel progetto di cura (Retention in Care) (*Gardner 2011*).

Dai dati dei CDC, emerge che negli Stati Uniti solo il 66% delle persone con infezione da HIV viene inserito nel percorso di cura entro tre mesi dalla diagnosi e che una volta che al paziente viene comunicata la diagnosi ed iniziata una terapia, si ha un'ulteriore riduzione del mantenimento in cura (37%) fino a risultare che solo circa un quarto delle persone con infezione da HIV ha una carica virale non rilevabile (*Rebeiro 2013; Gardner 2011*). Anche se i dati provenienti da paesi europei sono meno drammatici dei dati USA, mostrando quote più elevate di persone con infezione da HIV trattate efficacemente, la problematica è molto rilevante (*Helleberg 2012*). Si stima che in Italia sarebbero 60mila le persone con HIV che non hanno una viremia controllata, con le conseguenze di rischio clinico e di trasmissione dell'infezione (*Girardi E. ICAR 2014*). La capacità di individuare le persone inconsapevoli di aver contratto l'HIV e far sì che, una volta diagnosticate, rimangano agganciate al percorso di cura, dipende dall'efficienza del sistema sanitario. Nel sistema di accreditamento all'eccellenza proposto dalla Joint Commission International (JCI) uno degli standard "centrati sulla persona" prevede che l'organizzazione del sistema sanitario coordini i propri servizi con quelli forniti da altre strutture e soggetti presenti sul territorio al fine di assicurare la continuità assistenziale.

### **Dati relativi al fenomeno:**

Uno studio sulla Retention in Care (RiC) è stato condotto nell'ambito del sistema di sorveglianza HIV di Modena (*Lazzaretti 2012*). 962 soggetti adulti e residenti in provincia di Modena diagnosticati tra il gennaio 1996 e dicembre 2011 sono stati inclusi. 891 erano legati alle cure (92,6%) e 96 (10,8) sono morti durante il periodo di studio. 625 pazienti (78,6%) erano in cura e 170 (21,4%) erano persi al follow-up (LTFU). 570 pazienti erano in ART e 516 (90,5%) di loro avevano HIV RNA non rilevabile. I fattori associati alla perdita all'osservazione (LTFU) sono risultati la giovane età, l'origine straniera e l'uso di droghe. Altri dati preliminari provengono da uno studio pilota condotto all'Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani", in persone con nuova diagnosi di infezione da HIV (*Fusco FM. ICAR 2014*). Nel periodo 2005-11, 881 pazienti adulti hanno ricevuto diagnosi di HIV, 83 non hanno mai iniziato la cura. La "Retention in Care" (RiC) è stata valutata sulla base di tre indicatori (almeno 2 visite a distanza  $\geq 90$  giorni in 12 mesi - indicatore HRSA -, constancy, gaps in care). La percentuale complessiva HRSA è 91,8%, In termini di constancy, il 72,1% dei pazienti riceve visite di controllo in più del 50% dei trimestri analizzati.

Mentre il 68,7% dei pazienti non presenta gap superiori a 6 mesi. Complessivamente, il 23.6% dei pazienti sono considerati persi al follow-up. Tra questi, il 66% esce dal progetto di cura entro 2 anni dalla diagnosi. I pazienti persi al follow-up sono più frequentemente di origine straniera, mostrano livelli più bassi di CD4 e più elevati di carica virale all'ultima visita registrata. Uno scarso mantenimento in cura si associa alla giovane età e ad un più lungo periodo di presa in carico. Di contro un alto livello di mantenimento in cura si associa a valori più bassi di cellule CD4+ e alta carica virale al momento della diagnosi.

### **Aspetti critici sui quali si ritiene necessario intervenire**

Molti interventi sono stati proposti per evitare la perdita dei pazienti e garantire la retention in cure (*Brennan 2014*). Un approccio efficace e sostenibile per il trattamento e la cura di HIV richiede il coordinamento e la collaborazione tra i pazienti e le loro famiglie, gli interventi a livello di comunità e gli operatori sanitari. Sia negli USA che in paesi a scarse risorse finanziarie, le associazioni e le organizzazioni non governative sono state coinvolte in diversi interventi di comunità finalizzati a garantire la continuità assistenziale delle persone con infezione da HIV svolgendo diversi ruoli in diverse fasi del processo di cura del paziente, tra i quali il Linkage Case Management; Peer or Paraprofessional Patient Navigation, il Peer Outreach Approaches (*Mugavero MJ 2013*).

Il ruolo delle organizzazioni e reti di persone sieropositive di comunità è da tempo riconosciuta come importante nella risposta all'HIV. Inoltre, sistemi sanitari sono spesso oberati nel soddisfare le esigenze create dalla epidemia. In questo contesto, le organizzazioni a base comunitaria hanno assunto un ruolo centrale nel rispondere alla crisi. Sono necessari modelli innovativi di erogazione dei servizi orientati alla comunità in tutto il continuum di cura, dalla diagnosi di HIV all'inizio del trattamento e conservazione a lungo termine di cura. Tali modelli di erogazione di assistenza devono affrontare gli ostacoli relativi al servizio riferiti dai pazienti e sanitari. I partenariati tra i programmi HIV (soprattutto a livello di assistenza primaria) e le risorse basate sulla comunità e il sostegno sono essenziali per collegare efficacemente persone sieropositive ai servizi di cui hanno bisogno, e garantire la continuità delle cure. Queste partnership presentano opportunità per ridurre la stigmatizzazione e la discriminazione HIV-correlate; due dei maggiori ostacoli a garantire un accesso sostenibile alle cure HIV correlate. Nei paesi ad epidemia concentrata, quale l'Italia, molti di coloro che sono più a rischio di infezione da HIV sono spesso emarginati e hanno esigenze particolari che richiedono approcci specifici per l'assistenza sanitaria. Queste popolazioni sono uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM), transgender, i lavoratori del sesso, e le

persone che fanno uso di droghe. Anche a rischio maggiore sono i detenuti e i migranti. In Italia, dall'inizio dell'epidemia le organizzazioni e i network di persone sieropositive hanno svolto un ruolo attivo nel fornire orientamento, sostegno e consulenza alle persone con HIV e AIDS, ed ultimamente si sono concentrate anche sulla diagnosi precoce. In due precedenti progetti di offerta di test per HIV in contesti diversi dai servizi tradizionali con un approccio community-based è stato dimostrato che le associazioni possono svolgere un ruolo fondamentale nel contrastare il fenomeno della diagnosi tardiva dell'infezione da HIV (*Scognamiglio P. ICAR 2014*).

Sul territorio nazionale in questi anni sono state svolte dalle associazioni innumerevoli azioni di miglioramento/mantenimento della compliance e supporto alla RiC. Gruppi di auto aiuto, centri di orientamento e sostegno, azioni di counselling tra pari e non, materiali cartacei specifici, chat e forum tematici, sono gli strumenti maggiormente utilizzati. Allo stesso modo i circuiti di accoglienza per le persone con HIV/AIDS, straniere, emarginate svolgono attività diretta di presa in carico e accompagnamento ai Centri clinici spesso riannodando legami vecchi e nuovi di persone che altrimenti risulterebbero LTFU. Tuttavia non è al momento disponibile nessuna analisi sistematica di queste attività, ne' sono state realizzate iniziative volte a mettere in rete le risorse e a promuovere una valutazione delle diverse opzioni possibili di intervento in questo ambito. Similmente non è disponibile un'analisi del bisogno e di quali possano essere le linee di sviluppo per la programmazione e lo svolgimento di strategie e interventi per l'ottimizzazione della retention in care.

### **Piano di valutazione**

Obiettivo generale: Contribuire all'implementazione e all'armonizzazione di attività stabili svolte dalle associazioni finalizzate ad ottimizzare la "retention in care" delle persone più vulnerabili.

Obiettivi specifici:

1. Effettuare un censimento su scala nazionale delle attività svolte dalle associazioni volte a favorire la retention in care individuando i punti di forza, le criticità e i possibili sviluppi futuri.
2. Individuare i bisogni dei pazienti relativi ad un'ottimale retention in care: misurare l'accettabilità dei pazienti di interventi svolti dalle associazioni; valutare l'attitudine degli operatori sanitari rispetto ad un ruolo attivo delle associazioni.
3. Condividere i dati emersi dalle 2 indagini conoscitive e le esperienze italiane ed europee di successo; produrre un documento di indirizzo sul ruolo delle associazioni nella "retention in care" delle persone con infezione da HIV.

## 1. Survey a livello nazionale sul ruolo attivo delle associazioni nella retention.

### Azioni e Metodi:

Verrà condotta una indagine conoscitiva in tutte le regioni d'Italia riguardo i programmi di intervento da parte delle associazioni e il loro target di popolazione.

Il territorio italiano verrà suddiviso in 5 macroaree ognuna delle quali avrà una regione come referente per un totale di 5 regioni capofila del progetto.

Verrà in prima istanza effettuata una mappa delle associazioni operanti nel territorio afferente ai centri clinici specializzati nella cura dell'infezione da HIV da parte dei referenti regionali delle Associazioni partecipanti il progetto. I referenti di tutte le associazioni individuate verranno quindi invitati a compilare un questionario relativo alle loro attività. Il questionario conterrà delle domande relative alle seguenti aree: 1) tipologia e durata dell'intervento; 2) risorse impiegate; 3) popolazione raggiunta dall'intervento; 4) livello di integrazione con la struttura sanitaria di riferimento; 5) modalità di valutazione dell'esito raggiunto; 6) possibili criticità; 7) sviluppi futuri.

Le associazioni verranno categorizzate in base alla loro struttura/presenza sul territorio (ambito nazionale; locale); in base ai segmenti di popolazione che sono il principale bersaglio delle loro attività (ad esempio: migranti; MSM; donne; giovani; persone dedite alla prostituzione).

La finalità primaria dell'indagine è l'ottenimento delle stime delle attività svolte regolarmente dalle associazioni in relazione alla retention in cure delle persone con infezione da HIV, con riferimento ai seguenti ambiti territoriali:

- l'intero territorio nazionale
- le regioni geografiche e le Province autonome di Trento e Bolzano.

E' inoltre prevista la determinazione della suddette stime relativamente a:

- domini territoriali sub-provinciali (comuni metropolitani);
- domini di studio costituiti dalle associazioni classificate in base alla loro struttura (variabile categorica: ambito nazionale/locale) e alla popolazione target dei loro interventi.

## 2. Indagine conoscitiva sui bisogni dei pazienti per un'ottimale retention in cure, sull'accettabilità dei pazienti di interventi svolti dalle associazioni e sull'attitudine degli operatori sanitari rispetto ad un ruolo attivo delle associazioni.

### Azioni e Metodi:

Verranno selezionati 10 centri clinici specializzati nella diagnosi e cura dell'infezione da HIV garantendo una rappresentatività per area geografica (4 Nord; 3 Centro; 3 Sud), per

dimensione/popolazione territorio (5 città e 5 aree metropolitane) per tipologia (5 ospedaliero; 5 universitario/IRCCS) e per numero di casi di AIDS notificati (1 centro: 0-250; 1 centro: 251-500; 4 centri; 501-1000; 4 centri >1000). Nel corso del 2015 in 10 centri di Malattie Infettive, verrà condotta una indagine trasversale multicentrica, basata su un questionario anonimo auto-somministrato, sui bisogni dei pazienti con infezione da HIV per conseguire un ottimale retention in care e sull'accettabilità dei pazienti di interventi svolti dalle associazioni. Fra i pazienti con infezione da HIV che si presentano in modo sequenziale in un quadrimestre (esempio: aprile-luglio 2015) per le visite di follow-up in 10 centri di Malattie Infettive, verrà campionato un gruppo di pazienti ai quali verrà offerto di partecipare allo studio. Il campionamento avverrà effettuando la rilevazione una volta la settimana per 15 settimane in tutti i centri partecipanti e l'appaiamento centro clinico/giorno della settimana verrà cambiato ogni settimana a scalare. Per ogni centro clinico vengono considerati i pazienti visitati nel giorno della settimana campionato (da lunedì a venerdì). Considerando un totale di 150 rilevazioni (15 per 10 centri clinici) si prevede un arruolamento di 2000 pazienti con infezione da HIV.

Il principale strumento di indagine è rappresentato da un questionario autosomministrato con ampia garanzia di confidenzialità delle informazioni raccolte. Il questionario conterrà delle domande relative alle seguenti aree: 1) storia personale; 2) profilo dello stato di salute generale e abitudini di vita; 3) profilo dello stato di infezione da HIV; 4) ostacoli e barriere individuali e strutturali ad un corretto mantenimento del progetto di cure; 5) accettabilità di interventi volti a favorire la continuità assistenziale svolti con la collaborazione delle associazioni.

Nei 10 centri clinici partecipanti, verranno contestualmente intervistati in modo anonimo e confidenziale gli operatori sanitari (medici; coordinatore infermieristico; infermieri). Il questionario conterrà delle domande relative alle seguenti aree: 1) Livello di Retention in Care; 2) Monitoraggio della Retention in Care (Retention Monitoring); 3) Interventi per favorire la Retention in Care (Retention Support); 4) Collaborazione con associazioni per favorire la Retention in Care.

Procedure per la riservatezza dei dati: verrà predisposto un elenco nominativo delle persone solo al fine di non includere nello studio più volte la stessa persona, senza possibilità alcuna di legare la scheda al nome della persona stessa. Tutti i dati relativi alle schede compilate verranno inseriti in un data base anonimo. Tutte le analisi verranno condotte sul data base anonimo.

3. Corso di formazione (workshop- 2 giorni formazione) sul ruolo delle Associazioni nella retention in care: esperienze in Italia e in Europa.

Azioni e Metodi:

Presentazione dei dati emersi dai primi due studi; presentazione di alcuni programmi di intervento già operativi e considerati di successo. Presentazione dell'analisi della più recente e letteratura internazionale in materia di valutazione della retention in care. Verranno inoltre invitati in qualità di docenti personalità straniere che possano illustrare l'esperienza in merito in altri paesi Europei. Il corso terminerà con la produzione di un documento eli indirizzo sullo stato dell'arte del ruolo delle associazioni nella retention in care e sui possibili sviluppi futuri.

Monitoraggio dei risultati

Il monitoraggio dell'intero progetto verrà svolto da una "cabina di regia" composta da ricercatori dell'Istituto proponente e da un rappresentante di ciascuna delle associazioni partecipanti. Un ricercatore con contratto di collaborazione stipulato con i fondi del progetto collaborerà al coordinamento e al monitoraggio della raccolta dati. La cabina di regia si riunirà in presenza almeno quattro volte nel corso del progetto (t 0,6,12 e 18 mesi) e per teleconferenza (con frequenza almeno trimestrale) per monitorare l'andamento del progetto e pianificare i correttivi che si rendessero necessari. Per quanto riguarda i due studi di campo verranno elaborate procedure operative standard che verranno condivise con gli operatori delle associazioni nel corso di una sessione di formazione che verrà tenuta prima dell'inizio delle attività, i centri partecipanti invieranno mensilmente le schede raccolta dati delle persone coinvolte nello studio. Su queste schede verrà effettuato un controllo di coerenza interna e completezza.

VOCI DI COSTO	Totale	Richiesto al Ministero
<b>BENI E SERVIZI</b>		
Spese di funzionamento dell'INMI per il coordinamento; monitoraggio e analisi dati delle 3 attività	10.000	7.000
Kickoff Meeting	4.000	4.000
Spese di funzionamento delle associazioni per le attività 1e 2	75.000	50.000
Corso di Formazione	29.000	29.000
<b>PERSONALE</b>		
Personale dipendente INMI	42.000	0
Personale a contratto INMI	39.600	24.000
<b>SPESE GENERALI</b>	10.000	4.000
<b>TOTALE</b>	<b>209.600</b>	<b>118.000</b>

*Il progetto è ancora in corso di svolgimento.*

## ***1.6 GLOBAL AIDS RESPONSE PROGRESS REPORTING 2014 (GARPR 2014)***

Il processo di monitoraggio della risposta alla lotta all'infezione HIV/AIDS legato a UNGASS, condotto da UNAIDS, iniziato nel 2001, è terminato dopo 10 anni, nel 2011, ed è stato sostituito dal “*Global AIDS Response Programma (GARP)*”.

A partire dal 2007, l'OMS effettua un monitoraggio annuale sulla risposta del settore salute all'HIV/AIDS, mentre l'ECDC ne conduce uno biennale, dal 2010, sull'implementazione della Dichiarazione di Dublino.

Queste tre organizzazioni, UNAIDS, OMS, ECDC, hanno avviato un processo di armonizzazione del sistema di raccolta dati, per cui i Paesi, a partire dal 2012, per rispondere hanno utilizzato un meccanismo di notifica unificato.

Nel 2014 è stato necessario rispondere al questionario ECDC sulla dichiarazione di Dublino e agli indicatori GARP-UNAIDS.

Il questionario ECDC, suddiviso in due parti, è stato compilato, relativamente alla parte A, da parte di istituzioni governative, quali Ministero della salute, Istituto Superiore di sanità, Dipartimento Politiche Antidroga e AIFA. La parte B è stata curata dalle organizzazioni della società civile.

Il processo di compilazione del GARPR 2014 ha visto la fattiva e costruttiva collaborazione delle istituzioni governative e della società civile che si sono confrontate su vari aspetti della situazione nazionale sulla risposta alla lotta all'HIV/AIDS.

I dati e i documenti relativi al nostro paese sono consultabili alle pagine:

<http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/italy/>

<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/aids/Pages/monitoring-dublin-declaration-2014-progress.aspx>

## ***1.7 CONFERENZA MINISTERIALE “LA LOTTA ALL’HIV/AIDS DIECI ANNI DOPO LA DICHIARAZIONE DI DUBLINO” LEAVING NO ONE BEHIND – ENDING AIDS IN EUROPE” ROMA, 27/28 NOVEMBRE 2014***

In assenza di chiari segni di declino nel numero delle diagnosi, l’HIV continua ad essere un grave problema di salute pubblica non solo in Italia, ma anche in Europa.

In Italia, i dati di sorveglianza epidemiologica delle infezioni HIV/AIDS rilevano un andamento stabile delle nuove infezioni, ricalcando il quadro europeo: sono più esposti gli uomini che fanno sesso con uomini (MSM).

Sono state condotte campagne di comunicazione l’ultima delle quali vuole rafforzare la percezione del rischio dell’infezione da HIV e sensibilizzare sulla modalità di trasmissione e sulle misure di prevenzione, in particolare le categorie con comportamenti ritenuti a maggior rischio: adulti, migranti, MSM (uomini che fanno sesso con uomini), giovani, donne.

L’Italia, come gli altri Stati Membri dell’ONU, si è impegnata e vuole continuare a impegnarsi a combattere e arrestare la diffusione dell’HIV entro il 2015 (Obiettivo 6 Millennium Development Goals - MDG).

Il 27 e il 28 novembre 2014 si è tenuta a Roma, nell’ambito del semestre europeo di presidenza italiana, la conferenza ministeriale “*La lotta all’HIV/AIDS dieci anni dopo la Dichiarazione di Dublino*” col proposito di rinnovare la dichiarazione d’impegno del 2004.

Tra agosto e novembre 2014 è stato prodotto una bozza di documento: Rome Declaration (RD), dall’External Advisory Board (EAB) costituito da rappresentanti di DGSANCO-Commissione Europea; ECDC; UNAIDS; WHO; HIV/AIDS Civil Society Forum - CSF; Commissione Italiana AIDS; Consulta Italiana delle Associazioni lotta all’AIDS e Ministero della Salute.

Tale bozza di documento, che si pensava di condividere con tutti i Paesi della EU e i paesi limitrofi, individuava le attuali priorità a livello Europeo nella lotta all’HIV/AIDS, anche attraverso il fattivo scambio di buone pratiche per implementare politiche nazionali efficaci.

L’HIV e le co-infezioni, quali la tubercolosi, le epatiti e le infezioni sessualmente trasmesse, restano serie sfide per la sanità pubblica, i diritti umani e l’equità in Europa, dove le nuove infezioni da HIV sono in aumento, in particolare nell’Europa dell’Est e in Asia centrale, e dove in tutta la regione europea le principali popolazioni colpite sono popolazioni chiave, quali i consumatori di droghe per via iniettiva e i loro partner sessuali, gli MSM, gli LGBT, i migranti e le minoranze etniche, i sex workers e i detenuti.

Sebbene per le attività di prevenzione delle infezioni da HIV, nonché per il supporto socio-sanitario ai malati di AIDS, siano stati raggiunti importanti obiettivi negli ultimi trent'anni, tuttavia si richiede un costante e rinnovato impegno per far sì che, entro il 2020:

- in tutte le popolazioni chiave e in tutti i paesi in Europa, almeno il 90% delle persone che vivono con l'HIV conosca il proprio stato di sieropositività;
- che il 90% delle persone con diagnosi di HIV possa ricevere terapia antiretrovirale, e
- che il 90% delle persone che ricevono terapia antiretrovirale raggiunga un abbattimento duraturo della carica virale plasmatica, secondo le linee guida dell'OMS.

Gli obiettivi da raggiungere entro il 2020, prevedono anche che al 90% delle persone appartenenti alle popolazioni chiave sia garantito l'accesso alla prevenzione, alla diagnosi, al trattamento e alla cura dell'HIV e delle co-infezioni, anche tramite sistemi sanitari nazionali efficaci e strategie per contenere la spesa farmaceutica, quali la negoziazione di prezzi accessibili, uso di farmaci generici, concessioni di licenze, dispositivi medici e piccoli mercati, altrettanto importante sarà affrontare i bisogni degli adolescenti di queste popolazioni, secondo le recenti linee guida del luglio 2014 dell'OMS sulla prevenzione, diagnosi, cura e trattamento delle popolazioni chiave.

In questa "sfida" è cruciale il coinvolgimento delle persone che vivono con HIV e delle popolazioni chiave in tutte le fasi: di ricerca, progettazione, attuazione e valutazione, oltre a far rispettare le norme per la lotta contro la discriminazione, derivanti da norme internazionali sui diritti umani, al fine di eliminare lo stigma, la discriminazione e la violenza nelle popolazioni chiave e di ridurre la loro vulnerabilità all'HIV.

La RD non è stata sottoscritta dai paesi membri durante la Conferenza Ministeriale in quanto il documento non è giunto, ad alcuni paesi, in tempo per fornire osservazioni e contributi. L'ECDC e la CE continueranno a raccogliere le osservazioni degli SM durante la presidenza della Lettonia, per procedere alla sua approvazione durante il semestre di presidenza del Lussemburgo.

La WHO/Euro sottoporrà la RD agli altri Stati della regione europea, quali Asia centrale ed Europa dell'Est, aree in cui le realtà HIV/AIDS hanno aspetti, e pongono problematiche, sostanzialmente diversi, per una riflessione sugli obiettivi raggiungibili.

Per approfondimenti sulla Conferenza consultare la pagina:

<http://www.salute.gov.it/portale/ItaliaUE2014/dettaglioEvento.jsp?lingua=italiano&id=212>

## ***1.8 PROGRAMMA DI INTERVENTI URGENTI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS. LEGGE 5 GIUGNO 1990, N. 135. STATO DI ATTUAZIONE***

Nell'ambito dell'apposito piano predisposto dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS, la legge 5 giugno 1990, n. 135 ha autorizzato l'attuazione di un articolato programma per la costruzione e la ristrutturazione dei reparti di ricovero per malattie infettive e dei laboratori di microbiologia, virologia e immunologia, nonché la realizzazione di spazi per ospedale diurno, per il potenziamento dei servizi di assistenza ai tossicodipendenti, per il trattamento a domicilio dei soggetti affetti da AIDS e patologie correlate e per attività di formazione degli operatori.

In particolare, la lettera b) dell'art. 1 della legge citata, autorizza un programma di costruzioni e di ristrutturazioni di posti letto nei reparti di malattie infettive, comprese le attrezzature e gli arredi, con il potenziamento dei laboratori (con estensione alle strutture territoriali ex lege 135/1997) per un ammontare complessivo di circa lire 2.100 miliardi (pari ad € 1.083.949.444,32), affidandone la realizzazione, attraverso la stipula di convenzioni per la concessione di servizi, ad uno o più soggetti individuati dal CIPE.

### *I finanziamenti*

La Delibera CIPE 21/12/1993 ha ripartito tra le regioni € 1.083.949.444,32 per la realizzazione di progetti concernenti gli obiettivi della sopra citata normativa.

Scaduto il termine perentorio per la presentazione delle richieste di finanziamento, da una ricognizione all'epoca effettuata è risultato un residuo pari a L. 464.668.231.592 (pari a € 239.981.113,99).

Detto importo è stato successivamente ripartito tra regioni e Istituti con Delibera CIPE 6/05/1998, disponendo anche un accantonamento di € 100.092.747,99.

Dette risorse sono state successivamente ripartite con Delibera CIPE n. 64 del 20/12/2004 a favore delle Regioni Campania e Sicilia, che non avevano beneficiato del precedente riparto; la delibera tiene conto, oltre che della realtà finanziaria e programmatica delle Regioni citate, anche dell'urgenza di riservare una congrua somma per far fronte a emergenze che potrebbero scaturire da una evoluzione dell'attuale situazione epidemiologica e dalle attività del Piano nazionale anti-SARS, accantonando a tal fine € 16.542.414,77.

La Delibera CIPE n. 35 del 22/03/2006, sulla base di quanto definito dall'Ordinanza del Presidente del Consiglio dei Ministri del 30.04.2003, n. 3285 concernente "disposizioni urgenti di protezione

civile per fronteggiare l'emergenza derivante dalla attuale situazione internazionale”, ha ripartito le risorse accantonate dalla citata del.64/04 per il potenziamento delle strutture e delle attrezzature dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” di Roma e dell'Azienda Ospedaliera “Luigi Sacco” di Milano.

La residua somma di € 1.823.934,55 è ad oggi accantonata in vista di un successivo riparto per far fronte ad ulteriori emergenze per le Regioni in campo epidemiologico.

Con nota del 22.06.2009 il Dipartimento Ragioneria Generale dello Stato ha affermato che “la possibilità di erogare nuovi mutui da parte della Cassa depositi, a totale carico dello Stato, è da ritenere superata. (...)”

I limiti degli oneri finanziari per gli interventi in parola, a legislazione vigente, non possono che essere individuati nelle rate di ammortamento dei muti finora attivati, escludendosi la possibilità di reperire ulteriori margini per la copertura di nuove operazioni.”

Alla data del 09/01/2014, risultano finanziati tutte le somme assegnate con le deliberazioni CIPE nella percentuale del 91%.

La **tabella 1**, di seguito riportata, illustra i riparti effettuati a favore delle regioni dalle citate delibere del CIPE.

PROGRAMMA DI INTERVENTI URGENTI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS. LEGGE N.135/90.

**TABELLA 1**

	LA CIPE 21/12/1993	Delib. CIPE 6/05/1998 ridestinazione del residuo delibera 21/12/1993	Delib. CIPE 20/12/04 riparto accantonamento delib. 6/05/1998	Delib. CIPE 22/3/06 riparto accantonamento delib. 20/12/04 SARS
VAL D'AOSTA	€ 96.237.739,11	€ 49.682.091,60	€ -	€ -
LOMBARDIA	€ 300.982,03	€ -	€ -	€ -
PROV.AUT.BOLZ.	€ 209.994.309,43	€ 21.581.910,45	€ -	€ -
PROV.AUT.TREN.	€ 6.766.622,62	€ -	€ -	€ -
VENETO	€ 9.038.351,50	€ 5.577.296,03	€ -	€ -
FRIULI V. GIULIA	€ 92.080.879,27	€ 12.911.422,48	€ -	€ -
LIGURIA	€ 15.512.731,93	€ -	€ -	€ -
EMILIA ROMAGNA	€ 36.857.091,46	€ -	€ -	€ -
TOSCANA	€ 71.458.608,50	€ 769.547,61	€ -	€ -
UMBRIA	€ 73.607.605,90	€ -	€ -	€ -
MARCHE	€ 16.312.687,45	€ -	€ -	€ -
LAZIO	€ 17.137.185,73	€ 554.932,94	€ -	€ -
ABRUZZO	€ 104.649.635,47	€ -	€ -	€ -
MOLISE	€ 15.721.775,93	€ -	€ -	€ -
CAMPANIA	€ 3.151.417,02	€ -	€ -	€ -
PUGLIA	€ 109.123.762,42	€ 44.415.293,32	€ 19.327.458,15	€ -
BASILICATA	€ 47.976.844,33	€ -	€ -	€ -
CALABRIA	€ 6.565.409,46	€ -	€ -	€ -
SARDEGNA	€ 35.025.860,88	€ -	€ -	€ -
SICILIA	€ 30.233.353,83	€ -	€ -	€ -
O.BAMBINO GESU'	€ 86.196.790,03	€ -	€ 64.222.875,07	€ -
POLICLINICO S. MATTEO	€ 154.937,07	€ -	€ -	€ -
ACCANTONAMENTO	€ 4.240.934,51	€ -	€ -	€ -
riserva nazionale -SARS	€ 100.092.747,99	€ -	€ -	€ 1.823.934,55
Az.Osp.P.Un."L.Sacco" Milano	€ -	€ -	€ 16.542.414,77	€ -
I.N.M.I."L.Spallanzani" Roma	€ -	€ -	€ -	€ 2.618.480,22
<b>totale</b>	€ 1.083.949.444,32	€ 239.981.113,99	€ 100.092.747,99	€ 16.542.414,77

## **2. L'ATTIVITA' DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'**

### ***PROGRAMMI E INTERVENTI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' MIRATI ALLA LOTTA ALL'AIDS – 2014***

#### ***INTRODUZIONE***

Le direttive di indirizzo politico-amministrativo in tema di iniziative per la prevenzione e la lotta all'AIDS sono approvate annualmente dal Comitato Amministrativo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

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

**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.

## **ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO**

### **2.1. SORVEGLIANZA DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV**

#### Istituzione dei Sistemi di sorveglianza regionali

In seguito alla pubblicazione del Decreto del Ministero della Salute del 31 marzo 2008 (*Gazzetta Ufficiale* n. 175 del 28 luglio 2008), in Italia vengono raccolti i dati nazionali sulla diffusione delle nuove diagnosi di infezione da HIV. Il COA gestisce questo Sistema di sorveglianza.

Dopo la pubblicazione del Decreto, molte regioni italiane hanno istituito un sistema di sorveglianza di questa infezione, unendosi ad altre regioni e province che già da vari anni si erano organizzate in modo autonomo e avevano iniziato a raccogliere i dati. Inoltre, per ottenere 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. Pertanto, sono disponibili i dati delle seguenti regioni a partire dall'anno indicato tra parentesi: Friuli-Venezia Giulia (1985), Lazio (1985), Provincia Autonoma (PA) di Trento (1985), PA di Bolzano (1985), Veneto (1988), Piemonte (1999), Liguria (2001), Emilia-Romagna (2006), Abruzzo (2006), Marche (2007), Puglia (2007), Valle d'Aosta (2008), Campania (2008), Lombardia (2009), Umbria (2009), Calabria (2009), Sicilia (2009), Toscana (2009), Molise (2010), Basilicata (2010), Sardegna (2012).

Nel Decreto viene affidato al COA il compito di raccogliere le segnalazioni, gestire e analizzare i dati e 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 dalle regioni che, a loro volta, li inviano al COA.

#### Copertura del Sistema di sorveglianza

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 2006 la copertura è aumentata in modo molto rapido perché il Decreto Ministeriale del 2008 prevedeva il recupero retroattivo dei dati a partire da tale data al fine di avere una visione più estesa dell'epidemia da HIV in Italia. Dal 2012 tutte le regioni italiane hanno attivato un Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, ottenendo una copertura del Sistema di sorveglianza del 100%.

### Calcolo dell'incidenza

Dal 2008 l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV viene calcolata sui residenti, sia al numeratore (numero di persone con nuova diagnosi di infezione da HIV residenti in una determinata area) che al denominatore (numero di abitanti residenti nella stessa area).

Il numero di abitanti residenti nelle singole regioni è riportato annualmente dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) ed è disponibile online.

Per calcolare l'incidenza HIV per nazionalità sono state prese in considerazione le nuove diagnosi di infezione da HIV riportate in persone straniere residenti in Italia al numeratore e il numero degli stranieri residenti in Italia riportato dall'ISTAT al denominatore.

### Ritardo di notifica

Data la recente istituzione della Sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV in molte regioni italiane, i dati presentati in questo fascicolo potrebbero essere incompleti o sottostimati e potrebbero, quindi, subire delle modifiche in seguito alle verifiche effettuate dalle singole regioni, al ritardato arrivo di alcune schede presso il centro di coordinamento regionale, e ai controlli di qualità, congruità e completezza dei dati effettuati dal COA.

### Distribuzione temporale, geografica e caratteristiche demografiche delle nuove diagnosi di infezione da HIV

Prendendo in considerazione solo i dati inviati dalle regioni per gli anni in cui hanno attivato il Sistema di sorveglianza, nel periodo 1985-2013 sono state segnalate 61.080 nuove diagnosi di infezione da HIV; di queste, il 72,2 % erano in maschi e il 23,1% in persone di nazionalità straniera. L'età mediana alla diagnosi di infezione da HIV, calcolata solo tra gli adulti ( $\geq 15$  anni) era di 39 anni (intervallo interquartile - IQR: 31-47 anni) per i maschi e di 36 anni (IQR: 29-46 anni) per le femmine.

Dal 2010 al 2013 sono state segnalate, entro giugno 2014, rispettivamente 3.980, 3.836, 4.100 e 3.608 nuove diagnosi di infezione da HIV. La diminuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV nell'ultimo anno è verosimilmente dovuta al ritardo di notifica.

### Nuove diagnosi di infezione da HIV per regione di segnalazione e regione di residenza

Il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV è riportato per regione di segnalazione e per regione di residenza nel 2010, 2011, 2012 e 2013. La differenza tra il numero dei casi residenti e

quello dei casi segnalati fornisce informazioni utili sulla mobilità degli individui e sull'offerta assistenziale di alcune regioni. Nel 2013, le regioni che hanno un numero di casi residenti maggiore rispetto ai casi segnalati (Piemonte, Umbria, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia, Sardegna) hanno "esportato" casi in termini assistenziali; viceversa, quelle con più casi segnalati rispetto ai casi residenti (Valle d'Aosta, Liguria, Lombardia, PA di Trento, PA di Bolzano, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Abruzzo) ne hanno "importati" da altre regioni. Nel 2013 più della metà delle segnalazioni sono pervenute da tre regioni: Lombardia (25,8%), Lazio (16,8%) ed Emilia-Romagna (9,6%).

#### *Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV*

L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV era alta nella seconda metà degli anni '80, raggiungendo un picco massimo di 26,8 nuovi casi per 100.000 residenti nel 1987; successivamente è diminuita fino al 2006. Dal 2007 l'incidenza è sostanzialmente stabile. Questo andamento è stato simile sia tra i maschi che tra le femmine.

Nel 2013 l'incidenza era pari a 6,0 nuovi casi per 100.000 residenti. L'incidenza più bassa è stata osservata in Calabria e quella più alta nel Lazio. Nella maggior parte delle regioni l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV sembra avere un andamento stabile, anche se in alcune (Piemonte, Toscana, Abruzzo, Calabria) sembra essere in aumento e in altre si osserva un andamento in diminuzione (Valle d'Aosta, Liguria, Lombardia, Trento, Emilia-Romagna, Umbria, Marche, Sardegna). Come già accennato precedentemente, è opportuno ricordare che il numero delle segnalazioni può subire delle variazioni dovute al recupero di diagnosi di anni precedenti e questo fenomeno può essere particolarmente accentuato per singola regione.

#### *Età alla diagnosi di infezione da HIV*

Dal 1985, escludendo le persone di età inferiore ai 15 anni diagnosticate con HIV, si osserva un aumento costante dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione da HIV, che è passata da 26 anni (IQR: 24-30 anni) per i maschi e 24 anni (IQR: 22-29 anni) per le femmine nel 1985 a, rispettivamente, 39 anni (IQR: 31-47 anni) e 36 anni (IQR: 29-37 anni) nel 2013.

Negli ultimi quattro anni l'età mediana al momento della diagnosi di infezione da HIV appare relativamente costante per le principali modalità di trasmissione (Figura 5); in particolare, nel 2013, i maschi eterosessuali mostrano un'età mediana di 41 anni, i consumatori di sostanze per via

iniettiva - Injecting Drug User (IDU) di 40 anni, i Maschi che fanno Sesso con Maschi (MSM) di 36 anni e le femmine eterosessuali di 36 anni.

Le classi di età più rappresentate sono state quella di 30-39 anni (31,8% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV), con un'incidenza di 14,0 nuovi casi per 100.000 residenti e quella di 40-49 anni (27,2% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 10,2 nuovi casi per 100.000 residenti.

La classe di età 25-29 anni (14,1% dei casi delle nuove diagnosi di infezioni da HIV) ha riportato l'incidenza più alta: 15,6 nuovi casi per 100.000 residenti.

Negli ultimi quattro anni si osserva un aumento delle nuove diagnosi di infezione da HIV nella classe di età 50-59 anni e una diminuzione nella classe di età 30-39 anni.

#### Rapporto maschi/femmine (M/F)

La proporzione di femmine è aumentata all'inizio degli anni 2000, ma negli ultimi anni sta ridiminuendo: il rapporto M/F è passato da 3,5 (653 M/187 F) nel 1985, a 2 nel 2001 (945 M/481 F); successivamente, si è osservato un cambiamento di tendenza e il rapporto M/F è aumentato di nuovo fino a 3,5 nel 2013 (2.814 M/794 F). Quindi, la proporzione di femmine è diminuita, rappresentando nel 2013 il 28% delle nuove diagnosi.

#### Modalità di trasmissione

La modalità di trasmissione viene attribuita secondo un ordine gerarchico che risponde a criteri definiti a livello internazionale. Ogni soggetto è classificato in un solo gruppo, coloro che presentano più di una modalità di trasmissione vengono classificati nel gruppo con rischio di trasmissione più elevato (in ordine decrescente di rischio: IDU, MSM, eterosessuali, altro).

Dalla metà degli anni '80 a oggi la distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione ha subito un notevole cambiamento: la proporzione di IDU è diminuita dal 76,2% nel 1985 al 4,5% nel 2013, mentre sono aumentati i casi attribuibili a trasmissione sessuale. In particolare, i casi attribuibili a trasmissione eterosessuale sono aumentati dall'1,7% nel 1985 al 44,5% nel 2013 e i casi attribuibili a trasmissione tra MSM nello stesso periodo sono aumentati dal 6,3% al 39,4%. La modalità "altro" nel 2013 è stata riportata nell'1,8% delle persone diagnosticate con una nuova diagnosi di infezione da HIV (64 casi). Per questa modalità di trasmissione la scheda di sorveglianza prevede che venga specificata la modalità precisa. Tuttavia, solamente in 3 casi è stata precisata la modalità di trasmissione, come segue: "esposizione accidentale in Africa" in 2 casi,

“rapporti sessuali tra femmine” (femmine che fanno sesso con femmine) in 1 caso. Per i restanti 61 casi non è stata riportata alcuna modalità specifica.

Nel 2013 la modalità “trasmissione verticale” ha contribuito per lo 0,2% del totale dei casi segnalati. Per il 9,5% delle persone diagnosticate con una nuova diagnosi di infezione da HIV nel 2013, non è stata indicata la modalità di trasmissione. In numeri assoluti, i casi più numerosi negli ultimi 4 anni sono attribuibili a trasmissione tra MSM, seguiti da eterosessuali maschi e femmine.

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

Dal 2010 sono disponibili i dati sul numero dei linfociti CD4 riportati alla prima diagnosi di infezione da HIV. Nel 2013 solamente il Lazio non ha raccolto e inviato i dati relativi al numero di linfociti CD4 alla prima diagnosi di infezione da HIV. La completezza di questa variabile è diversa tra regioni e nel 2013 varia dal 68,7% del Veneto al 100% della Valle d’Aosta, PA di Bolzano, Toscana, Umbria, Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria. In totale, nel 2013, per il 77,2% dei casi segnalati è stato riportato il numero dei CD4 alla diagnosi.

Nel 2013, la proporzione delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV diagnosticate con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ $\mu$ L era del 37,6%, mentre quella di coloro che avevano un numero di CD4 inferiore a 350 cell/ $\mu$ L era del 57,6%.

Nel 2013, la proporzione delle persone con meno di 200 linfociti CD4 alla diagnosi era 49,5% tra i maschi eterosessuali, 47,9% tra gli IDU, 39,9% tra le femmine italiane, 39,1% tra i maschi stranieri, 37,5% tra le femmine eterosessuali, 37,1% tra maschi italiani, 36,7% tra le femmine straniere, 27,3% tra gli MSM (questi gruppi non sono mutuamente esclusivi). In termini assoluti, il numero più elevato di persone con CD4 <350 cell/ $\mu$ L alla diagnosi è stato osservato tra i maschi italiani.

#### Caratteristiche della popolazione straniera con nuova diagnosi di infezione da HIV

La proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV è aumentata dall’11% nel 1992 ad un massimo di 32,9% nel 2006; nel 2013 è stata del 24,0%, con un numero assoluto di casi inferiore rispetto al 2012 (865 vs 1077).

Nel 2013, il 43,5% di stranieri con una nuova diagnosi di infezione da HIV proveniva dall’Africa, il 27,1% dai Paesi dell’Europa centrale e orientale, il 21,7% dall’America meridionale, il 4,5% dall’Asia, il 3,1% dai Paesi dell’Europa occidentale. Nel 2013, il 55,7% dei casi in stranieri era costituito da maschi e l’età mediana alla prima diagnosi di infezione da HIV era di 39 anni (IQR 31-47) per i maschi e di 36 anni (IQR 29-46) per le femmine. Nel 2013, l’incidenza delle nuove

diagnosi di infezione da HIV della popolazione straniera era di 9,7 nuovi casi per 100.000 maschi stranieri residenti e 2,6 nuovi casi per 100.000 femmine straniere residenti.

Nel 2013, i rapporti eterosessuali rappresentavano la modalità di trasmissione più frequente tra gli stranieri: il 26,6% era costituito da eterosessuali maschi e il 38,3% da eterosessuali femmine. Gli MSM rappresentavano il 18,8% e gli IDU il 2,5% del totale delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri.

Tra gli stranieri, la proporzione maggiore di nuove diagnosi è in eterosessuali femmine e in eterosessuali maschi mentre tra gli italiani è in MSM, che costituiscono quasi la metà delle nuove diagnosi tra gli italiani.

#### *Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV nella popolazione straniera*

Nel 2013, l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV era di 19,1 nuovi casi per 100.000 stranieri residenti rispetto a un'incidenza tra italiani residenti di 4,9 nuovi casi per 100.000. L'incidenza HIV è distribuita diversamente sul territorio italiano tra gli italiani rispetto agli stranieri: nel 2013 si osservano incidenze elevate tra gli stranieri nelle regioni del Centro-Sud Italia (Lazio, Campania, Sicilia), mentre tra gli italiani le incidenze più alte vengono registrate al Centro-Nord (Lombardia: 9,9 nuovi casi per 100.000 italiani residenti).

#### *Motivo di effettuazione del test HIV*

Nel 2013, il 41,9% dei casi ha eseguito il test HIV per la presenza di sintomi HIV-correlati; il 27,6% in seguito a un comportamento a rischio non individuato; il 15,1% in seguito a controlli specialistici legati alla riproduzione sia nella donna che nel partner (gravidanza, parto, interruzione volontaria della gravidanza, procreazione medicalmente assistita); il 5,5% in seguito alla diagnosi di un'infezione sessualmente trasmessa; il 4,2% in seguito alla scoperta della sieropositività del partner; l'1,9% ha eseguito il test nell'ambito dello screening pre-donazione di sangue; l'1,8% in occasione di un ricovero ospedaliero; 1,4% in seguito a rapporti sessuali non protetti con un partner il cui sierostato HIV non era noto; lo 0,5% in seguito a una campagna di screening.

#### *Nuove diagnosi di infezione da HIV in persone di età ≤ 15 anni*

Nel 2013, sono state segnalate 16 nuove diagnosi di infezione da HIV in persone minori di 15 anni di età (n. 8 maschi e n. 9 femmine). In particolare, sono state segnalate 7 diagnosi in bambini ≤ 2

anni di età dalle seguenti regioni: Liguria, Veneto, Lazio, Abruzzo, Puglia. Tra questi, l'85,0% erano maschi di nazionalità italiana.

L'infezione da HIV in età pediatrica deriva quasi esclusivamente dalla trasmissione madre-figlio (trasmissione verticale); altre vie di contagio, ad esempio tramite trasfusioni di sangue e/o derivati, sono oggi scomparse in Italia. È opportuno precisare che, per quanto riguarda le diagnosi in bambini di età minore di 2 anni, questi dati sono da verificare in quanto potrebbero subire delle modifiche in seguito alle verifiche più accurate che verranno effettuate insieme alle singole regioni.

### Infezioni recenti

Il Sistema di sorveglianza HIV è basato sulla notifica delle nuove diagnosi di infezione da HIV e non sulle infezioni recenti, come peraltro si evince dall'elevata proporzione di soggetti segnalati in fase avanzata di malattia (persone con meno di 350 CD4 o con diagnosi di AIDS). Nelle nuove diagnosi di infezione da HIV possono, infatti, essere incluse sia persone che si sono infettate di recente, sia persone che si sono infettate anni fa. Alcune regioni italiane hanno iniziato a effettuare alle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV il test di avidità anticorpale, che permette di identificare, attraverso l'indice di avidità (AI), le infezioni acquisite nell'ultimo semestre prima della diagnosi (infezione recente); questa informazione permetterà di giungere a una stima più precisa dell'incidenza HIV quando il test verrà effettuato su tutte le nuove diagnosi nelle diverse regioni. Nel 2013, l'Umbria, la PA di Trento e il Piemonte hanno effettuato in modo quasi sistematico il test AI: in particolare, il test è stato eseguito sul 57,8% delle 393 nuove diagnosi segnalate in queste tre regioni. Tra i testati per AI, il 18,1% presentava un'infezione recente. Le persone con infezione recente, rispetto alle persone con infezione più vecchia, avevano un'età maggiore (età media 40 anni vs 38 anni) ed erano più frequentemente maschi (88,7% vs 78,7%). Questi risultati possono essere influenzati da alcuni fattori, quali l'offerta del test HIV nel territorio, le campagne di sensibilizzazione o la percezione del rischio del singolo individuo.

### Prevalenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV

Le stime del numero delle persone che vivono con l'infezione da HIV effettuate finora in Italia e in altri Paesi si sono basate principalmente su metodi di *back-calculation* o su estrapolazioni da dati regionali. Negli anni più recenti, l'UNAIDS ha elaborato un nuovo metodo per la stima delle persone viventi con HIV o affette da AIDS. Questo metodo utilizza dati di sorveglianza HIV, dati di survey su sottogruppi di popolazione, dati della sorveglianza AIDS, dati della mortalità per AIDS,

dati sull'uso delle terapie antiretrovirali e sull'uso delle terapie antiretrovirali in gravidanza. Stabilisce, inoltre, criteri precisi e standardizzati relativamente alle informazioni da utilizzare e ha il vantaggio di consentire un confronto dei risultati ottenuti in nazioni diverse.

Secondo questo metodo, in Italia sono state stimate 123.000 (range 115.000-145.000) persone che vivono con l'infezione da HIV, con una prevalenza pari a 0,28 (range 0,24-0,32) per 100 persone residenti con età maggiore di 15 anni. Naturalmente, trattandosi di stime, tali dati vanno interpretati con cautela e verificati sulla base di ulteriori acquisizioni epidemiologiche.

## **2.2. SORVEGLIANZA DEI CASI DI AIDS**

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 dalle strutture cliniche del Paese. Con il DM n. 28 novembre 1986, 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 periodica 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 della 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 della WHO. Quest'ultimo 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.

### *Ritardo di notifica*

La distribuzione temporale dei casi è influenzata dal ritardo di notifica, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi del caso 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. Da quest'anno per aumentare la sensibilità del sistema si è deciso di presentare l'aggiornamento dei casi di AIDS utilizzando le schede ricevute entro giugno 2014. Il numero dei casi viene corretto attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC.

### Dati di mortalità AIDS

La segnalazione di decesso per AIDS non è obbligatoria. Per questo motivo dal 2006 il COA, in collaborazione con l'ISTAT e con l'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano ha avviato uno studio per aggiornare lo stato in vita di tutte le persone incluse nell'RNAIDS. I dati delle persone con AIDS diagnosticate tra il 1999 e il 2011 sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di record linkage, con quelli del registro di mortalità dell'ISTAT.

Pertanto, i dati sulla mortalità in persone con AIDS sono stati validati fino al 2011, ultimo anno disponibile nel database di mortalità dell'ISTAT. I dati di mortalità successivi al 2011 non vengono qui riportati perché non sono ancora disponibili i dati sulla mortalità da parte dell'ISTAT.

### Distribuzione temporale dei casi di AIDS

Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2013 sono stati notificati al COA 66.336 casi di AIDS. Di questi, 51.154 (77,1%) erano maschi, 797 (1,2%) in età pediatrica (<13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio, e 6.482 (9,8%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti ( $\geq 13$  anni), era di 35 anni (IQR: 13-88 anni) per i maschi e di 33 anni (IQR: 13-84 anni) per le femmine.

Nel 2013 sono stati diagnosticati 1.016 nuovi casi di AIDS segnalati entro giugno 2014, pari a un'incidenza di 1,9 per 100.000 residenti. Dopo il Portogallo l'Italia presenta la più alta incidenza di AIDS tra i Paesi dell'Europa occidentale.

Per quanto riguarda l'incidenza, si 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 dell'incidenza fino al 2011.

In totale, 42.369 persone risultano decedute al 31 Dicembre 2013.

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 2013 è di 66.536 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). Rappresenta il numero dei casi ancora viventi nell'anno considerato. Il numero dei casi prevalenti di AIDS è stimato di 23895 persone. Il numero dei casi prevalenti riportato per gli anni più recenti

(dopo il 2011) va valutato con cautela, poiché non è stato corretto per i decessi avvenuti in tali anni attraverso il Registro di mortalità dell'ISTAT.

### La distribuzione geografica

Le regioni dove sono stati registrati più casi di AIDS sono nell'ordine: Veneto, Liguria, Lombardia, Lazio, Toscana e 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.

Tassi di incidenza particolarmente elevati si riscontrano a Lodi, Novara, Vercelli, Prato, Verbania e Milano.

### Le caratteristiche demografiche: età e genere

Per quanto riguarda la distribuzione dei casi per classe d'età e genere il 66,1% del totale dei casi si concentra nella classe d'età 30-49 anni. In particolare, rispetto al 1993, è aumentata in modo rilevante la quota di casi di età  $\geq 40$  anni: per i maschi dal 20,6% nel 1993 al 69,8% nel 2013 e per le femmine dal 10,5% nel 1993 al 63,2% nel 2013.

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 1993 la mediana era di 33 anni per i maschi e di 31 per le femmine, nel 2013 le mediane sono salite rispettivamente a 45 e 44 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di casi di AIDS di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

### Modalità di trasmissione

Anche per i casi di AIDS, come per le nuove diagnosi di infezione da HIV, le modalità di trasmissione 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 52,8% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2013 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU e IDU+MSM). 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.

Si osserva che in un decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dal 2,0% nel 2002-03 allo 1,2% nel 2012-13 per i maschi, e dal 19,5% nel 2002-03 al 5,7% nel 2012-13 per le femmine) mentre è aumentata la quota degli eterosessuali con partner promiscuo (dal 95,1% nel 2002-03 al 96,8% nel 2012-13 per i maschi, e dal 74,3% nel 2002-03 al 90,7% nel 2012-13 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 2002, si osserva negli ultimi anni una riduzione della proporzione di diagnosi di candidosi e di tubercolosi polmonare. Viceversa, è aumentata la quota di diagnosi di sarcoma di Kaposi e di linfomi.

Le tre nuove patologie incluse nella definizione di caso del 1993 (carcinoma cervicale invasivo, polmonite ricorrente e tubercolosi polmonare) hanno contribuito per il 5,7% del totale delle patologie indicative di AIDS segnalate nel biennio 2012-2013.

### Trattamenti precedenti alla diagnosi di AIDS

Dal primo gennaio 1999 la scheda di notifica AIDS raccoglie anche 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 43,6% dei casi diagnosticati nel 1996 aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS, mentre nel 2013 tale proporzione è stata solo del 24,1%.

Inoltre, nel 2012-2013 meno del 20% dei pazienti con modalità di trasmissione sessuale (cioè con contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, rispetto a oltre il 56% degli IDU.

Il quadro delle patologie di esordio è differente tra trattati e non trattati. In particolare si evidenzia tra i trattati una proporzione minore di polmonite da *Pneumocystis carinii*, infezioni da

Cytomegalovirus, sarcoma di Kaposi e toxoplasmosi cerebrale, e una percentuale più elevata di candidosi, Wasting syndrome, encefalopatia da HIV, linfomi, carcinoma cervicale invasivo e polmoniti ricorrenti.

La principale patologia indicativa di AIDS per gli MSM è la polmonite da *Pneumocystis carinii*, per gli IDU la candidosi esofagea e per gli eterosessuali la polmonite da *Pneumocystis carinii*.

L'andamento dal 1993 al 2013 delle patologie indicative di AIDS suddivise in 6 gruppi: tumori (linfomi Burkitt, immunoblastico e cerebrale, sarcoma di Kaposi e carcinoma cervicale invasivo), infezioni batteriche (micobatteriosi disseminata o extrapolmonare, sepsi da salmonella ricorrente, tubercolosi polmonare e infezioni batteriche ricorrenti), infezioni parassitarie (criptosporidiosi intestinale cronica, isosporidiosi intestinale cronica, polmonite da *Pneumocystis carinii* e toxoplasmosi cerebrale), infezioni virali (malattia sistemica da Cytomegalovirus inclusa retinite, infezione grave da *Herpes simplex*, leucoencefalopatia multifocale progressiva e polmonite interstiziale linfoide), infezioni fungine (candidosi polmonare ed esofagea, criptococcosi extrapolmonare, coccidioidomicosi disseminata, istoplasmosi disseminata) e altro (encefalopatia da HIV, Wasting Syndrome e polmonite ricorrente) mostra che le infezioni parassitarie costituiscono il gruppo più frequente in tutto il periodo considerato. 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 e delle altre patologie è rimasta sostanzialmente stabile. Si osserva un aumento relativo delle infezioni parassitarie negli ultimi tre anni.

### Diagnosi tardive di AIDS

Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività. Si osserva che la proporzione di pazienti con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è in costante aumento, ed è più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti sessuali e tra gli stranieri; questi dati indicano che molti soggetti arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività.

### Casi di AIDS pediatrici

Fra i 66.336 casi di AIDS diagnosticati al 31 dicembre 2013, 797 (1,2%) sono casi pediatrici, cioè pazienti con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS (753 casi), o con età superiore ai 13 anni ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (44 casi);

complessivamente, dall'inizio dell'epidemia a oggi, sono stati riportati 735 (92,2%) casi a trasmissione verticale, 27 (3,4%) casi attribuibili a infezione tramite sangue e/o derivati e 35 (4,4%) ad altro/non indicato. Il numero di casi pediatrici si è drasticamente ridotto nell'ultimo decennio. La cospicua diminuzione dei casi di AIDS pediatrici può considerarsi l'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 735 casi pediatrici a trasmissione verticale, 363 (49,4%) sono figli di madre IDU, mentre 272 (37,0%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via sessuale.

I dati sulla sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS sono disponibili online all'indirizzo [www.iss.it/ccoa](http://www.iss.it/ccoa).

### **2.3. SORVEGLIANZA NAZIONALE SUL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE IN GRAVIDANZA.**

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, avviato nel 2001 e coordinato dall'ISS, ha l'obiettivo di definire la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV, monitorando la situazione nazionale su HIV e gravidanza. È ormai ben noto che precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza, lo svolgimento del parto mediante cesareo elettivo e la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione HIV da madre a neonato di circa dieci volte, fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione da madre a neonato non supera il 2%. La somministrazione di farmaci anti-HIV è quindi raccomandata contro la trasmissione materno-fetale dell'HIV per tutte le donne HIV-positive in gravidanza, al parto e per i loro neonati nelle prime settimane di vita.

Tuttavia, per la particolare sensibilità di madre e neonato a potenziali eventi indesiderati, è importante un continuo monitoraggio di questi trattamenti. È con questo obiettivo che proseguono le attività del progetto di Sorveglianza Nazionale sulla Terapia Antiretrovirale in Gravidanza, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale, e che ha compiuto nel 2014 tredici anni di attività, durante i quali ha raccolto dati di esito relativi ad oltre 2200 gravidanze, permettendo un monitoraggio aggiornato su HIV e gravidanza in Italia.

I dati raccolti hanno complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti. I risultati ottenuti indicano inoltre 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 madre a neonato a livelli inferiori al 2%, con un buon controllo della trasmissione verticale dell'HIV senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

La sorveglianza ha peraltro identificato alcuni punti che si vogliono portare all'attenzione:

- Permane un elevato tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza (in circa un quarto 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, d'altro canto indica la necessità di strategie più efficaci di screening fra le donne in età fertile non ancora gravide per una

diagnosi più precoce dell'infezione e per evitare che la diagnosi di infezione da HIV avvenga in una fase così sensibile per la donna.

- 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 controindicati o non ottimali per l'uso in gravidanza ed a successivi aggiustamenti terapeutici. Sarebbe quindi necessario implementare procedure che favoriscano una migliore assistenza alla pianificazione della gravidanza, alle visite e al counselling preconcezionali.
- Nuovi antiretrovirali sono stati recentemente introdotti nella pratica clinica per il trattamento dell'HIV, ma non esistono informazioni sufficienti sulla loro sicurezza d'uso in gravidanza. Per alcuni importanti farmaci anti-HIV, recentemente diventati di comune uso nel trattamento dell'HIV, come etravirina e rilpivirina (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), raltegravir, elvitegravir, dolutegravir (inibitori dell'integrasi) e il maraviroc (inibitore del corecettore CCR5), è quindi importante raccogliere ulteriori informazioni.
- Rimangono anche nel nostro Paese, sia pure in misura limitata, 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. Questo fenomeno indica fortemente la necessità di assicurare una più ampia copertura applicativa del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con maggiore difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

Da un punto di vista operativo, si confermano alcuni punti di auspicabile intervento già segnalati nelle precedenti relazioni: appare necessario da una parte 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.

Dal punto di vista della produzione scientifica ed impatto istituzionale, lo studio rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza, ed una fra le maggiori in abito europeo, con oltre

25 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, e diverse collaborazioni internazionali su progetti specifici. I risultati della sorveglianza sono stati presentati alla Commissione Nazionale AIDS ed a numerose conferenze nazionali ed internazionali, ed i referenti del progetto hanno contribuito alla definizione delle linee guida nazionali per la gestione dell'infezione da HIV.

#### **2.4. ATTIVITÀ DI SERVIZIO: HIV/AIDS/IST COUNSELLING TELEFONICO SVOLTO DAL TELEFONO VERDE AIDS E INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE DELL'UNITÀ OPERATIVA RICERCA PSICO-SOCIO-COMPORTAMENTALE, COMUNICAZIONE, FORMAZIONE\***

*(Co-finanziata dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità)*

L'attività di counselling telefonico sull'Infezione da HIV, sull'AIDS e sulle Infezioni a Trasmissione Sessuale (IST) viene svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, comunicazione, Formazione (UO RCF), che opera all'interno del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (Dip. MIPI) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il Servizio Telefono Verde AIDS e IST (800.861061), 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 IST rivolta alla popolazione generale italiana e straniera. Il Servizio di counselling telefonico dell'Istituto Superiore di Sanità continua ancora oggi a rappresentare una delle risposte più efficaci, a carattere nazionale, nelle strategie di prevenzione dell'infezione da HIV e delle IST, promosse dal Ministero della Salute.

Il gruppo di esperti del TVAIDS e IST è costituito da ricercatori e consulenti con diverse professionalità (medici, psicologi, statistici, esperti in comunicazione e legali), nonché da collaboratori tecnici 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, francese, portoghese. Tale intervento, permette all'utente di esprimere dubbi, perplessità, paure, ma anche di ricevere informazioni conformi ai suoi reali bisogni, rappresentando una vera e propria relazione professionale tra un operatore con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche e una persona/utente che esprime una richiesta, un bisogno, una necessità.

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

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 diminuzione del disagio, nonché per permettere l'attuazione di *life skills* finalizzate ad evitare comportamenti a rischio.

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

Da giugno 1987 a dicembre 2014, il TVAIDS e IST ha ricevuto un totale di 738.410 telefonate, provenienti prevalentemente da persone di sesso maschile (75,0%); il 70,4% delle persone che telefonano ha un'età compresa tra i 20 e i 39 anni. Gli utenti hanno telefonato per lo più dalle regioni del Centro Italia ed il gruppo maggiormente rappresentato è costituito da persone che non hanno dichiarato di fare uso di sostanze non iniettive, ma che hanno avuto rapporti eterosessuali (57,3%). Il numero totale dei quesiti formulati è di 1.979.996 riguardanti in massima parte modalità di trasmissione dell'HIV (28,3%), informazioni sul test dell'HIV (25,4%) ed aspetti psicosociali (13,8%).

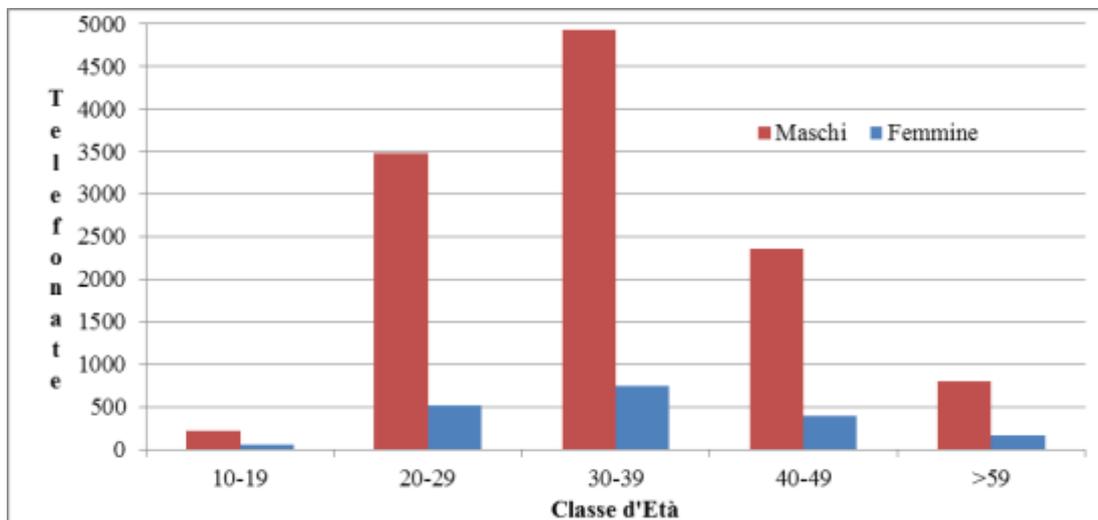
In merito alle persone straniere che accedono al Servizio, dal 1995 (anno a partire dal quale è stata rilevata la nazionalità) a dicembre 2014 sono pervenute al TVAIDS e IST 4.459 telefonate, le quali per il 65,0% sono state effettuate da persone di sesso maschile. La classe di età maggiormente rappresentata è quella che va dai 20 ai 29 anni (80,0%). Le aree geografiche di provenienza sono nell'ordine: Africa (28,1%), America (23,6%), Europa non UE (22,5%), Unione Europea (17,0%), Asia (8,5%), Oceania (0,2%). Per 14 (0,3%) utenti non è stato possibile individuare la provenienza.

Nello specifico, nell'anno 2014, il TVAIDS e IST ha ricevuto un totale di 13.771 telefonate, delle quali 11.855 (86,1%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.914 (13,9%) da persone di sesso femminile e 2 (0,0%) 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 (79,0%) a rivolgersi al Servizio. L'età mediana degli utenti è di 34 anni (range

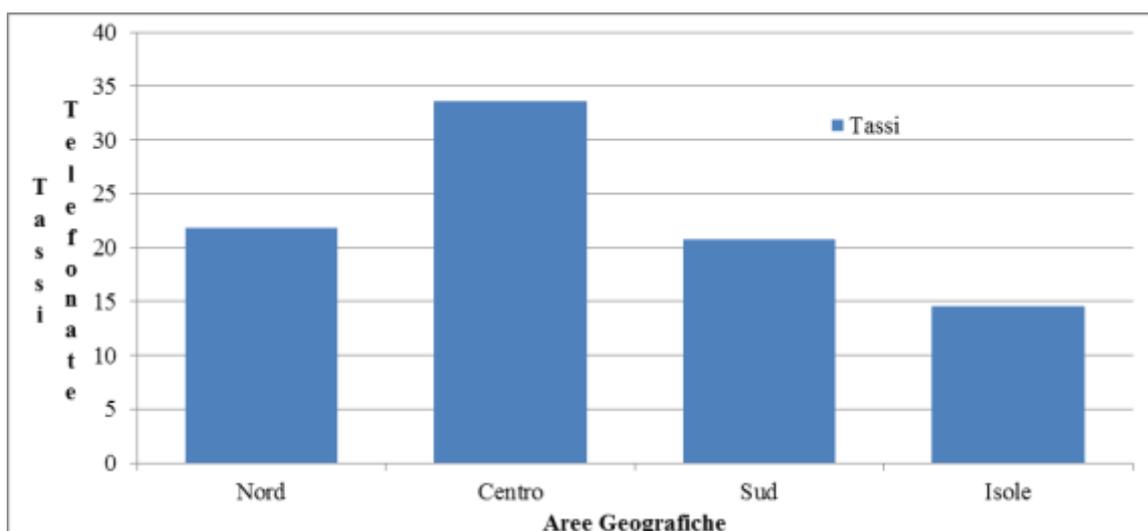
interquartile 28-40). Nella Figura 1 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

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



Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord sono giunte 5.967 telefonate (43,4%), dal Centro 3.924 (28,5%), dal Sud 2.909 (21,1%), dalle Isole 967 (7,0%). Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti<sup>1</sup> si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto dalle regioni del Centro Italia (Figura 2).

**Figura 2. Distribuzione delle telefonate per aree geografiche – Tassi per 100.000 abitanti**



<sup>1</sup> Calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2014 – dati ISTAT

Nel corso del 2014, i due terzi delle telefonate giunte al TVAIDS e IST è da attribuirsi a persone che hanno avuto contatti eterosessuali (65,5%). Fra questi sono inclusi anche i clienti di prostitute e di transessuali, i quali ne rappresentano circa il 21%. Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti che più spesso si sono rivolti al Servizio, troviamo, nel 23,4% dei casi, persone che pur non avendo messo in atto comportamenti a rischio (non fattori di rischio - NFDR) temono di essersi esposti al contagio da HIV.

Dai dati del Telefono Verde si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di utenti che ha effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca di anticorpi anti-HIV. Nel 2014 tale quota è stata pari al 49,2%, mentre restringendo il target ai soli utenti che si sono rivolti al Servizio per la prima volta, essa scende al 42,0%.

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2014 i quesiti formulati al TV AIDS e IST sono stati complessivamente 47.605 e hanno riguardato principalmente:

- modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (33,1%);
- informazioni sul test dell'HIV (dove effettuarlo, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità) (27,0%);
- dubbi derivanti dalla disinformazione (15,9%).

Sono, inoltre, emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la distribuzione dei quesiti per sesso (Test chi-quadro,  $p\text{-value} < 0,001$ ): considerando esclusivamente i tre argomenti più richiesti, gli uomini sono più interessati a conoscere le modalità di trasmissione del virus, mentre le donne sembrerebbero essere più disinformate e, al tempo stesso, più interessate ad ottenere indicazioni circa il test dell'HIV.

Da febbraio 2012 è presente all'interno del TVAIDS e IST un consulente in materia legale, disponibile per due giorni a settimana (lunedì e giovedì) per un totale di 8 ore.

Dalla data di attivazione ad oggi sono giunte 271 richieste di consulenza, per un totale di 325 quesiti formulati. Nel solo anno 2014 sono pervenute 110 telefonate. Gli utenti che richiedono l'intervento di counselling in materia legale, in linea con quanto già rilevato dalla panoramica totale delle telefonate pervenute, sono in larga maggioranza persone di sesso maschile (66,4%), la classe d'età maggiormente rappresentata è quella tra i 40 e i 49 anni (38,2%). La percentuale di persone sieropositive che hanno richiesto una consulenza legale è pari al 66,4%; risulta anche significativa la percentuale (30,0%) di persone/utenti "non fattori di rischio", che si sono rivolti al TVAIDS e IST in

quanto parenti di persone con HIV. Il Nord Italia è l'area del Paese da cui proviene la più alta percentuale di richieste di consulenza legale (45,4%).

I quesiti hanno per lo più riguardato questioni di legislazione in materia di HIV/AIDS, specie con riferimento alle implicazioni dell'infezione in ambito lavorativo (41,3%), seguono i quesiti riguardanti la violazione della privacy (24,9%), che tuttavia è un tema trasversale alla maggior parte dei colloqui, nonché quelle in materia di previdenza e assistenza, invalidità civile, pensioni, permessi ex legge 5.02.1992 n. 104 (20,3%).

Le attività del Telefono Verde AIDS e IST in tutto l'anno 2014 sono state integrate da quelle online. Nello specifico, i ricercatori dell'UO RCF hanno interagito e comunicato con la popolazione generale attraverso il sito web 2.0 Uniti contro l'AIDS (link [www.uniticontrolaids.it](http://www.uniticontrolaids.it)), l'account Twitter @UniticontrolAIDS il servizio Skype uniticontrolaids (attivo da luglio) e il canale YouTube uniticontrolaids.

Le attività online hanno visto la creazione di circa 80 nuovi argomenti, tra news, eventi e iniziative presenti sul sito e circa 450 tweet, retweet e risposte. Il canale YouTube nel 2014 è stato utilizzato per pubblicare online la campagna informativo-educativa del Ministero della Salute "Gli amici di Sara" e per divulgare gli elaborati video realizzati dagli studenti di 3 scuole romane.

Tutti questi contenuti, affiancati da una costante attività di web marketing e social media marketing, hanno permesso di raggiungere in termini di traffico sul sito Uniti contro l'AIDS oltre 37.000 utenti per un totale di circa 48.000 sessioni e 130.000 visualizzazioni di pagina.

Un dato importante è che tra i referral del sito sono presenti i siti web di circa 70 istituti scolastici, favorendo in tal modo un contatto diretto con un target strategico nella lotta alle infezioni sessualmente trasmesse, quale è quello dei giovani.

---

\*Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal "Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico, Giugno 1987 – Dicembre 2014". Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: [tvaids@iss.it](mailto:tvaids@iss.it)

## ***ATTIVITA' DI RICERCA***

L'attività ISS di ricerca nel campo dell'HIV/AIDS è finanziata da Programmi di Organizzazioni e Istituzioni nazionali ed internazionali, quali quelli del Ministero della Salute, del Ministero degli Affari Esteri, dell'AIFA, i programmi europei ed extraeuropei. Nel 2014, 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 e la ricerca psico-socio-comportamentale.

### **2.5. 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.

#### **2.5.1. Finanziamenti Nazionali**

##### **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*

Il progetto, coordinato dal Reparto di “Farmacologia e Terapia delle malattie da virus” del Dipartimento del Farmaco, 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 con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale. Nell'ambito di questo progetto, nel 2014 abbiamo valutato la risposta immunologica Env-specifica, sia cellulare che anticorpale a diversi tempi dall'immunizzazione e dal boost omologo nel sangue periferico fino a 12 mesi dalla prima e dalla seconda immunizzazione. I dati ottenuti, non ancora pubblicati, confermano i risultati descritti nei modelli murini, indicando che IDLV-Env è un potente ed efficace delivery system in grado di indurre una risposta immunitaria specifica e duratura nel tempo verso l'antigene di interesse.

## **Progetto CASA** (progetto di ricerca operativa)

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute.*

Nella terza decade della pandemia da HIV, l’Africa subsahariana rimane la regione maggiormente colpita, nonostante le numerose iniziative internazionali dirette a contrastare la diffusione dell’infezione. La fragilità dei sistemi sanitari dell’Africa subsahariana, la scarsa integrazione dei servizi e la mancanza di finanziamenti adeguati sono i principali ostacoli alla possibilità di garantire all’intera popolazione l’accesso ai servizi di prevenzione e cura e assicurare 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 operativa, il cui obiettivo è l’ottimale utilizzo delle risorse disponibili per una maggiore efficacia degli interventi. Il progetto denominato CASA (Cohort of African people Starting Antiretroviral therapy) è un progetto di ricerca operativa per il miglioramento della cura delle persone con infezione da HIV. Coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità e finanziato dal Ministero della Salute, il progetto si sviluppa attraverso un approccio olistico che prevede la formazione del personale sanitario, il potenziamento delle strutture laboratoristiche, il coinvolgimento delle Associazioni di persone con HIV e dei singoli pazienti, oltre ad altri interventi mirati ad ottimizzare la terapia antiretrovirale. 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 i miglioramenti in campo sanitario e lo sviluppo economico del paese. Esso è svolto in partenariato tra Istituto Superiore di Sanità, Makelle University e Tigray Health Bureau (THB). Quest’ultimo ha la piena ownership del progetto. Il progetto CASA ha l’obiettivo generale di arrestare e invertire, in Etiopia, la diffusione dell’infezione da HIV e delle principali malattie ad essa associate. Obiettivo specifico del progetto è quello di migliorare la qualità della cura dei pazienti con infezione da HIV (e patologie ad essa associate) presso le strutture sanitarie partecipanti allo studio. Sono attesi risultati in termini di maggiore competenza del personale sanitario, aumento della retention in cure del paziente e maggiore abilità del personale sanitario nella raccolta dei dati epidemiologici nel corso della comune pratica clinica. Nel 2014 è proseguita l’attività formativa svolta in loco dal personale ISS nel corso delle periodiche missioni. E’ stato inoltre attuato il previsto affiancamento di medici infettivologi italiani al personale sanitario etiope. Al programma formativo svolto in loco dal

personale ISS, è stato associato un piano di formazione a distanza, realizzato attraverso l'impiego di una piattaforma e-learning (gestita dall'ISS) e l'utilizzo di altro materiale tecnologico (DVD). Nel corso del 2014, l'ISS ha continuato a fornire apparecchiature, materiali di consumo e supporto tecnico adeguati allo sviluppo del progetto. L'Istituto ha inoltre proseguito l'attività di coordinamento relativa alla raccolta multicentrica di dati epidemiologici (Tigray, Etiopia) su pazienti con HIV che hanno intrapreso il trattamento antiretrovirale. Ai preesistenti centri clinici sono state aggiunti tre ospedali, per un totale di sette strutture sanitarie partecipanti allo studio. I nuovi pazienti, arruolati nel corso del 2014, sono stati oltre 800, per un totale di circa 1700 pazienti registrato alla fine dello stesso anno.

### **Studio sulla prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV nei paesi con risorse limitate**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute.*

Il Progetto ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della nuova strategia preventiva per la trasmissione materno-infantile dell'HIV nei paesi con risorse limitate, la cosiddetta Opzione B-Plus. Con questa strategia, raccomandata dalle ultime linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2013), tutte le donne HIV-positive in gravidanza iniziano un terapia antiretrovirale e la continuano non solo dopo il parto, durante l'allattamento, ma anche successivamente per tutta la vita. Questa strategia ha degli indubbi vantaggi: ha effetti benefici sulla salute della madre che inizia il trattamento in una fase precoce della malattia, evita ripetute interruzioni e riprese della terapia in contesti con alti tassi di fertilità, assicura massima efficacia protettiva nelle gravidanze successive e riduce la trasmissione sessuale.

In Malawi questa strategia è stata implementata dal Luglio 2011 con un regime basato su tenofovir, lamivudina ed efavirenz con una raccomandazione di allattare fino a 2 anni. Questo regime antiretrovirale ha molti vantaggi: contiene 2 farmaci attivi contro l'HBV, può essere usato con i farmaci anti-tubercolari, ha una potenza elevata ed è combinato in una singola pillola. Tuttavia esistono preoccupazioni relative all'esposizione all'efavirenz nel primo trimestre di gravidanza e soprattutto sui potenziali effetti renali e sul metabolismo osseo nei bambini esposti al tenofovir. Inoltre l'accettabilità e l'aderenza al trattamento associate con questa strategia non sono note.

Il progetto prevede quindi di valutare in una coorte di 1000 donne e bambini:

- Tasso di difetti congeniti
- Accrescimento dei bambini

- Sviluppo neuromotorio dei bambini
- Marcatori di formazione e riassorbimento osseo nei bambini nel corso dell'allattamento
- Incidenza di eventi avversi nelle madri e nei bambini
- Tassi di aborto
- Tassi di prematurità
- Tassi di trasmissione dell'infezione da HIV
- Mortalità neonatale ed infantile
- Mortalità materna

Nel corso del 2013 e del 2014 si è provveduto all'arruolamento delle donne in gravidanza in Malawi che hanno iniziato la terapia antiretrovirale secondo la Opzione B-Plus e dei loro bambini.

Sono stati inoltre raccolti campioni di plasma e latte materno a diversi momenti del follow-up per valutare le concentrazioni dei farmaci nei 2 compartimenti e il loro impatto sulla risposta virologica, e campioni di plasma dei bambini per la valutazione dei markers del metabolismo osseo e per la determinazione delle concentrazioni dei farmaci che tramite l'allattamento materno si raggiungono nella circolazione del bambino e la loro possibile correlazione con l'acquisizione dell'infezione o l'insorgenza di eventi avversi. Lo studio, viene effettuato in collaborazione con il progetto DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition) della Comunità di S. Egidio.

Nel corso del 2014 sono state effettuate le determinazioni dei marcatori di formazione e riassorbimento osseo nei campioni dei bambini esposti durante la gravidanza e l'allattamento al tenofovir. I risultati non hanno dimostrato un significativo impatto dell'esposizione al tenofovir relativamente ai marcatori, che presentano livelli simili a quelli della popolazione dei bambini normali non esposti al tenofovir.

Inoltre le prime indicazioni degli studi di farmacocinetica, anche essi effettuati nel 2014, hanno dimostrato che mentre la lamivudina e l'efavirenz raggiungono concentrazioni significative nel latte materno questo non si verifica con il tenofovir suggerendo una minor probabilità di esposizione dei bambini a concentrazioni elevate.

**Progetto: Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV**

*Progetto finanziato nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl – Italia*

HCV è la principale causa di morbilità e mortalità tra le persone infette con l'HIV-1. I pazienti co-infetti HIV/HCV presentano un grado più veloce di progressione della malattia da HCV, una più alta

carica virale ed un maggiore rischio di sviluppare danni epatici. Inoltre, è stata riportata una diminuzione della risposta virologica sostenuta (SRV) in pazienti co-infetti sottoposti a terapia antiretrovirale con interferone/ribavirina (IFN $\gamma$ -RBV). È noto che l'infezione da HCV genera l'instaurarsi di uno stato cronico di attivazione del sistema immunitario e che l'infiammazione è associata al danno epatico. Il processo di migrazione inizia con il rilascio da parte degli epatociti di chemochine che legano recettori specifici sulle cellule infiammatorie inducendone lo spostamento nel fegato. Molti studi hanno dimostrato che la chemochina IP-10 ed il suo recettore CXCR3 hanno un ruolo rilevante nel "trafficking" di linfociti T. Elevati livelli di IP-10 sono stati associati ad un decorso sfavorevole dell'infezione da HCV in pazienti cronicamente infetti, poiché alti livelli correlano con un'elevata viremia, un aumentato danno epatico e sono predittivi di fallimento terapeutico. D'altro canto è stato dimostrato che IP-10 è un miglior fattore predittivo di progressione della malattia nelle prime fasi dell'infezione da HIV-1 rispetto alla plasmaviremia ed al numero dei CD4+. Da studi su coorti di pazienti co-infetti è emerso che i livelli di IP-10 plasmatico, prima dell'inizio della terapia anti-HCV, sono significativamente maggiori nei non-responder se confrontati ai responder e che IP-10 correla positivamente con lo stadio di fibrosi epatica. Il paradosso del perché IP-10, una chemochina pro-infiammatoria responsabile del reclutamento dei linfociti nel fegato, sia un fattore prognostico negativo per l'acquisizione dell'SVR non è noto. Recentemente è stata identificata nel plasma di pazienti cronicamente infetti da HCV una forma trunca antagonista di IP-10, dovuta al taglio proteolitico di due aminoacidi all'estremità amino terminale da parte della dipeptidil-peptidasi IV (DPP4 o CD26). La forma troncata agirebbe come dominante negativa essendo in grado di legare il recettore CXCR3 ma incapace di indurre la cascata del segnale che permette la migrazione dei linfociti T. Infatti, i pazienti mostrano una diminuzione del numero di linfociti reclutati nel fegato e conseguentemente il fallimento della risposta immunitaria e l'incapacità di eliminare l'infezione. E' stato quindi proposto che l'immuno regolazione della forma lunga e troncata dell'IP-10, possa contribuire all'incapacità di raggiungere la clearance dell'HCV nei pazienti cronicamente infetti. Ad oggi, non esistono studi in cui siano stati valutati i livelli di IP-10 e della dell'attività della DDP4 in pazienti co-infetti. E' noto invece che in pazienti co-infetti, i livelli di IP-10 prima del trattamento potrebbero essere predittivi di una SVR. In ultimo è stato dimostrato che in cellule derivate da epatocarcinoma e infettate con HCV la stimolazione con la proteina Tat di HIV-1 aumenta i livelli di mRNA di IP-10 e la replicazione di HCV (Qu, 2012).

L'obiettivo di questo progetto è valutare se IP-10 e la forma troncata di IP-10 siano presenti nel plasma di pazienti co-infetti HIV/HCV ed utilizzare le due forme delle proteine come biomarker plasmatico in grado di predire e monitorare la co-infezione. Gli obiettivi specifici sono:

- Valutare quale forma di IP-10 sia prevalente nei pazienti coinfecti in relazione alla fase clinica dell'infezione;
- Determinare l'attività proteolitica di DPP4 nei pazienti coinfecti;
- Determinare se Tat sia in grado di aumentare l'attività di DPP4;
- Studiare i meccanismi, se esistenti, che correlano IP-10 con la SVR in pazienti co-infetti HIV/HCV.

### **Studio del tratto genitale maschile e dei centri follicolari delle cellule B come santuari virali ed identificazione di biomarcatori predittivi della progressione dell'infezione da SHIV.**

*Progetto finanziato nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl – Italia*

Il tratto genitale maschile è considerato un santuario farmacologico e riserva di virus e ancora oggi, l'esposizione genitale al seme di individui infetti rimane il maggiore rischio di acquisizione dell'infezione. La mancanza di accesso ai tessuti provenienti dagli organi genitali maschili di individui infetti così come la difficoltà nel rilevare l'infezione degli organi genitali maschili in vivo dovuto al basso livello d'infezione e alla natura localizzata dell'infezione hanno impedito la sperimentazione in questo sito. Obiettivo del progetto è stato quello di stabilire quali organi genitali maschili costituiscono una riserva di virus e se essi possano essere responsabili del persistente rilascio di virus nel seme. A tale scopo abbiamo analizzato tessuti del tratto genito-urinario (retto, prostata, epididimo, testicoli) ma anche milza, digiuno, PBMC, linfonodi ascellari ed inguinali di macachi infetti, macachi non infetti e macachi di controllo inclusi in protocolli vaccinali durante le fasi precoci e tardive dell'infezione da SHIV.

I nostri dati indicano che le principale riserve di virus sono rappresentate dalla milza e dal digiuno (20%), a seguire dalla prostata (18%), dai PBMC (16%), dai linfonodi ascellari ed inguinali (11%), del retto (9%), dell'epididimo (8%), e dei testicoli (1%). Inoltre i risultati confermano che i linfonodi ed il tratto genitale maschile sono compartimenti fisiologicamente diversi.

Scopo della nostra ricerca era quello di determinare se il virus presente nel tessuto genitale, a causa della compartimentalizzazione, fosse geneticamente distinto da quello presente nel sangue. Nel

tessuto genitale abbiamo evidenziato tre clusters di cloni tra loro correlati ma numericamente differenti e distanti dai quelli presenti nel sangue. In particolare in una scimmia l'analisi filogenetica neighbour-joined tree ha mostrato un popolazione virale eterogenea nel sangue rispetto a quella presente nei tessuti genitali separabili in quattro cluster correlati. Le varianti riscontrate nelle fasi precoci d'infezione sono distribuite tra i tessuti genitali mentre quelle insorte tardivamente si localizzano principalmente nei tessuti linfoidi.

L'analisi del tropismo di alcune varianti virali ha rilevato una diversa efficienza d'infezione sia rispetto al virus d'inoculo che tra varianti virali, a causa di una diversa dipendenza recettoriale da parte dei virus testati, e che merita un ulteriore approfondimento. L'analisi dell'immuno-architettura tissutale effettuata su digiuno, milza e prostata non evidenzia significative variazioni della struttura. In considerazione dei dati virologici che hanno evidenziato una bassa carica virale, abbiamo utilizzato marcatori che ci hanno fornito informazioni sullo stato generale del tessuto quali CD20, CD8, CD4, CD68, Fascina, S-100, KI67. In particolare abbiamo osservato che il tessuto prostatico presenta un struttura ancora ben organizzata (tessuto ghiandolare, stroma connettivale). Le cellule epiteliali fascina positivi mostrano una reattività costante e ben definita all'interno della ghiandola. Questa reattività sembra essere diversa da quella osservata in linfonodi prelevati a quattro settimane dall'infezione. In questo caso infatti le cellule dendritiche interstiziali Fascina+ sono in numero inferiore e disperse nel tessuto indicando una disorganizzazione probabilmente indotta dalla elevata replicazione di virus nei tessuti linfoidi.

### **Fattori virali e marcatori di infiammazione identificati in pazienti sottoposti a ART e correlati ad una prognosi favorevole della malattia: la popolazione sensibile dei migranti.**

*Progetto finanziato nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl – Italia*

Dati recenti mostrano che la proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV è aumentata dall'11% nel 1992 al 32% nel 2007 (Rapporto COA, 2008). Questo quadro ha un notevole impatto sullo stato della propagazione del virus, poiché favorisce sia la diffusione dell'infezione, sia la generazione di varianti virali finora sconosciute nel nostro Paese. L'ampia variabilità dei sottotipi di HIV può inoltre influenzare la risposta alle terapie antiretrovirali. La difficoltà di monitorare la persona migrante trattata con cART e la scarsa aderenza al trattamento determinano un potenziale pericolo per l'introduzione di varianti virali resistenti alla terapia. Numerosi marcatori di immunoattivazione sono stati associati alla morbosità e mortalità nelle persone infette. Le chemochine giocano un ruolo centrale nella risposta immune all'infezione da

HIV. L'IP-10, ad esempio, è una chemochina indotta dall'interferone  $\gamma$  e la sua espressione, insieme a quella del ligando, è stimolata durante l'infezione da HIV. Alti livelli di IP-10 sono stati rilevati nel plasma di individui infetti durante l'infezione primaria, suggerendo che i livelli di IP-10 possano essere predittivi di rapida progressione della malattia. È stato recentemente riportato che durante l'infezione primaria essa costituisca un determinante predittivo di rapida progressione verso l'AIDS ancor più che l'RNA virale e la conta delle cellule CD4+.

L'obiettivo del progetto, iniziato alla fine del 2014, è quello di rilevare biomarcatori infiammatori e virali in grado di predire, monitorare e valutare l'efficacia della terapia antiretrovirale in soggetti migranti e autoctoni con un diverso background genetico, immunologico e virologico.

Lo studio è longitudinale e randomizzato su una coorte di migranti HIV-positivi ed una coorte di individui HIV-positivi autoctoni.

### **Caratteristiche delle persone che vivono con HIV/AIDS in Italia: uno studio cross-sectional**

*Progetto finanziato dalla Ricerca finalizzata 2009*

Diverse tipologie di indagini epidemiologiche contribuiscono a delineare la dinamica dell'epidemia da HIV nel nostro Paese: la sorveglianza dei casi di AIDS, che fornisce informazioni sulle persone con la malattia conclamata e sui decessi ad essa correlati; la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (1), che provvede a dare indicazioni sulle caratteristiche delle persone che contraggono attualmente l'infezione e, infine, studi di prevalenza su particolari gruppi di popolazione che forniscono una fotografia sulla diffusione dell'infezione da HIV in sottogruppi (donne in gravidanza, consumatori di sostanze per via iniettiva, donatori di sangue, maschi che fanno sesso con maschi, persone con una diagnosi di infezione sessualmente trasmessa, stranieri, carcerati) a diverso rischio di contagio.

Con l'introduzione, nel 1996, delle nuove terapie antiretrovirali (ART) è aumentata la sopravvivenza delle persone che vivono con l'HIV ed è diminuito il numero dei decessi correlati all'AIDS, trasformando così l'infezione da HIV in un'infezione cronica. Tuttavia, in Italia non sono disponibili informazioni in merito a quante sono le persone che vivono con l'infezione da HIV, quante di queste sono in trattamento antiretrovirale e quali sono le loro caratteristiche cliniche, immunologiche, virologiche e comportamentali.

Per questo motivo è stato progettato uno studio trasversale (*Characteristics of persons with HIV and AIDS in Italy: a cross-sectional study*) mirato a stimare il numero delle persone viventi infette con

l'HIV (sia persone HIV positive che persone affette da AIDS) e a descrivere il loro profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico e terapeutico.

Lo studio è gestito dal Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate. In una prima fase è stata condotta un'indagine a livello nazionale per conoscere il numero dei centri clinici di Malattie Infettive, presenti in Italia che hanno in cura le persone HIV positive o in AIDS e che prescrivono e somministrano terapia antiretrovirale. I risultati di questa prima fase sono stati pubblicati nel Notiziario dell'ISS n. 26 vol 7-8. 2013.

Nel 2014 si è conclusa la seconda fase dello studio. Attraverso un campionamento stratificato per aree geografiche, per Aree Funzionali Regionali (FUR) e per genere, età, nazionalità, modalità di trasmissione sono stati selezionati 12 Centri Clinici Italiani per un totale di circa 12.000 pazienti. Lo scopo di questa seconda fase è quello di ottenere un profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico, terapeutico delle persone che vivono con l'infezione da HIV; di stimare il numero minimo e la prevalenza delle persone che vivono con l'HIV e di indirizzare i programmi di prevenzione verso popolazioni che risultano maggiormente colpite e ottimizzare così l'impiego delle risorse economiche per la prevenzione e per la cura. I dati provenienti da questi 12 centri clinici sono in corso di elaborazione.

### **Diagnosi e prevenzione delle infezioni droga-correlate (DTPI).**

*Progetto finanziato dal Dipartimento per le Politiche Antidroga – Presidenza del Consiglio dei Ministri*

Il progetto, gestito dal Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, è mirato a promuovere ed incentivare lo screening, la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti e l'accesso precoce alle terapie nei Dipartimenti delle Dipendenze.

Nel corso degli ultimi anni si è osservata una progressiva diminuzione del testing per le patologie correlate alla tossicodipendenza sui soggetti in trattamento presso i Ser.T. Nella Relazione annuale al Parlamento 2010 (su dati 2009) si è osservato che per il 37,3% dei soggetti è disponibile l'esito di test per HIV, il 40% per HBV e il 46% per HCV. Se si considerano i test eseguiti sui soggetti che avrebbero dovuto essere testati nel periodo di riferimento (anno 2009) tali percentuali si riducono ulteriormente; questo indica che l'esecuzione di test per patologie infettive correlate alla tossicodipendenza è di gran lunga basso rispetto al numero di soggetti testabili che risultano essere

noti come negativi (da ritestare) e di cui non si è a conoscenza del dato sierologico (soggetti con test mai eseguito).

Questo ha comportato un ragguardevole ritardo nella diagnosi precoce relativamente a tali infezioni, con una riduzione dell'accesso anche alle terapie antiretrovirali e una maggior probabilità di trasmissione inconsapevole.

Generalmente i soggetti da sottoporre a test sono proprio quelli che, in relazione allo stato della loro negatività nota e pregressa, hanno necessità di essere monitorati sia per confermare lo stato di sieronegatività, che per identificare in fase precoce una eventuale e possibile siero conversione.

A supporto del miglioramento del tasso di testing, il Dipartimento Politiche Antidroga ha definito delle specifiche linee di indirizzo orientate all'applicazione di modalità proattive per incentivare l'offerta del testing per HIV, HBV e HCV e l'adesione volontaria a tali accertamenti.

L'obiettivo di questo studio, svolto dal Centro Operativo AIDS in collaborazione con il Dipartimento per le Politiche Antidroga, è la diffusione e promozione delle linee di indirizzo messe a punto dal DPA in collaborazione con il Ministero della Salute e il successivo monitoraggio dell'applicazione territoriale di dette linee di indirizzo e del numero delle persone tossicodipendenti testate, l'incremento della diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti e l'accesso precoce alle terapie antivirali.

Nel 2012 si è proceduto alla definizione della scheda raccolta dati e al tracciato record per l'invio on-line dei dati, alla organizzazione del flusso per l'invio dei dati e alla definizione dei Sert che prendono parte allo studio.

Nel 2014 si è svolta la raccolta dei dati da parte di 11 Sert. I dati ottenuti sono in corso di elaborazione.

### **Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatore durante la fase di selezione**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute - Progetto CCM 2012*

I dati annuali della sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti, raccolti ed aggregati a livello nazionale dal Centro Nazionale Sangue (CNS), mostrano l'esistenza di un numero di donatori confermati positivi all'infezione da HIV sia tra i donatori aspiranti o donatori alla prima donazione non differita, sia tra i donatori periodici o donatori alla prima donazione differita. In Italia, nel 2011, la prevalenza HIV tra i donatori nuovi è stata pari a 13,4 per 100.000 donatori, mentre l'incidenza HIV tra i donatori periodici è stata pari a 4,8 per 100.000 donatori.

Dalla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti è emerso che i rapporti sessuali occasionali rappresentano circa il 70% dei fattori di rischio dichiarati dai donatori HIV positivi. Pertanto, seppur in presenza di accurate procedure di selezione pre-donazione, appare evidente che una quota di donatori supera la selezione non fornendo informazioni veritiere sui comportamenti a rischio. Le motivazioni della mancata dichiarazione del comportamento a rischio sono riconducibili a differenti ragioni: a) nessuna consapevolezza del rischio assunto; b) non corretta comprensione delle specifiche domande; c) timore di mancanza di riservatezza o di stigmatizzazione di un determinato comportamento. E' possibile, quindi, ipotizzare che l'elevata prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV tra i donatori di sangue sia in gran parte da attribuire ad una mancata o insufficiente percezione del rischio da parte di alcuni donatori o ad una loro erronea o insufficiente comprensione del materiale informativo e/o del questionario di pre-selezione. Questo studio osservazionale, coordinato dal Centro Operativo AIDS (COA) del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità, sui comportamenti a rischio di infezione dei donatori di sangue ha l'obiettivo di stimolare un miglioramento delle procedure di selezione del donatore di sangue, con particolare riferimento all'efficacia del materiale informativo e del questionario anamnestico come strumenti di intercettazione di donatori con comportamenti a rischio o ad alto rischio di contrarre l'infezione da HIV. In particolare gli obiettivi specifici dello studio sono quelli di migliorare la procedura di selezione dei donatori di sangue attraverso una più efficace identificazione dei comportamenti sessuali a rischio di infezione da HIV ed identificare i comportamenti sessuali a rischio di infezione da HIV assunti dai donatori nei 4 mesi precedenti la donazione e valutare la percezione del rischio da parte dei donatori stessi.

Nel 2014 sono iniziate le attività operative ed organizzative per l'inizio da parte di ogni unità operativa. A partire dal mese di giugno 2014 è iniziato l'arruolamento dei donatori da parte di ogni Unità Operativa e l'inserimento dei dati nel database on-line dedicato al progetto ([www.studiodonatori.it](http://www.studiodonatori.it)). Fino a dicembre 2014 sono stati raccolti i dati di circa 4500 donatori di sangue e circa l'80% è stato classificato come donatore periodico ( Il termine della raccolta dati è previsto per febbraio 2015). Il COA ed il CNS hanno provveduto al monitoraggio dell'avvenuto inizio dello studio e dell'arruolamento dei donatori di sangue, come previsto dal protocollo di studio, dell'accuratezza dell'arruolamento dei donatori, dell'inserimento dei dati raccolti sul database on-line (QAR, QAS, Modulo di Rifiuto, Modulo Test).

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

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute ed AIFA*

In studi preclinici nelle scimmie, condotti dal Centro Nazionale AIDS dell'ISS, si è dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua 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. Sulla base di questi 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. I risultati ottenuti hanno dimostrato sia la sicurezza del candidato vaccinale somministrato a differenti dosi, che la capacità di questo vaccino di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale che cellulo-mediata). Questo 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*, (*ISS T-002*) condotta su 168 soggetti HIV-infetti in trattamento HAART, arruolati in 11 centri clinici in Italia. I risultati finali 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 immunologica e l'immunoattivazione che persistono nonostante il trattamento 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 sembrerebbero confermare un ruolo della proteina Tat nella patogenesi dell'infezione, della riattivazione cellulare, della trasmissione da cellula-cellula e nella formazione dei reservoir virali, e la possibile utilizzabilità 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, nel 2013 è stato attivato uno studio osservazionale (*ISS T-002 EF-UP*) in 8 centri clinici, con l'obiettivo di estendere il follow-up dei pazienti che hanno preso parte allo studio di fase II per ulteriori 2.5 anni. In particolare tale studio consentirà di acquisire informazioni sulla persistenza delle risposte anticorpali indotte dalla vaccinazione e sugli effetti nel tempo sul DNA provirale.

Sempre nell'ambito di questo programma, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche previste nell'ambito degli studi osservazionali condotti per valutare la frequenza intensità e

persistenza delle risposte immuni naturali dirette contro la proteina Tat ed il loro impatto sulla malattia in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naive alla terapia (studi ISS OBS T-002 e ISS OBS T-003, rispettivamente), attivati nel 2007 e completati nel 2012.

Nel 2014 infine è stata completata la sperimentazione clinica preventiva di fase I basata sul vaccino costituito dall'associazione della proteina Tat alla proteina Env deleta del dominio V2 in 11 volontari sani (studio ISS P-002, ClinicalTrials.gov NCT01441193) in tre centri clinici italiani (Azienda Universitaria Policlinico di Modena, Modena; Ospedale San Gerardo, Monza; IRCSS San Gallicano, Roma). Il report finale dello studio è stato trasmesso all'Autorità Competente, in accordo alla vigente normativa di riferimento.

### **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*

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica (National Department of Health, NDOH) mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. E' implementato dall'Istituto Superiore di Sanità, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il Department of Health del Sudafrica, in associazione con il South African AIDS Vaccine Initiative (SAAVI) del Medical Research Council sudafricano.

Il Programma è organizzato 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: conduzione del trial vaccinale di fase II denominato ISS T-003.

Componente 1: L' intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevede il coinvolgimento delle "Health Facilities" 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".

L'intervento è stato attuato mediante l'implementazione di 3 direttrici:

A. Fornitura di equipaggiamento volto a:

- Rafforzare l'assistenza medica quotidiana attraverso fornitura di piccole attrezzature cliniche.
- Favorire il raggiungimento degli Standard Nazionali (National Core Standards)
- Potenziare l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche e dei "registri ART".
- Potenziare l'informatizzazione dei dati, tramite la fornitura di computer, hard-driver e software.

B. Mobilitazione di risorse umane: personale medico e paramedico.

Il Programma ha provveduto al reclutamento e alla dislocazione presso le cliniche pubbliche di personale specializzato locale in supporto al Sistema Sanitario Distrettuale, ed in particolare:

- 4 medici e 2 assistenti sociali nei distretti sanitari delle Province di Mpumalanga e dell'Eastern Cape; il personale è stato organizzato in "team mobili" per il supporto alle Health Facility più disagiate.
- 10 "Data Capturers" nel distretto OR Thambo (Eastern Cape) con l'obiettivo di potenziare la raccolta dei dati nel quadro del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale (DHIS).

C. Addestramento e Formazione Professionale mediante l'organizzazione di corsi volti a:

- Qualificare il personale infermieristico per la somministrazione della terapia anti-retrovirale (corsi NIMART – Nurse Initiated Management of ART).
- Aggiornare e formare personale medico ed infermieristico nei seguenti settori: management dell'infezione da HIV; management della terapia antiretrovirale e dell'aderenza alla terapia; controllo della Tuberculosis e delle malattie sessualmente trasmesse; qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

La Componente 1 del Programma prevede inoltre la creazione di una piattaforma clinica e laboratoristica per la conduzione di ricerca clinica nel settore pubblico. In questo contesto, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, Università di Limpopo Medunsa Campus) nella provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU; Università di Walter Sisulu) nella regione di Mthatha (Provincia dell'Eastern Cape). Le Unità di

Ricerca Clinica sono state fornite di laboratori attrezzati e Farmacia ed il personale formato secondo Good Clinical Practice (GCP) e Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione 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'arruolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVURU.

Le attività in questo settore hanno visto il coinvolgimento delle comunità locali, con la creazione di Community Advisory Boards presso le due Unità di Ricerca Clinica. Nel corso del 2014, l'intervento è in particolare proseguito nei Distretti e sub-distretti delle Province del Gauteng, Eastern Cape e Mpumalanga. L'intervento, implementato mediante la fornitura di equipaggiamento, era volto al raggiungimento degli standard di qualità nazionali per quanto concerne le sale di attesa e le farmacie delle cliniche pubbliche nelle aree di progetto, nonché al rafforzamento del sistema informativo sanitario distrettuale.

Componente 2. L'intervento, volto a generare e sedimentare nel paese capacità per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano, prevede la fornitura di risorse, formazione e trasferimento tecnologico in supporto allo sviluppo della struttura GMP presso "BIOVAC", a Città del Capo (Provincia del Western Cape). L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP ed il completo trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat, il cui processo produttivo è stato riprodotto con successo presso BIOVAC. Nel 2014 sono proseguite le attività volte alla certificazione della struttura produttiva GMP di vaccini BIOVAC da parte del Medicines Control Council (MCC). In particolare, è stata eseguita una visita di valutazione presso BIOVAC da parte di un esperto WHO in preparazione alla ispezione MCC. La visita di valutazione MCC si è conclusa con la relazione valutativa inviata a BIOVAC per l'implementazione di alcune raccomandazioni. Si è ora in attesa della certificazione GMP da parte di MCC.

Componente 3. L'intervento prevede la conduzione del trial vaccinale terapeutico ISS T-003 presso l'Unità di Ricerca MeCRU, l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati conseguiti. A questo scopo, sono state espletate tutte le attività preparatorie (formazione, attività regolatorie - ivi incluse la sottomissione dei protocolli ai comitati etici e ad MCC – potenziamento delle strutture, finalizzazione delle "standard operational procedures" (SOP), simulazione di tutte le attività, importazione, stoccaggio e distribuzione del vaccino a MeCRU, ottenimento dell'autorizzazione ad

inviare campioni biologici per le analisi di seconda linea in Italia presso ISS. Il trial vaccinale ha avuto inizio nel Marzo 2013. La “Contract Research Organization” locale “Triclinium” è stata contrattata per il monitoraggio delle procedure di esecuzione, nonché per il supporto allo sponsor nella conduzione del trial. Nel 2014 è stato completato lo studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003). E’ inoltre iniziata l’analisi dei dati per la valutazione degli obiettivi primari (sicurezza, immunogenicità) e secondari (valutazione del recupero immunologico).

## **Studi clinici di fase II per il trattamento dei tumori con gli inibitori della proteasi di HIV**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute e da AIFA*

Il Progetto 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 (HAART) 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 dell’HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. Gli studi condotti dal Centro Nazionale AIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali 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 (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con IND 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. E’ stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo

studio si propone 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, tuttora in corso, ha ricevuto un finanziamento nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci promossa dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed un finanziamento nell'ambito del Programma Nazionale AIDS del Ministero della Salute.

### **2.5.2. Finanziamenti internazionali**

#### **Progetto SIALON II**

*Progetto finanziato dalla Commissione Europea*

Il progetto, gestito dall'Azienda Ospedaliera di Verona in collaborazione con il Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ha lo scopo stimare la prevalenza di HIV e Sifilide nella popolazione di uomini che fanno sesso con altri uomini (MSM), considerata una delle categorie a maggior rischio. Il progetto, che è in linea con le priorità del "Piano di lavoro per il 2007" della Commissione Europea ed afferisce al Programma Comunitario di Salute Pubblica, coinvolge tredici Paesi Europei (Italia, Belgio, Bulgaria, Germania, Spagna, Polonia, Lituania, Romania, Portogallo, Inghilterra, Slovacchia, Slovenia e Svezia) ed ha incluso sia gli indicatori GARPR sia le modalità dei sistemi di sorveglianza detti di seconda generazione.

Lo studio prevede di mettere a punto metodologie di sorveglianza innovative indirizzate a gruppi vulnerabili difficili da raggiungere (MSM) sperimentando sistemi di campionamento diversi (time location sampling e respondent driven sampling).

Durante il 2014, è stata completata la fase di raccolta dati in tutti i paesi partecipanti. Con il metodo del Time Location Sampling sono stati raccolti n. 3661 campioni di saliva, con il Respondent Driven Sampling n. 1305 campioni di sangue. Sono stati prodotti i seguenti rapporti tecnici: l'"Evaluation Report" che contiene la valutazione esterna del progetto, il "Prevention Report" con i risultati dell'"Antwerp Prevention Meeting" e specifiche raccomandazioni per la prevenzione, il "Dissemination plan" che include il programma di diffusione dei risultati del progetto nonché le linee guida per le pubblicazioni scientifiche, e il "Report on bio-behavioural survey" che contiene una sintesi dei principali risultati del progetto (TLS e RDS), i dati sugli indicatori GARPR e i risultati dell'Avidity Index per gli MSM risultati HIV positivi nell'indagine RDS.

## **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)*

Il progetto, coordinato dalla SVEU e gestito dal Reparto di “Farmacologia e Terapia delle malattie da virus” del Dipartimento del Farmaco, 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. E’ 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) esprime antigeni di HIV e 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, nel 2013 abbiamo prodotto un vettore IDLV basato sul virus dell’immunodeficienza della scimmia SIV (Simian Immunodeficiency Virus), in quanto più efficace nel trasdurre cellule di scimmia. In collaborazione con la Duke University (Durham, North Carolina, USA), abbiamo costruito un vettore esprimente gp140 HIV-Env 1086.C (IDLV-Env) e abbiamo immunizzato 6 scimmie (Macaca rhesus) con una sola dose intramuscolo. La risposta immunologica Env-specifica, sia cellulare che anticorpale, è stata valutata a diversi tempi nel sangue periferico fino a 11 mesi dalla singola vaccinazione. I dati ottenuti, non ancora pubblicati, confermano i risultati descritti nei modelli murini, indicando che IDLV-Env è un potente ed efficace delivery system in grado di indurre una risposta immunitaria specifica e duratura nel tempo verso l’antigene di interesse.

## **EARNEST Trial**

*Progetto finanziato dalla European Developing Countries Clinical Trial Partnership*

L'Istituto Superiore di Sanità è uno dei 5 partner europei partecipanti al trial EARNEST (Europe – Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy), finanziato dall'EDCTP (European Developing countries Clinical Trials Partnership) e coordinato dal Medical Research Council (UK). Lo studio ha l'obiettivo di valutare diverse strategie per la seconda linea di terapia rivolta a pazienti con infezione da HIV nei paesi in via di sviluppo. È stato, infatti, ritenuto prioritario in questo momento condurre un trial strategico con questo obiettivo, dal momento che la necessità di un trattamento di salvataggio aumenterà considerevolmente nel prossimo futuro, in considerazione del gran numero di pazienti che iniziano in questi anni una terapia antiretrovirale nei paesi con risorse limitate. Inoltre, il recente sviluppo di nuove classi di farmaci ha aumentato le possibilità di disegnare regimi terapeutici potenzialmente efficaci.

Il trial ha arruolato, tra l'aprile 2010 e l'aprile 2011, 1200 pazienti in fallimento (in base a criteri clinici e immunologici) con l'obiettivo di valutare l'efficacia di 2 regimi innovativi (inibitore della proteasi + inibitore della integrasi o inibitore della proteasi in monoterapia) nei confronti di una terapia standard (2 analoghi nucleosidici + un inibitore della proteasi). I pazienti sono stati seguiti per 144 settimane e l'endpoint principale era rappresentato dalla proporzione dei pazienti nei vari bracci dello studio con risposta clinica e immunologica. Lo studio ha avuto anche l'obiettivo di creare un network per la conduzione di trial clinici nei siti partecipanti (14 siti in 5 paesi dell'Africa sub-sahariana: Uganda, Zimbabwe, Kenya, Zambia e Malawi).

Nel 2014 sono stati pubblicati i primi risultati (ottenuti alla 96<sup>a</sup> settimana di follow-up) che dimostrano che il regime contenente un inibitore della proteasi + un inibitore dell'integrasi ed il regime standard hanno avuto un'efficacia simile con 64% e 60% dei soggetti rispettivamente con soddisfacente risposta alla terapia, mentre il regime di monoterapia con un inibitore della proteasi ha avuto un'efficacia significativamente inferiore.

Nell'ambito del trial, l'ISS, oltre a partecipare al Coordinamento generale dello studio, è anche co-responsabile (insieme ai membri del team di uno degli ospedali ugandesi) del sotto-studio sulle secrezioni genitali che ha l'obiettivo di determinare, nei vari gruppi di trattamento, l'impatto virologico (in termini di replicazione virale e profilo di resistenze). Il protocollo del sotto-studio è stato definito e approvato dal Comitato Etico Nazionale Ugandese (paese dove è stato effettuato il sotto-studio). Il sottostudio ha arruolato 124 pazienti (97 donne e 27 uomini). I campioni delle

secrezioni genitali sono stati raccolti alla 96<sup>a</sup> settimana di trattamento. Nel 2014 i campioni sono stati inviati presso il laboratorio del Dipartimento del Farmaco dell'ISS dove sono state effettuate le valutazioni virologiche. I primi risultati del sottostudio suggeriscono che le strategie di trattamento del trial EARNEST sono efficaci anche a livello del compartimento genitale con alti tassi di soppressione della replicazione virale nei campioni di liquido seminale e di secrezioni cervico-vaginali.

## **2.6. PROGRAMMI DI PREVENZIONE E MONITORAGGIO**

### **Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di “buona pratica” indicate dall'European Centre for Disease Control (ECDC).**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

Il progetto è finanziato dal Ministero della Salute e svolto in collaborazione con l'Associazione ASIS Onlus. L'obiettivo generale del progetto è quello di condurre uno studio mirato ad un campione della popolazione giovanile negli specifici luoghi di aggregazione al fine di sperimentare la fattibilità di alcune delle indicazioni di “buona pratica” indicate dall'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) nell'ambito delle aree di azione per la ricerca e gli interventi in sanità pubblica in materia di HIV e AIDS tra cui: conduzione di indagini sui fattori che limitano l'accesso ai servizi socio-sanitari dedicati all'esecuzione del test per la diagnosi dell'HIV; implementazione di studi per il monitoraggio dei comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili (giovani); implementazione di interventi di prevenzione secondo il modello formativo della peer education. Come previsto dal progetto, i contenuti del programma formativo, condivisi in aula con il target giovani, sono stati rielaborati e riadattati per poter essere riproposti quale materiale di informazione da poter diffondere tra la popolazione giovanile attraverso lo Strumento multimediale Open Mind© scaricabile, previa registrazione, dal sito Educazione Digitale.it che è la piattaforma didattica curata dalla Società Civicamente, riservata esclusivamente agli insegnanti della scuola secondaria superiore per la formazione in aula. Il progetto si compone di 4 azioni principali: rilevazione degli indicatori UNGASS per la prevenzione dell'infezione da HIV; l'indagine è stata condotta nei luoghi di maggior aggregazione della popolazione giovanile (classe età 18-24 anni); attività di peer education, ovvero un'azione formativa erogata in gruppi classe di Istituti Secondari di Secondo Grado nella città di Roma, con ragazzi di età 15-17 anni, successiva alla fase di indagine

sulla popolazione 18-24 anni; diffusione del contenuto dell'evento formativo tramite uno strumento multimediale condiviso con il Ministero della Salute.

Nel 2014, è stato messo a punto il disegno di studio e del questionario e la guida alla compilazione e sono state individuate le scuole dove svolgere gli interventi formativi e i tempi di somministrazione dei questionari stessi. Come previsto dal progetto, è stata disegnata e programmata la valutazione dell'intervento formativo. L'obiettivo della valutazione dell'azione formativa è stato quello di verificare quanto la formazione che si è attuata negli Istituti scolastici sia stata adeguata e significativa per far fronte alle esigenze di utenza e committenza. Sono stati misurati i contenuti e come essi siano stati appresi, compresi e assimilati (sapere, saper fare, saper essere). La metodologia di analisi dei dati è stata di tipo quantitativo. I dati raccolti mediante i due questionari sono stati immessi in un data base elettronico costruito ad hoc e sono stati analizzati utilizzando il software SPSS vers.13.0.

L'analisi quantitativa dei dati rilevati tra la popolazione giovanile è stata condotta presso il Centro Nazionale AIDS ed è stata mirata a definire la distribuzione socio-demografica del campione, la distribuzione percentuale del grado di conoscenza dell'infezione da HIV e altre malattie sessualmente trasmesse, il grado di conoscenza delle modalità di accesso al test HIV in Italia e i fattori associati alla difficoltà di accedere ai servizi di diagnosi dell'infezione da HIV, al comportamento sessuale a rischio e all'atteggiamento stigmatizzante.

I contenuti del programma formativo, condivisi in aula con il target giovani, sono stati rielaborati e riadattati per poter essere riproposti quale materiale di informazione da poter diffondere tra la popolazione giovanile attraverso i moderni mezzi di comunicazione multimediale condivisi con il Ministero della Salute.

In considerazione del target giovanile, oggetto dello studio, è stata realizzata la produzione dello strumento educativo multimediale Open Mind® per le lezioni in classe rivolto alle scuole secondarie di II grado quale operazione educativa ovvero un percorso didattico finalizzato alla diffusione di conoscenza e consapevolezza circa i comportamenti sessuali da attuare per prevenire le malattie sessualmente trasmissibili, con particolare attenzione alla sindrome da immunodeficienza (AIDS). Il prodotto è stato reso scaricabile previa registrazione dal sito Educazione Digitale.it che è la piattaforma didattica curata dalla Società Civicamente, riservata esclusivamente agli insegnanti. Grazie alle innovative metodologie didattiche, basate sulle nuove tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT), il prodotto può essere utilizzato per lezioni extracurricolari dinamiche finalizzando il percorso formativo a una serie di obiettivi quali quello di imparare ma anche

discutere, riflettere, condividere e cooperare sul tema in studio. Lo stesso materiale educativo/formativo è stato reso disponibile attraverso CD rom.

### **Progetto MEET (Meeting the health literacy needs of immigrant populations)**

*Progetto finanziato con il supporto della Commissione Europea - Lifelong Learning Programme/Grundtvig Programme (Project number 540139-LLP-1-2013-1-IT-GRUNDTVIG-GMP)*

Il Centro Nazionale AIDS partecipa al progetto MEET relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS.

Il progetto è realizzato dal Centro Nazionale AIDS in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate in partenariato con: 1) Oxfam Italia (Coordinatore) e Verein Multikulturell – due ONG specializzate nella migrazione, integrazione e intercultura; 2) RITA (UK) - Research Innovation and Transformation – coordinata dalla DR.ssa. Lai Fong Chiu – fondatrice del modello ESC; 3) Polibienestar - University of Valencia's Public Research Institute; 4) CARDET – un'organizzazione di ricerca e sviluppo indipendente basata a Cipro.

Il progetto mira a migliorare le competenze di coloro i quali si occupano della formazione degli adulti in campo sanitario aventi come utenti i migranti. Questo miglioramento è veicolato dall'incremento delle conoscenze riguardo al contesto sociale e culturale dei pazienti, delle conoscenze riguardo l'ambiente sanitario nelle loro comunità domestiche e dalla promozione dell'alfabetizzazione sanitaria all'interno delle comunità migranti. L'intento è di evitare barriere per i migranti nell'accesso all'assistenza sanitaria, attraverso il rafforzamento del riconoscimento della diversità e l'acquisizione di competenze relative alla migrazione da parte degli operatori sanitari.

Il progetto si propone di aggiornare e trasferire il modello di "ESC", creato nel Regno Unito e testato negli ultimi 15 anni in vari paesi dell'UE. Il gruppo di progetto adotta un approccio di buona pratica nello sviluppo del curriculum dell'ESC per assicurare che il lavoro di sviluppo intrapreso dai partner produca risorse che aggiungano valore ai membri del gruppo di destinazione, affrontando le lacune individuate nell'assistenza sanitaria e sociale e gli specifici bisogni di apprendimento di tutti i gruppi target.

Nel 2014, il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) ha avuto il ruolo di coordinare l'analisi dei bisogni, la metodologia di ricerca qualitativa e quantitativa, lo studio delle buone pratiche. Il Centro ha curato le linee guida per la conduzione della need analysis, dell'analisi del contesto e della normativa esistente in materia di accesso ai servizi per l'applicazione del modello di intervento, la

redazione del documento finale di need analysis utile alla definizione del manuale di formazione dell'ESC e ai contenuti del corso di formazione, rivolto alle istituzioni dedicate all'istruzione in età adulta e la strutturazione del corso di formazione Grundtvig, una piattaforma e-learning per formatori e tirocinanti con particolare riguardo alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS. Attraverso i propri referenti, il Centro ha partecipato alle riunioni previste dal progetto che si svolto in Arezzo, Londra e Valencia, nonché al corso di formazione per formatori svolto a Londra.

### **Studi virologici ed immunologici delle dinamiche dell'infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia**

*Progetto finanziato nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl – Italia*

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 ad 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 2013 è stata del 24%.

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 è parte integrante. In linea con queste attività, il Centro è 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. Il progetto, brevemente di seguito descritto, è parte di questo programma.

Il progetto è mirato a valutare l'eterogeneità dei ceppi di HIV e le mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali non solo nella popolazione dei migranti, ma anche in altre popolazioni "sensibili", anche di individui di nazionalità italiana, con comportamenti a rischio di infezione da HIV, quali i tossicodipendenti e i detenuti. La raccolta dei campioni biologici da questa tipologia di individui è ancora in corso. Attualmente sono stati raccolti, nell'ambito del presente progetto, 261 campioni da

individui migranti nel centro clinico “Spedali Civili” di Brescia. I campioni, insieme 70 campioni da detenuti raccolti in differenti centri di detenzione sparsi sul territorio nazionale sono stati sottotipizzati e caratterizzati per il sottotipo/CRF infettante e per la presenza di varianti di HIV portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali. L’analisi ha messo in evidenza un’elevata eterogeneità del virus HIV-1 circolante nella popolazione dei migranti, 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 generale italiana di individui infettati da HIV. Nei detenuti è stata anche riscontrata la presenza di sottotipi diversi dal sottotipo B (il più comune in Italia), soprattutto negli individui di nazionalità straniera. E’ stata anche riscontrata la presenza di varianti portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali con una frequenza (intorno al 5-10%) in linea con quanto riportato precedentemente in letteratura in diverse popolazioni di individui infettati da HIV. Il progetto è in via di conclusione. I campioni ed i risultati da essi ottenuti, verranno cumulati con altri, raccolti ed analizzati con le stesse modalità, provenienti da altri progetti in modo da avere una ampia panoramica della variabilità dei sottotipi e delle forme ricombinanti del virus HIV-1 circolanti in differenti popolazioni italiane.

## **Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

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 (inclusa l’Italia) ed in Australia.

La distribuzione geografica 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. La presenza di numerosi sottotipi e CRF può avere importanti ripercussioni sulla Sanità pubblica, poiché alcune varianti di differenti sottotipi possono presentare una diversa sensibilità alla terapia antiretrovirale, con forme con mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali e possono mostrare differente capacità di essere trasmessi ed essere responsabili di una diversa velocità e caratteristica progressione della malattia. Infine, la variabilità genetica del virus ha un impatto notevole sul

monitoraggio di routine per presenza del virus nel sangue degli individui sottoposti a terapia antiretrovirale.

Per questi motivi, una strategia di Sanità Pubblica che preveda la continua sorveglianza nel nostro paese delle dinamiche di questi sottotipi e CRF e delle varianti che presentano mutazioni che conferiscono resistenza all'azione dei farmaci antiretrovirali è fortemente auspicabile per ovvii motivi. Il progetto qui brevemente descritto prevede la caratterizzazione dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV-1 presenti in differenti popolazioni di migranti in Italia e l'identificazione di varianti del virus che sono portatrici di mutazioni in grado di conferire resistenza all'azione di uno o più farmaci antiretrovirali.

Nell'ambito del presente progetto sono stati finora raccolti campioni da circa 200 individui migranti da centri clinici disseminati nel Nord, nel Centro e nel Sud del territorio italiano. Nel completo anonimato sono stati raccolti dati demografici, virologici, immunologici e clinici. Gli individui arruolati provenivano da molteplici aree geografiche e includevano i cinque continenti. Per 91 degli individui con carica virale di HIV rilevabile è stato possibile sequenziare le regioni del gene *pol* che codificano per la trascrittasi inversa e la proteasi. Le sequenze sono state utilizzate per determinare il sottotipo o la forma ricombinante infettanti, tramite la generazione di alberi filogenetici. L'analisi ha messo in evidenza un'eterogeneità ampia di sottotipi e forme ricombinanti e la presenza di varianti con mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali. La raccolta, la sottotipizzazione e l'identificazione di varianti di resistenza ai farmaci antiretrovirali e l'analisi dei dati sono ancora in via di completamento.

## **Progetto ESTHER-ITALIA**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

Il Programma Europeo ESTHER è stato creato nel 2001 e l'accordo fondante è stato firmato a Roma dai Ministri della Sanità italiano e francese. Il programma prevede che centri clinici di paesi europei possano "gemellarsi" con altrettanti centri clinici africani per portare avanti progetti comuni di assistenza ai malati affetti da HIV.

Obiettivo generale del progetto, in linea con il 6° obiettivo di Sviluppo del Millennio, è quello di contribuire a fermare ed invertire la diffusione dell'infezione da HIV attraverso la realizzazione di attività finalizzate ad un maggior controllo della malattia in termini di assistenza e cura.

Negli anni, il Programma ESTHER si è esteso a diversi paesi europei e attualmente sono 12 i paesi coinvolti in questo programma di ricerca (Austria, Belgio, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Norvegia, Portogallo, Spagna e Svizzera).

La partecipazione italiana all'Alleanza Europea ESTHER (EEA), finanziata dal Ministero della Salute e coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, si basa attualmente su una rete di diversi centri clinici italiani "gemellati" con strutture sanitarie locali dell'Africa sub-sahariana (Tab. 1).

L'obiettivo principale del progetto è contribuire alla diminuzione della prevalenza della popolazione infetta da HIV e al rallentamento della progressione della malattia nei paesi sub-sahariani.

I centri clinici italiani, in misura diversa e con diverse modalità di approccio alle specifiche problematiche sanitarie locali, hanno finora contribuito allo sviluppo del progetto attraverso attività assistenziali, didattiche e di ricerca, di seguito brevemente descritte:

- realizzazione in loco di specifici percorsi di formazione per personale sanitario e socio-assistenziale;
- permanenza in loco di personale sanitario specializzato per facilitare il trasferimento di competenze tecniche per la gestione ottimale della terapia antiretrovirale;
- realizzazione di specifici programmi di intervento per la prevenzione della trasmissione materno-infantile;
- miglioramento del monitoraggio clinico e laboratoristico dei pazienti in terapia antiretrovirale;
- miglioramento dell'organizzazione sanitaria locale;
- realizzazione di modelli di intervento sanitario mirati alla diagnosi precoce.

**Tab. 1: ESTHER-Italia: centri partecipanti**

<b>RESPONSABILE</b>	<b>CENTRO ITALIANO</b>	<b>CENTRO AFRICANO</b>	<b>NAZIONE</b>
1. GIUSEPPE IPPOLITO	Istituto Nazionale Malattie Infettive, Roma	Dodoma Hospital	TANZANIA
2. MARINA GIULIANO	Istituto Superiore di Sanità, Roma	Joint Clinical Research Centre, Kampala	UGANDA

3. RAFFAELLA BUCCIARDINI	Istituto Superiore di Sanità, Roma	One referral hospital, 2 district hospitals, 4 health centers, Tigray	ETIOPIA
		Iconda Hospital	TANZANIA
4. GIULIANO RIZZARDINI	Ospedale Sacco, Malattie Infettive, Milano	Charlotte Maxele Hospital Johannesburg	SUD AFRICA
5. SANDRO MANCINELLI	Università Tor Vergata, Rome	Machava Health Center, Maputo	MONZAMBICO
6. CLAUDIO VISCOLI	Università di Genova, Malattie Infettive	Hopital Militaire des Armees, Pointe Noire	REPUBBLICA DEL CONGO
7. FRANCESCO CASTELLI	Università di Brescia, Malattie Infettive	Centre Medical San Camille, Ouaga Dougu	BURKINA FASO
8. MASSIMO GALLI	Università di Milano, Malattie Infettive	Ceo e Terras Hospital, Bissau	GUINEA BISSAU
9. STEFANO VELLA	Istituto Superiore di Sanità, Roma		LIBERIA

### **Coordinamento ISS**

L'Istituto Superiore di Sanità, in qualità di centro di coordinamento del progetto, ha visto il Dipartimento del Farmaco impegnato su due fronti:

- 1) attività di coordinamento del progetto ESTHER Italia
- 2) attività di partenariato con l'EEA.

Per quanto riguarda il punto 1, l'ISS ha continuato a svolgere attività di supervisione e di monitoraggio di tutte le attività previste dai centri clinici coinvolti nel progetto. A tal fine, ha mantenuto contatti costanti con i responsabili delle unità operative per discutere dei diversi aspetti dell'attività progettuale in corso.

In riferimento al punto 2, l'ISS è stato coinvolto nelle attività del gruppo di lavoro dell'EEA impegnato nel definire la missione e le priorità dell'Alleanza nei prossimi anni.

A tal fine, l'ISS ha partecipato a tre riunioni (Ginevra, 13-14 aprile 2014 e Parigi, 28 maggio 2014 e Roma, 31 luglio 2014) che hanno portato alla definizione del Programma Strategico dell'Alleanza ESTHER 2014-2020.

Inoltre, l'ISS è stato coinvolto nell'organizzazione del "Regional African Workshop", che si è svolto a Casablanca (14-16 ottobre 2014).

Al workshop erano rappresentati 27 Paesi, dei quali 5 europei e 22 africani, con la partecipazione dell'OMS, tramite il Programma APPS (African Partnership for Patients Safety).

Durante il workshop i principali argomenti discussi sono stati:

- 1) *orientamenti strategici per gli interventi dell'Alleanza*. L'alleanza sta progressivamente evolvendo da interventi verticali, unicamente indirizzati all'AIDS ad interventi indirizzati ad altre problematiche identificate con le strutture partner. In tal senso, sono stati presentati programmi mirati al miglioramento dell'igiene ospedaliera, dell'approvvigionamento in farmaci, dell'informazione sanitaria, della formazione di specialisti in chirurgia.
- 2) *epidemia Ebola*. Sono state discusse le possibilità e le modalità di intervento dell'Alleanza. L'intervento nei Paesi in epidemia con trasmissione diffusa e intensa (Guinea, Liberia, Sierra Leone) è praticamente impossibile: nei tre Paesi, solo un ospedale è partner dell'Alleanza (il JFK di Monrovia), ed anche in questo l'intervento si scontra con il fatto che tutti i referenti liberiani del gemellaggio hanno contratto la malattia e sono deceduti. Sono invece raccomandati interventi - anche in collaborazione con OMS/APPS - nei Paesi non ancora in epidemia, tramite rinforzo delle attività di *preparedness* (prevenzione delle infezioni, formazione a misure specifiche per gestione casi di Ebola, invio equipaggiamenti).

*Governo dell'Alleanza*. Sono stati discussi con i partner africani la carta di qualità dei partenariati ESTHER, le modalità per valutarne l'applicazione e la partecipazione dei rappresentanti africani al Consiglio di Amministrazione dell'Alleanza.

## **2.7. RICERCA PSICO-SOCIO-COMPORTAMENTALE**

All'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, la ricerca psico-socio-comportamentale nell'area delle Infezione Sessualmente Trasmesse, con particolare riferimento all'HIV è svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (Dip. MIPI).

I principali Progetti condotti nell'anno 2014, che hanno riguardato prevalentemente la sorveglianza dei comportamenti a rischio in gruppi vulnerabili (giovani e migranti) e gli aspetti comunicativo-relazionali nella prevenzione delle malattie infettive, sono di seguito sintetizzati.

## **Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili**

*Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute*

L'obiettivo del Progetto è quello di sperimentare la fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili al fine di ottenere risultati atti a definire una base conoscitiva utile per attivare un Sistema innovativo di Sorveglianza di seconda generazione. Il Sistema di Sorveglianza, utilizzando indicatori forniti dall'ECDC potrà essere confrontato con altri Sistemi attivi in Europa e, pertanto, il quadro epidemiologico fornito periodicamente dall'ISS agli Organismi nazionali e internazionali potrà risultare più completo e articolato. Lo studio ha consentito di somministrare un questionario anonimo, costruito tenendo conto degli indicatori UNGASS, ad un campione di 3.000 individui così stratificato:

- 1) *Giovani Studenti di età compresa tra 15 e i 18/19 anni (1.000 individui)*, che frequentano la Scuola Superiore Statale di Secondo Grado;
- 2) *Giovani di età compresa tra i 19 e i 24 anni (1.000 individui di cui 547 giovani lavoratori o in cerca di occupazione e 453 giovani universitari)* reclutati tra gli studenti universitari di tre Atenei romani (Sapienza, Tor Vergata, Roma Tre) e tra coloro i quali frequentano i Centri per l'Impiego del Comune di Roma, nonché alcuni luoghi informali di aggregazione e ritrovo (Centri commerciali, Centri sportivi, bar, luoghi di aggregazione di sportivi);
- 3) *Persone straniere di età compresa fra i 15 e i 49 anni (1.000 individui)*, raggiunte in luoghi informali di incontro, in luoghi di lavoro, in contesti associativi e di volontariato.

Trattandosi di tre gruppi di popolazioni differenti i questionari sono stati predisposti, nella sezione socio-anagrafica, in modo diversificato, per poter raccogliere specifiche informazioni rispondenti alle caratteristiche di ciascuno target in studio.

## **PPC 2 LEARNING – Progetto per la creazione di un coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanza stupefacenti**

*Progetto promosso e finanziato dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per le Politiche Antidroga*

Il Progetto, svolto in collaborazione con il Centro Operativo AIDS/Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ha come obiettivo la realizzazione di un Coordinamento nazionale

sulla riduzione dei rischi e dei danni per la Prevenzione delle Patologie Correlate che raggruppi tutte le Regioni e Province autonome, al fine di realizzare un modello nazionale che faccia riferimento a linee di indirizzo concordate e condivise con le Regioni e PA, che possa successivamente essere trasferito a tutti i servizi pubblici che si occupano di tossicodipendenza. Nel 2014 è stato attivato un Tavolo di lavoro con i referenti istituzionali delle Regioni.

**Rilevazione delle pratiche in uso in materia di gestione dei dati sanitari relativi all'HIV/AIDS, con particolare riguardo alla registrazione dei codici di esenzione per patologia e alla gestione dei dati confluenti nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)**

A seguito di numerose segnalazioni pervenute al Telefono Verde AIDS e IST dell'ISS, nel corso del tempo, da parte di persone HIV+ che lamentavano violazioni della riservatezza nelle modalità di registrazione dei codici di esenzione per patologia, l'UO RCF ha avviato nel 2014 uno Studio su tali tematiche svolto in collaborazione dell'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali e del Ministero della Salute.

L'obiettivo del Progetto è di rilevare sul territorio nazionale le modalità di registrazione del Codice di Esenzione ai fini dell'accesso alle prestazioni sanitarie mediante presentazione della persona all'apposito sportello della ASL di appartenenza, nonché di individuare procedura di tutela della riservatezza dei Dipendenti della ASL/Operatori Sanitari HIV+ con specifico riguardo alla possibilità di accesso da parte dei colleghi ai dati sanitari del lavoratore con conseguente rischio di indebita circolazione di informazioni sanitari nell'ambito lavorativo e potenziali ricadute in termini di *mobbing*, stigma e discriminazione.

Per il raggiungimento degli obiettivi prefissati è stata svolta un'indagine conoscitiva presso le differenti realtà regionali, mirata a comporre un quadro d'insieme delle attuali pratiche di gestione delle problematiche sollevate sull'intero territorio nazionale. L'UO RCF d'intesa con le altre Istituzioni coinvolte ha elaborato un questionario rivolto agli Assessorati Regionali per la salute e alle AA.SS.LL. Il questionario strutturato in cinque domande a risposta aperta, è stato finalizzato alla rilevazione delle prassi in atto e delle maggiori criticità sotto il profilo della gestione dei dati sensibili in ambito medico-sanitario.

**Odontoiatria pubblica e HIV: punti di forza e criticità**

L'assistenza odontoiatrica rappresenta il settore in cui il SSN ha tradizionalmente presentato un impegno limitato, malgrado le molteplici implicazioni di carattere sanitario e sociale, dal punto di

vista dei servizi offerti, dei potenziali miglioramenti della qualità della vita e della sostenibilità economica per i singoli e per la collettività.

In tale quadro, l'accesso alle cure odontoiatriche delle persone con HIV o con altre patologie infettive costituisce da sempre un tema particolarmente sensibile, proprio perché 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 drastici tagli nel finanziamento dei servizi e del personale sanitario.

Eppure l'odontoiatra potrebbe svolgere un ruolo fondamentale nella diagnosi e nella gestione di importanti patologie, tra cui anche quelle infettive.

Troppo spesso, invece, si registrano prassi che vedono, da un lato, la raccolta e l'uso impropri dei dati sanitari, e dall'altro un atteggiamento di odontoiatri ed assistenti spesso diffidente o discriminatorio, specie nei confronti della persona HIV.

La Rete Odontoiatria pubblica e HIV, attiva da maggio 2014 e coordinata dall'UO RCF, è un *network* di odontoiatri operanti all'interno di strutture pubbliche presenti in diverse regioni italiane, che accolgono persone con patologie infettive le quali necessitano di cure dentali.

Obiettivo del progetto è dunque quello di rilevare i bisogni formativi dell'équipe odontoiatrica con riguardo specifico alla gestione della persona con infezione, avviare programmi di formazione in tutti i presidi pubblici esistenti e creare una vera e propria rete nazionale di servizi odontoiatrici pubblici sensibile alle esigenze di questo gruppo di pazienti e delle altre fragilità esistenti e pronta ad accoglierli senza discriminazioni.

### **Valutazione dell'efficacia di un Modello comunicativo-relazionale per la prevenzione dell'HIV nella popolazione migrante presente in alcune aree regionali italiane.**

*Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute*

Il Progetto rappresenta la prosecuzione di un complesso lavoro di sistematizzazione di protocolli, procedure e metodologie mirate ad un più preciso e puntuale management della persona-utente migrante in tutte le fasi della relazione professionale con l'operatore socio-sanitario. Lavoro svolto nell'ambito di due linee progettuali (*Modello Operativo relativo alla comunicazione della diagnosi e alla presa in carico della persona immigrata con patologia infettiva, 2008-2010 e Applicazione del Modello Operativo per favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della Tuberculosis in fasce di popolazioni migranti, 2011-2013*) promosse e finanziate dal Ministero della Salute.

Obiettivo generale dello Studio è valutare l'applicabilità del Modello Operativo comunicativo-relazionale in diverse Regioni italiane (Piemonte, Lombardia, Lazio, Sicilia) per attuare interventi omogenei di prevenzione rivolti alla persona migrante, finalizzati a favorire un accesso appropriato e tempestivo ai Servizi di diagnosi e cura dell'infezione da HIV.

### **National Focal Point italiano - Infectious diseases and migrants (AIDS & Mobility Project).**

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 è quello di 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 80 esperti appartenenti a strutture pubbliche e non governative, nonché da referenti di comunità di stranieri, di 13 differenti regioni, conduce numerosi studi e progetti di ricerca concernenti la promozione e la tutela della salute delle persone immigrate nello specifico ambito delle malattie infettive. Inoltre, svolge attività di formazione/aggiornamento per gli operatori socio-sanitari, nonché attività di consulenza per il Ministero della Salute nell'area della interculturali *Collaborazione dell'UO RCF a Progetti di ricerca europei nell'area della salute dei migranti*

Nell'ambito delle attività di ricerca particolare attenzione si sta indirizzando verso il tema dell'accesso alle strutture sanitarie da parte delle persone migranti presenti nei Paesi dell'Unione Europea

- “*aMASE*”: *advancing Migrant Access to health Services in Europe (Avanzamento dell'accesso ai servizi sanitari europei per i migranti)*”.

Questa indagine ha l'obiettivo di evidenziare cosa impedisca ad alcuni gruppi di popolazione straniera di rivolgersi ai Centri per la prevenzione, diagnosi e cura dell'HIV e delle infezioni sessualmente trasmesse. Tramite questa indagine saranno individuati gli elementi in grado di migliorare l'assistenza verso le persone straniere, le quali si rivolgono alle strutture sanitarie dei paesi ospiti. Il Progetto europeo è coordinato da University College London (UK) e da Instituto de Salud Carlos III Centro Nacional de Epidemiologia di Madrid (ES).

- *“Meeting the health literacy needs of immigrant populations” (MEET)*. Lifelong Learning Programme: Leonardo Da Vinci Grundtvig and Dissemination – Call for proposal 2013 (EAC/S07/12). Educational, Audiovisual and Culture Executive Agency, Unit P3. Il Progetto ha la finalità generale di ridurre le disuguaglianze nell'accesso ai servizi sanitari e sociali, promuovendo le capacità cognitive, sociali ed emotive, nonché la promozione di stili di vita salutari nelle comunità di migranti, questo grazie al coinvolgimento della figura professionale dell'Educatore di Salute di Comunità. (Responsabilità scientifica e coordinamento: Oxfam Italia, Arezzo).

Inoltre, a fine 2014 sono stati promossi e finanziati dal Ministero della Salute due nuovi progetti:

- La prevenzione dell'infezione da HIV e delle infezioni sessualmente trasmesse attraverso l'intervento di counselling telefonico fornito dal Servizio nazionale Telefono Verde AIDS e IST dell'Unità Operativa – RCF;
- Un programma di formazione blended per operatori sanitari e non, mirato al rafforzamento delle reti territoriali per la prevenzione ed il contrasto delle violenze di genere.

E' stato anche avviato un Progetto di revisione della Guida rivolta agli operatori socio-sanitari dal titolo *“L'accesso alle cure della persona straniera: indicazioni operative”*, divulgata nel 2013, nella quale sono state raccolte le indicazioni normative indispensabili per rispondere, in modo soddisfacente, ai diritti di salute della persona migrante.

Il Progetto prevede che nella nuova edizione della Guida vi sia un approfondimento dei seguenti aspetti:

- Descrizione dell'assistenza transfrontaliera nei paesi dell'Unione Europea, in quelli dello Spazio Economico Europeo e in Svizzera
- Centri di accoglienza per i migranti (CIE, CARA, CDA, CPSA)
- Reddito sociale, reddito ai fini del gratuito patrocinio, ecc.

La guida è presente sul sito [www.uniticontrolaids.it](http://www.uniticontrolaids.it).

## **ATTIVITA' DI FORMAZIONE, DI CONSULENZA E DI CONTROLLO**

### **2.8. ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E DI CONSULENZA (UO RCF)**

Alcuni ricercatori dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione-Formazione del MIPI svolgono, dal 1991, attività di formazione/aggiornamento e consulenza, intra ed extramurale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico rivolto ad operatori psico-socio-sanitari del Servizio Sanitario Nazionale, di ONG e di Associazioni di Volontariato impegnati in differenti ambiti riguardanti le malattie infettive con particolare riferimento alla prevenzione dell'HIV/AIDS e più in generale delle infezioni sessualmente trasmesse. Nel tempo sono stati formati e aggiornati un totale di oltre 9.500 operatori, impegnati in differenti strutture del Servizio Sanitario nazionale e in Organizzazioni non Governative. In particolare, nel 2014 sono stati svolti, a livello extramurale, tre corsi di formazione in differenti aree geografiche italiane per un totale di 120 operatori psico-socio-sanitari formati. Tali corsi hanno riguardato il tema delle competenze di base del counselling per una comunicazione efficace nella fase del pre e post test HIV.

L'UO RCF nel 2014 è stata, inoltre, coinvolta nella formazione e nell'aggiornamento degli operatori del Servizio telefonico di pubblica utilità 1500 del Ministero della Salute nell'ambito dell'attività di counselling telefonico sulla malattia da virus Ebola.

Nell'anno 2014 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 dell'Istituto Superiore di Sanità.

### **2.9. ATTIVITÀ DI CONTROLLO DEI PRESIDI DIAGNOSTICI PER L'INFEZIONE DA HIV**

Il Reparto "Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo", del Centro Nazionale AIDS dell'ISS è responsabile del controllo e della valutazione della conformità dei dispositivi medico-diagnostici per HIV-1, HIV-2, HTLV-I e HTLV-II in vitro (D.Lgs.332/2000). Nel corso del 2014, sono continuati gli studi per l'aggiornamento sulle nuove metodiche e le strategie per la diagnosi di infezione da HIV e sono state effettuate attività di controllo e di valutazione.

## 2.10. PRODUZIONE BIBLIOGRAFICA PIU' RILEVANTE

Nel corso del 2014, 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.

Si riportano, di seguito, alcune tra le più significative pubblicazioni sull'HIV/AIDS dell'anno 2014 da parte dei ricercatori ISS.

1. Accardi L, Paolini F, Mandarino A, Percario Z, Di Bonito P, Di Carlo V, Affabris E, Giorgi C, Amici C, Venuti A. In vivo antitumor effect of an intracellular single-chain antibody fragment against the E7 oncoprotein of human papillomavirus 16. "Int J Cancer" 134:2742-7, 2014. doi: 10.1002/ijc.28604. Epub 2013 Nov 26.
2. Andreotti M, Pirillo MF, Liotta G, Jere H, Maulidi M, Sagnò JB, Luhanga R, Amici R, Mancini MG, Gennaro E, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M, Palombi L, Mancinelli S. The impact of HBV or HCV infection in a cohort of HIV-infected pregnant women receiving a nevirapine-based antiretroviral regimen in Malawi. "BMC infect Dis" 14:180, 2014.
3. Barillari G, Iovane A, Bacigalupo I, Labbaye C, Chiozzini C, Sernicola L, Quaranta MT, Falchi M, Sgadari C, Ensoli B. The HIV protease inhibitor indinavir down-regulates the expression of the pro-angiogenic MT1-MMP by human endothelial cells. "Angiogenesis", 17:831-8, 2014.
4. Bellino S, Tripiciano A, Picconi O, Francavilla V, Longo O, Sgadari C, Paniccia G, Arancio A, Angarano G, Ladisa N, Lazzarin A, Tambussi G, Nozza S, Torti C, Focà E, Palamara G, Latini A, Sighinolfi L, Mazzotta F, Di Pietro M, Di Perri G, Bonora S, Mercurio VS, Mussini C, Gori A, Galli M, Monini P, Cafaro A, Ensoli F, Ensoli B. The presence of anti-Tat antibodies in HIV-infected individuals is associated with containment of CD4+ T-cell decay and viral load, and with delay of disease progression: results of a 3-year cohort study. "Retrovirology" 11:49, 2014.
5. Borsetti A, Ferrantelli F, Maggiorella MT, Sernicola L, Bellino S, Gallinaro A, Farcomeni S, Mee ET, Rose NJ, Cafaro A, Titti F, Ensoli B. Effect of MHC haplotype on immune response upon experimental SHIVSF162P4cy infection of Mauritian cynomolgus macaques PLoS ONE 9(4): e93235, 2014.
6. Camoni L, Boros S, Regine V, Santaquilani M, Ferri M, Pugliese L, Pezzotti P, Suligoi B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS al 31 dicembre 2013. "Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità", Vol. 27, n.9, suppl.1, 2014.

7. Camoni L, Regine V, Raimondo M, Salfa MC, Boros S, Suligo B. The continued ageing of people with AIDS in Italy: recent trend from the national AIDS Registry. "Ann Ist Super Sanita" 50:291-7, 2014.
8. Camoni L, Regine V, Stanecki K, Salfa MC, Raimondo M, Suligo B. Estimates of the number of people living with HIV in Italy. "Biomed Res Int" 2014:209619, 2014.
9. Cenci A, D'Avenio G, Tavošchi L, Chiappi M, Becattini S, Narino MP, Picconi O, Bernasconi D, Fanales-Belasio E, Vardas E, Sukati H, Lo Presti A, Ciccozzi M, Monini P, Ensoli B, Grigioni M. and Buttò S. Molecular characterization of HIV-1 subtype C gp-120 regions potentially involved in virus adaptive mechanisms. "PLoS ONE" 9(4): e95183, 2014.
10. Chiozzini C, Collacchi B, Nappi F, Bauer T, Arenaccio C, Tripiciano A, Longo O, Ensoli F, Cafaro A, Ensoli B, Federico M. Surface-bound Tat inhibits antigen-specific CD8+ T cell activation in an integrin-dependent manner. "AIDS" 28:2189-200, 2014.
11. Ciccozzi M, Lo Presti A, Andreotti M, Mancinelli S, Ceffa S, Galluzzo CM, Buonomo E, Luhanga R, Jere H, Cella E, Scarcella P, Mirra M, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Viral sequence analysis of HIV-positive women and their infected children: insight on the timing of infection and on the transmission network. "AIDS Res Hum Retroviruses" 30:1010-5, 2014.
12. Ensoli B, Cafaro A, Monini P, Marcotullio S, Ensoli F. Challenges in HIV vaccine research for treatment and prevention. "Frontiers in Immunology" 5:417, 2014.
13. Floridia M, Pinnetti C, Ravizza M, Frisina V, Cetin I, Fiscon M, Sansone M, Degli Antoni A, Guaraldi G, Vimercati A, Guerra B, Placido G, Dalzero S, Tamburrini E. Rate, Predictors, and Consequences of Late Antenatal Booking in a National Cohort Study of Pregnant Women With HIV in Italy. HIV Clin Trials 15:104-15, 2014.
14. Floridia M, Ravizza M, Masuelli G, Giacomet V, Martinelli P, Degli Antoni A, Spinillo A, Fiscon M, Francisci D, Liuzzi G, Pinnetti C, Marconi AM, Tamburrini E. Atazanavir and lopinavir profile in pregnancy: data from an observational national study. "J Antimicrob Chemother" 69:1377-84, 2014.
15. Garulli B, Di Mario G, Stillitano MG, Compagnoni D, Titti F, Cafaro A, Ensoli B, Kawaoka Y, Castrucci MR. Induction of antibodies and T cell responses by a recombinant influenza virus carrying an HIV-1 Tat $\Delta$ 51-59 protein in mice. "Biomed Res Int." 2014:904038, 2014.
16. Giuliano M, Guidotti G, Andreotti M, Scarcella P, Amici R, Jere H, Sagnò JB, Buonomo E, Mancinelli S, Marazzi MC, Vella S, Palombi L. Weight changes during and after 6 months of breastfeeding in HIV-infected mothers receiving antiretroviral therapy in Malawi. "AIDS Res Hum Retroviruses" 30:1155-7, 2014.
17. Maso LD, Suligo B, Franceschi S, Braga C, Buzzoni C, Polesel J, Zucchetto A, Piselli P, Falcini F, Caldarella A, Zanetti R, Vercelli M, Guzzinati S, Russo A, Tagliabue G, Iachetta F, Ferretti S, Limina RM, Mangone L, Michiara M, Stracci F, Pirino DR, Piffer S, Giacomini

- A, Vitarelli S, Mazzoleni G, Iannelli A, Contrino ML, Fusco M, Tumino R, Fanetti AC, De Paoli P, Decarli A, Serraino D; Cancer and AIDS Registries Linkage Study. Survival after cancer in Italian persons with AIDS, 1986-2005: a population-based estimation. "J Acquir Immune Defic Syndr" 66:428-35, 2014.
18. Michelini Z, Negri D, Biava M, Baroncelli S, Spada M, Leone P, Bona R, Blasi M, Nègre D, Klotman ME, Cara A. Murine granulocyte 1 macrophage colony stimulating factor expressed from a bicistronic SIV-based Integrase defective lentiviral vector does not enhance T-cell responses in mice. "Viral Immunology" 27:512-520, 2014.
  19. Mulieri I, Flavia Santi F, Colucci A, Fanales-Belasio E, Gallo P and Luzi AM. Sex workers clients in Italy: results of a phone survey on hiv risk behaviour and perception. "Ann Ist Super Sanità", 50 (4):363-368, 2014.
  20. Palombi L, Galluzzo CM, Pirillo MF, Liotta G, Andreotti M, Jere H, Sagno JB, Luhanga R, Mancinelli S, Ceffa S, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M. Viro-immunological response and emergence of resistance in HIV-infected women receiving combination antiretroviral regimens for the prevention of mother-to-child transmission in Malawi. "J Antimicrob Chemother" 69:749-52, 2014.
  21. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugenwa A, van Oosterhout JJ, Kiconco M, Siika A, Mwebaze R, Abwola M, Abongomera G, Mweemba A, Alima H, Atwongyeire D, Nyirenda R; EARNEST Trial TEAM (Giuliano M, Florida M). Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. "New Engl J Med" 371:234-47, 2014.
  22. Rossi A, Michelini Z, Leone P, Borghi M, Blasi M, Bona R, Spada M, Grasso F, Gugliotta A, Klotman ME, Cara A, Negri D. Optimization of mucosal responses after intramuscular immunization with integrase defective lentiviral vector. "PLoS One" 9:e107377, 2014.
  23. Sforza F, Nicoli F, Gallerani E, Finessi V, Reali E, Cafaro A, Caputo A, Ensoli B, Gavioli R. HIV-1 Tat affects the programming and functionality of human CD8+ T cells by modulating the expression of T-box transcription factors. "AIDS", 28:1729-38, 2014.
  24. Sicurella M, Nicoli F, Gallerani E, Volpi I, Berto E, Finessi V, Destro F, Manservigi R, Cafaro A, Ensoli B, Caputo A, Gavioli R, Marconi PC. An Attenuated Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV1) Encoding the HIV-1 Tat Protein Protects Mice from a Deadly Mucosal HSV1 Challenge. "PLoS ONE", 9:e100844. 2014.
  25. Titti F, Maggiorella MT, Ferrantelli F, Sernicola L, Bellino S, Collacchi B, Fanales Belasio E, Moretti S, Pavone Cossut MR, Belli R, Olivieri E, Farcomeni S, Compagnoni D, Michelini Z, Sabbatucci M, Sparnacci K, Tondelli L, Laus M, Cafaro A, Caputo A, Ensoli B. Biocompatible anionic polymeric microspheres as priming delivery system for effective HIV/AIDS Tat-based vaccines. "PLoS ONE" 9(10): e111360. 2014.
  26. Valle S, Pezzotti P, Florida M, Pellegrini MG, Bernardi S, Puro V, Tamburrini E, Rinaldi I, Vittori G, Perrelli F, Morelli A, Girardi E. Percentage and determinants of missed HIV

testing in pregnancy: a survey of women delivering in the Lazio region, Italy. "AIDS Care" 26:899-906, 2014.

27. Van Regenmortel M, Andrieu JM, Dimitrov DS, Ensoli B, Hioe CE, Moog C, Ruprecht RM. Paradigm changes and the future of HIV vaccine research. A summary of a workshop held in Baltimore on 20 November 2013. *Journal of AIDS & Clinical Research*, 3:10000281. 2014.