

permettano di misurare i progressi del Paese verso gli obiettivi di controllo dell'infezione da HIV. Tali obiettivi sono stati fatti propri dal Programma delle Nazioni Unite su HIV/AIDS (UNAIDS), ai quali si è esplicitamente aderito con il PNAIDS, che ha lanciato l'obiettivo "90-90-90", secondo il quale entro il 2020 a livello globale il 90% delle persone che vivono con HIV dovrebbe ricevere una diagnosi, il 90% delle persone che ha ricevuto una diagnosi dovrebbe essere in terapia con farmaci antiretrovirali ed il 90% delle persone trattate dovrebbe raggiungere una soppressione virale (UNAIDS 2014).

Un effettivo monitoraggio è necessario per valutare la congruità delle azioni messe in campo, i gap esistenti e la necessità di azioni correttive. In primo luogo, va applicata una metodologia che consenta un monitoraggio dei progressi nel raggiungimento degli obiettivi relativi al "Continuum of Care di HIV" (CoC). Un appropriato CoC delle persone con infezione da HIV infatti è rilevante sia per la prognosi di ogni paziente (Mugavero 2013) che per ridurre la trasmissione di HIV a livello di comunità (Das, 2010).

Nonostante l'Italia abbia partecipato al progetto ECDC per la costruzione di una metodologia omogenea per la valutazione del CoC, i dati comunicati ad ECDC negli anni sono stati il frutto di diversi approcci metodologici, con una bassa affidabilità variabile (a seconda del metodo usato) nel delineare trend temporali, per lo più basata sui dati spesso di Survey non ripetibili facilmente nel tempo e a volte limitate nella copertura.

Le organizzazioni e reti di persone sieropositive presenti nella comunità possono svolgere un ruolo fondamentale per favorire e monitorare in specifici contesti il CoC delle persone con HIV (Genberg BL, 2016). In progetti precedenti abbiamo dimostrato come nel nostro Paese le associazioni possono svolgere un ruolo fondamentale nel contrastare il fenomeno della diagnosi tardiva dell'infezione da HIV tramite progetti di offerta di test per HIV in contesti diversi dai servizi tradizionali con un approccio community-based (Scognamiglio P, ICAR 2014). Inoltre, abbiamo rilevato come le associazioni conducono numerosi programmi volti a favorire CoC in care (Piselli P, ICAR 2017).

#### *Soluzioni ed interventi proposti sulla base delle evidenze scientifiche*

Nell'ambito di questo progetto si propone di mettere a punto metodologie standardizzate per l'analisi del CoC a diversi livelli ed utilizzando diverse fonti di dati, metodologie che siano periodicamente replicabili con un basso impegno di tempo lavoro e di costi economici.

A. A livello nazionale si propone di utilizzare la metodologia standardizzata basata sull'utilizzo combinato di dati correnti di sorveglianza e di coorti cliniche come proposto dal già citato progetto ECDC. In pratica:

- per il primo 90 si propone di mettere a sistema l'utilizzo dei dati di sorveglianza nazionale con stima della proporzione di non diagnosticati secondo l'ECDC HIV *modelling tool* come in Regine V. et al (Regine 2018)
- per il secondo e terzo 90 si propone di utilizzare in dati della coorte Fondazione ICONA come già nel progetto ECDC (Gourlay 2017); ciò anche in considerazione del fatto che è stata dimostrata una buona rappresentatività di questa coorte rispetto alla situazione nazionale e sono stati sviluppate metodologie per riproporzionare i dati per livello di immunosoppressione, modalità di trasmissione, genere e paese di nascita (Italia vs altro) che permettono l'estrapolazione al dato nazionale (Vourli 2019). Questa metodologia permetterebbe anche di stimare il CoC per alcune specifiche sottopopolazioni (ad esempio per genere e modalità di trasmissione). Si valuterà la possibilità di utilizzare i dati di altre coorti nazionali che abbiano una importante rappresentatività di pazienti diagnosticati negli anni più recenti.

B. A livello regionale negli anni alcune regioni hanno provato ad estrarre ed utilizzare i dati dei propri flussi informativi con esiti diversi e in assenza di una metodologia condivisa. Si valuterà la possibilità di replicare la metodologia applicata a livello nazionale utilizzando e valorizzando i dati regionali di sorveglianza e coorti cliniche locali. Anche in questo caso ci si propone di effettuare una stima per un quinquennio (2014-2018), in almeno 3 regioni. Ci si propone anche di valutare la coerenza dei dati ottenuti con la stima prodotta a livello nazionale.

Una seconda linea di attività riguarderà in particolare la stima della retention in cure. In questo ambito verranno analizzati due aspetti:

A. Stima della retention in cure basata su dati amministrativi. A partire dai dati disponibili nei flussi regionali verrà identificata una coorte di persone con HIV che entrano in cura (possibilmente definiti come persone che hanno un'esenzione specifica). Queste persone verranno tracciate nei flussi amministrativi relativi alle prestazioni ambulatoriali, ai ricoveri ospedalieri ed al flusso FARMED

B. Stima in centri clinici sentinella. Verranno identificati centri clinici sentinella localizzati nelle tre macro-aree geografiche. Questi centri identificheranno delle coorti di pazienti entrati in cura in un triennio e verificheranno la possibilità di tracciarne con sistemi correnti la retention in cure negli anni successivi.

Una terza linea di attività riguarda la verifica della fattibilità di stime del CoC in popolazioni chiave che restano "invisibili" nei sistemi/coorti così come sono strutturati oggi (es: sex-workers, transgender, IDU attivi). A partire dai punti di maggior debolezza nel descrivere popolazioni chiave, messi in luce dall'analisi dei dati raccolti dalle coorti, si valuterà la fattibilità, nell'ambito di progetti stabili rivolti a popolazioni chiave, di una metodologia per la conduzione periodica di una Survey condotta attraverso gli attori territoriali e con il supporto delle istituzioni competenti. In questo

progetto, verrà sperimentata, proponendola per due volte a distanza di un anno, una survey che indaghi accesso al test HIV e conoscenza del risultato, e per le persone positive, accesso alle cure, accesso alla terapia antiretrovirale, soppressione virologica.

Verrà infine realizzato un Workshop iniziale per l'analisi e la condivisione delle metodologie proposte con tutti i soggetti interessati a cui verranno invitati i responsabili delle attività di sorveglianza a livello centrale e regionale, rappresentanti delle associazioni partecipanti e personale delle coorti e dei centri clinici coinvolti nel progetto oltre a ricercatori internazionali coinvolti in progetti simili. Un Workshop finale sarà organizzato alla fine del progetto per la presentazione dei dati emersi negli studi condotti nel progetto e della elaborazione di un consenso sulla metodologia di stima del CoC in Italia.

#### Fattibilità /criticità delle soluzioni e degli interventi proposti

Uno dei punti di forza del progetto è che le attività previste si fondano in parte su modalità di stima già sperimentate a livello europeo e si avvalgono di un sistema nazionale di sorveglianza ormai consolidato e della disponibilità di una coorte clinica con rappresentatività nazionale (Coorte della Fondazione ICONA), in questo ambito pertanto non si prospettano particolari problemi di fattibilità.

Il Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità ([www.iss.it](http://www.iss.it)) collaborerà alla produzione delle stime epidemiologiche ed in particolare produrrà le stime nazionali relative al "primo 90".

Lo studio ICONA (Italian Cohort of Individuals, Naïve for Antiretrovirals, [www.fondazioneicona.org](http://www.fondazioneicona.org)), promosso dalla Fondazione ICONA, è nato nel 1997 come studio osservazionale condotto su di una ampia coorte di persone HIV-positive (>16.500 persone) che all'arruolamento non avevano mai assunto farmaci antiretrovirali. La coorte è fortemente rappresentativa a livello nazionale, basandosi sui dati raccolti in 56 centri di Malattie Infettive distribuiti in 16 regioni (no Basilicata, Calabria, Molise e Valle d'Aosta).

Per quanto riguarda le stime a livello regionale, verrà in primo luogo compilato un catalogo delle coorti regionali disponibili di cui verrà verificata la rappresentatività. Da una verifica preliminare tuttavia si può ritenere che in almeno quattro regioni siano disponibili dati di coorti cliniche rappresentative della popolazione di persone con HIV (Liguria, Lombardia, Lazio, Puglia).

L'approccio alla valutazione della Retention in Care (RiC) a livello regionale si basa sull'utilizzo di dati esistenti. Tuttavia, sarà indispensabile sviluppare una metodologia che non confligga con la normativa in tema di protezione dei dati personali. Sulla base delle esperienze in precedenti progetti appare fattibile la partecipazione di 10 centri sentinella nelle tre macro-aree.

Infine, per quanto riguarda le attività rivolte direttamente a popolazioni-chiave, esse si basano su di una rete di associazioni radicata a livello nazionale, che in larga parte hanno già collaborato tra loro in diversi progetti. Va sottolineato inoltre che le associazioni coinvolte nel progetto hanno interventi consolidati rivolti ai segmenti di popolazione che si intende raggiungere.

Tra le numerose sedi dei gruppi coinvolti, distribuite su tutto il territorio nazionale, verranno selezionate le sedi territoriali opportune a garantire l'indice di copertura territoriale regionale e la rappresentatività geografica.

Inoltre, le associazioni possono svolgere un ruolo di accompagnamento di tutto il progetto interagendo efficacemente con gli interlocutori di livello nazionale e locale.

*Aree territoriali interessate e trasferibilità degli interventi*

Le attività del progetto prevedono di indagare la CoC sul tutto il territorio nazionale, partendo dai dati di sorveglianza Nazionale (fonte COA, ISS). Per quanto riguarda i dati della coorte ICONA, questa è fortemente rappresentativa a livello nazionale, basandosi sui dati raccolti in 56 centri di Malattie Infettive distribuiti in 16 regioni (no Basilicata, Calabria, Molise e Valle d'Aosta). Nelle indagini specifiche a livello regionale, in almeno quattro regioni sono disponibili dati di coorti cliniche rappresentative della popolazione di persone con HIV (Liguria, Lombardia, Lazio, Puglia). Verranno inoltre selezionate coorti di persone con HIV su cui stimare la RiC in almeno 10 centri sentinella distribuiti a livello nazionali con rappresentanza geografica del Nord, del Centro e del Sud-Isole.

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

La trasferibilità degli interventi valutati in questo progetto appare elevata in quanto si prevede di definire una metodologia basata su dati disponibili routinariamente a livello centrale e regionale. Per quanto riguarda le esperienze pilota nelle popolazioni neglette si ritiene che i risultati conseguiti possano avere una loro applicazione a livello locale e nazionale traslando le risultanze di questo progetto ad altre esperienze simili.

*Ambito istituzionale e programmatico di riferimento per l'attuazione degli interventi proposti (anche in riferimento a piani e programmi regionali).*

Il progetto appare coerente con le azioni previste dal Piano Nazionale di Interventi contro HIV e AIDS 2017 che si articolano anche in una serie di azioni a livello regionale. In particolare, il progetto si propone di fornire una serie di strumenti di monitoraggio in accordo a quanto in merito a "Continuità di cura. Inizio della terapia antiretrovirale, aderenza e mantenimento in cura" e più in generale alle diverse azioni finalizzate al miglioramento del continuum of care in HIV.

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

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

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

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

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

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

#### PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
<i>Personale</i>	45.000,00 €
<i>Beni e servizi</i>	55.600,00 €
<i>Missioni</i>	7.211,00 €
<i>Spese generali</i>	8.100,00 €
<b>TOTALE</b>	<b>115.911,00 €</b>

## **1.8 Bando della Ricerca Finalizzata**

[http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=793&area=Ricerca%20sanitaria&menu=finalizzata](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=793&area=Ricerca%20sanitaria&menu=finalizzata)

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

Nel corso dell'anno 2019 sono stati individuati i progetti da finanziare con le risorse disponibili per il biennio 2016-2017, la cui realizzazione è stata avviata in seguito alla successiva stipula delle convenzioni regolative con i rispettivi destinatari istituzionali. Relativamente al settore dell'infezione da HIV/AIDS, si riportano titolo e importo finanziato dei tre progetti selezionati:

TITOLO PROGETTO	IMPORTO FINANZIATO (in euro)
CD4 T memory stem cells in the context of HIV infection	450.000,00
Therapeutic vaccination: A Phase I/II Randomized, Placebo-Controlled Trial of ChAdOx1.tHIVconsvX prime-MVA.tHIVconsvX Boost Vaccination Regimen in Early-treated durably-controlling HIV-1 positive Adults.	434.904,31
INNOVATIVE HUMAN BISPECIFIC AB CONSTRUCT TARGETING HIV REPLICATION, CHRONIC INFLAMMATION AND IMMUNE ACTIVATION: EN ROUTE FOR THE CURE AND BEYOND	450.000,00
<b>TOTALE</b>	<b>1.334.904,31</b>

Nel corso dell'anno 2019, inoltre, è stato pubblicato il bando concernente le risorse disponibili per il biennio 2018-2019, che ha portato nell'anno corrente all'individuazione dei progetti da finanziare, per i quali è attualmente in corso la conseguente procedura di convenzionamento. Relativamente al settore dell'infezione da HIV/AIDS, si riportano titolo e importo finanziato dei progetti selezionati:

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

Infine, in base al monitoraggio sull'attività di ricerca corrente effettuata dagli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e dall'Istituto superiore di sanità, relativamente all'anno 2019, sono risultati attivi 25 progetti nel settore dell'infezione da HIV/AIDS, dei quali nell'allegata tabella si riporta il titolo e l'Istituto impegnato nella realizzazione di ciascun progetto.

TITOLO PROGETTO RICERCA CORRENTE (monitoraggio sull'attività realizzata nel 2019)	ISTITUTO
Studio dei genotipi e delle farmacoresistenze HIV	SAN GALLICANO
Studio di nuovi farmaci e nuovi paradigmi terapeutici nell'infezione da HIV	SAN GALLICANO
Il Sarcoma di Kaposi in HIV	SAN GALLICANO
HIV: NUOVE FRONTIERE TERAPEUTICHE	SAN MATTEO
Modelli cellulari per la valutazione di danni neurologici dovuti a trattamento farmacologico anti-HIV per prevenzione della trasmissione verticale del virus.	BURLO GAROFOLO

Storia naturale della malattia da HIV in trattamento antiretrovirale cronico. Ruolo della coinfezione da HCV, delle condizioni speciali e delle comorbidità associate - Deficit neurocognitivi HIV-associati e compartimento neurologico: analisi delle caratteristiche virologiche, immuno-infiammatorie e di danno neuronale in coppie liquor-plasma. Modelli patogenetici, clinici e terapeutici.	SPALLANZANI
Valutazione del ruolo e dell'efficacia dell'anoscopia ad alta risoluzione (HRA) come strumento di screening delle precancerosi anali e di diagnosi precoce del cancro anale in maschi omosessuali con infezioni da HIV-1, con alterazioni citologiche anali ASCUS+	REGINA ELENA
Storia naturale della malattia da HIV in trattamento antiretrovirale cronico. Ruolo della coinfezione da HCV, delle condizioni speciali e delle comorbidità associate - Impatto della eradicazione di HCV sulla storia naturale del paziente con coinfezione HIV/HCV: variazioni del profilo di immunoattivazione e infiammazione cronica e outcomes clinici.	SPALLANZANI
Costruzione di un modello per assicurare durability e patient satisfaction nei soggetti HIV positivi in trattamento antiretrovirale	FONDAZIONE GEMELLI
Dismicrobismo vaginale e risposta infiammatoria locale quali fattori di rischio per l'infezione da HIV.	BURLO GAROFOLO
Patologie linfoproliferative a cellule B mature: impatto di fattori legati all'ospite (età adolescente/giovane adulto, anziano) o a particolari condizioni immunologiche (HIV+, immunodepressione)	C.R.O. AVIANO
Sperimentazioni cliniche e studi osservazionali diretti allo sviluppo del vaccino contro HIV/AIDS basato sulla proteina Tat	SAN GALLICANO
Gestione del paziente con psoriasi e concomitante infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)	SAN GALLICANO
Tumori solidi in soggetti con infezione da HIV	C.R.O. AVIANO
Impatto del timing di inizio della terapia antiretrovirale sul profilo immunologico di pazienti con infezione da HIV perinatale	OSPEDALE BAMBINO GESU'



STUDIO NON FARMACOLOGICO CON RACCOLTA DI MATERIALE BIOLOGICO, PROSPETTICO CON REVISIONE RETROSPETTIVA SULL'EPIDEMIOLOGIA E L'EVOLUZIONE DELL'INFEZIONE DA HIV: LA COORTE HIV-POLICLINICO	MAGGIORE
Epidemiologia ed interventi di controllo della tubercolosi e della tubercolosi associata ad HIV	SPALLANZANI
Storia naturale della malattia da HIV in trattamento antiretrovirale cronico. Ruolo della coinfezione da HCV, delle condizioni speciali e delle comorbidità associate - Comorbilità non infettive: cofattori di aumentato rischio cardiovascolare, renale, osseo, condizioni e popolazioni speciali.	SPALLANZANI
Modelli di patogenesi virale, molecolare, cellulare e di cura funzionale - Studio della variabilità genetica dell'HIV e implicazioni patogenetiche e diagnostiche	SPALLANZANI
Storia naturale della malattia da HIV in trattamento antiretrovirale cronico. Ruolo della coinfezione da HCV, delle condizioni speciali e delle comorbidità associate - Storia naturale, aspetti terapeutici e prognostici delle neoplasie HIV associate.	SPALLANZANI
Modelli di patogenesi virale, molecolare, cellulare e di cura funzionale - Analisi dei meccanismi di morte sopravvivenza cellulare nell'infezione da HIV	SPALLANZANI
Il continuum della cura di HIV e le strategie di prevenzione - Strategie combinate di prevenzione dell'infezione in soggetti esposti o ad alto rischio di infezione da HIV (biomediche e comportamentali)	SPALLANZANI
Ricerca traslazionale basata sulla patogenesi dell'infezione da HIV e sue varianti genetiche per lo sviluppo di presidi preventivi e terapeutici contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate (co-morbosità e co-infezioni)	Istituto Superiore di Sanita'
Modelli di patogenesi virale, molecolare, cellulare e di cura funzionale - Studio delle interazioni tra infiammazione, cellule soppressorie e precursori ematopoietici durante l'infezione da HIV e impatto sull'immuno-ricostituzione dopo terapia antiretrovirale	SPALLANZANI
Il continuum della cura di HIV e le strategie di prevenzione - Stima del continuum della cura di HIV ed analisi di interventi per migliorare l'accesso al test per HIV ed alla cura.	SPALLANZANI

Nell'ambito dell'azione di trasparenza svolta dal Ministero della salute nel settore della ricerca sanitaria, di propria competenza, ed al fine di rendere edotto il pubblico del contenuto sintetico dei progetti di ricerca risultati vincitori nell'ambito dei vari Bandi di Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori finanziati dal Ministero, presso l'area pubblica della piattaforma del Ministero della salute dedicata alla ricerca denominata workflow della ricerca all'indirizzo <http://areapubblica.cbim.it/areapubblica/areaProgetti> è possibile consultare gli abstract dei progetti che saranno finanziati a seguito del suddetto bando nonché tutti i progetti di ricerca finalizzata finanziati negli anni precedenti.

Gli abstract sono l'estratto delle informazioni presentate in fase di sottomissione da parte dei Principal Investigator e sintetizzano sia le finalità che gli obiettivi che saranno seguiti nello svolgimento dei progetti risultati vincitori nel processo di Peer Review (revisione tra pari) che ha portato alla selezione dei progetti in questione.

### **1.9 Legge 5 giugno 1990, n. 135: finanziamenti.**

In sede di riparto, sulle disponibilità per il finanziamento del Servizio sanitario nazionale venivano accantonati 49.063.000 euro, fino al 2013, per finanziare alcune attività previste dagli articoli 1 e 2 della legge 135 del 1990. In particolare, per l'espletamento dei corsi di formazione e di aggiornamento per il personale che presta servizio in reparti di malattie infettive o che effettuano ricoveri di persone comunque affette da AIDS, nonché all'attivazione di servizi per il trattamento domiciliare dei pazienti. A partire dall'annualità 2014, il combinato disposto dai commi 560 e 563 dell'articolo 1 della legge 190 del 2014 (legge di stabilità 2015) ha previsto che tali somme riconfluiscono nella quota indistinta del fabbisogno sanitario standard nazionale e siano ripartite, tra le regioni e province autonome, secondo i criteri e le modalità previsti dalla legislazione vigente in materia di costi standard.

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

## L'attività dell'Istituto superiore di sanità

### *Introduzione*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Attività di sorveglianza**

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

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

Il Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stato istituito con il Decreto del Ministero della Salute del 31 marzo 2008 (Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008). In seguito alla pubblicazione del Decreto, molte regioni italiane hanno creato un sistema di sorveglianza HIV, unendosi così ad altre regioni e province che già da anni si erano organizzate in modo autonomo e avevano iniziato a raccogliere i dati. Al fine di ottenere, inoltre, un'immagine più accurata dell'epidemia da HIV, alcune regioni hanno deciso di recuperare informazioni relative agli anni precedenti al 2008, anno dell'avvio ufficiale del Sistema di sorveglianza. Sono disponibili, pertanto, i dati raccolti dalle singole regioni a partire da anni precedenti all'istituzione della sorveglianza e per anni differenti per ciascuna di esse. Dal 1985 la copertura geografica del Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è andata aumentando nel tempo, in concomitanza con la progressiva istituzione di sistemi locali di sorveglianza HIV da parte delle regioni e province. Dal 2012 tutte le regioni italiane hanno attivato un Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV raggiungendo così una copertura del Sistema di sorveglianza del 100%. Il Decreto Ministeriale affida al COA il compito di: raccogliere le segnalazioni, gestire e analizzare i dati, assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute. Al Sistema di sorveglianza vengono notificati i casi in cui viene posta per la prima volta la diagnosi di infezione da HIV a prescindere dalla presenza di sintomi AIDS-correlati. I dati vengono raccolti in prima istanza dalle regioni che, a loro volta, li inviano al COA. I dati nazionali delle nuove diagnosi di infezione da HIV che vengono qui presentati si riferiscono ai dati pervenuti al COA entro il 31 maggio 2019, relativi alle diagnosi effettuate entro il 31 dicembre 2018.

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

#### *Ritardo di notifica.*

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

dall'ECDC. Si sottolinea che i dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV relativi agli ultimi anni e in modo particolare al 2018 potrebbero essere lievemente sottostimati a seguito di un ritardato invio di alcune schede dai centri clinici ai centri di coordinamento regionale. Tale fenomeno che è comune ai sistemi di sorveglianza delle malattie infettive può essere particolarmente accentuato per l'ultimo anno e per singola regione. In questo rapporto abbiamo calcolato una stima del ritardo di notifica per il 2018 e per gli anni precedenti sulla base del ritardo delle segnalazioni osservato negli ultimi 3 anni (ad esempio, diagnosi effettuate nel 2017 e arrivate al COA nel 2019). La correzione del ritardo di notifica viene calcolata attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC.

Con i dati oggi disponibili, possiamo confermare che la correzione per ritardo di notifica che è stata calcolata negli anni scorsi è risultata considerevolmente corretta. Ad esempio, nel 2016 erano state segnalate 3.451 nuove diagnosi; la correzione per ritardo di notifica stimava 3.713; con l'integrazione delle nuove segnalazioni pervenute negli anni successivi e fino al 31 maggio 2019, ad oggi risultano per il 2016 3.673 nuove diagnosi.

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

Nel 2018, l'incidenza HIV è 4,7 nuove diagnosi per 100.000 residenti. Rispetto all'incidenza riportata dai Paesi dell'Unione Europea, l'Italia si posiziona lievemente al di sotto della media europea (5,1 nuovi casi per 100.000 residenti).

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

Nel 2018, tra le regioni con un numero superiore a un milione e mezzo di abitanti, le incidenze più alte sono state registrate nel Lazio (6,7 per 100.000 residenti), Toscana (5,6 per 100.000 residenti), Liguria (5,5 per 100.000 residenti) mentre l'incidenza più bassa è stata riscontrata in Calabria (0,8 per 100.000 residenti). Quasi tutte le regioni del Centro-Nord presentano un'incidenza più elevata rispetto alle regioni del Sud. Si ribadisce che è opportuno considerare che il numero annuo delle segnalazioni può subire delle variazioni dovute al ritardo di notifica e al conseguente recupero di diagnosi di anni precedenti; questo fenomeno può essere particolarmente accentuato per l'ultimo anno e per singola regione.

*Distribuzione geografica delle nuove diagnosi di infezione da HIV.*

Nel periodo 2010-2018 sono state segnalate 33.401 nuove diagnosi di infezione da HIV, relative agli anni e alle regioni che raccoglievano tali segnalazioni. La regione che nel 2018 ha segnalato il maggior numero di casi è stata la Lombardia, seguita dal Lazio e dall'Emilia-Romagna.

Dal 2010 al 2018 sono state segnalate annualmente, entro maggio 2019, rispettivamente 4.018, 3.892, 4.158, 3.835, 3.824, 3.593, 3.673, 3.561 e 2.847 nuove diagnosi di infezione da HIV. Si sottolinea nuovamente che i dati relativi all'ultimo anno potrebbero subire delle modifiche per effetto di un invio ritardato delle schede di segnalazione; questo ritardo di notifica viene stimato dal COA sulla base dei dati storici e viene calcolato il numero di diagnosi che si ritiene siano state realmente effettuate nel 2018. In particolare, la correzione per ritardo di notifica stima che ai 2.847 casi del 2018 finora pervenuti al COA manchi ancora un 7% di segnalazioni, portando a circa 3.000 il numero di casi per il 2018 e che l'incidenza passerebbe da 4,7 a 5,1 casi per 100.000 residenti. Anche includendo i casi corretti per ritardo di notifica, si osserva dal 2012 una lieve diminuzione del numero delle nuove diagnosi di HIV.

Le regioni che hanno un numero di casi residenti maggiore rispetto ai casi segnalati hanno "esportato" casi in termini assistenziali e sono state nel 2018: Piemonte, Valle d'Aosta, Province Autonome di Trento e Bolzano, Veneto, Marche, Abruzzo, Puglia, Calabria, Sicilia, Sardegna. In particolare le regioni con la proporzione più alta di casi esportati sono la Calabria (59%) e le Marche (14%). Le regioni che presentano più casi segnalati rispetto ai casi residenti hanno "importato" casi da altre regioni; nel 2018 sono state: Liguria, Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Molise, Campania, Basilicata. In particolar modo dal Lazio è stato importato il 15% di casi residenti in altre regioni, in Lombardia il 12% e in Emilia Romagna l'8%. Nel 2018 poco più della metà (56,6%) delle segnalazioni sono pervenute da cinque regioni: Lombardia (19,1%), Lazio (14,0%), Campania (8,0%), Emilia Romagna (7,9%), Sicilia (7,6%).

*Genere ed età alla diagnosi di infezione da HIV.*

Dal 2010 al 2018 la proporzione di femmine tra le nuove diagnosi è lievemente diminuita passando dal 24,6% nel 2010 al 21,7% nel 2018. Escludendo le persone di età inferiore ai 15 anni diagnosticate con HIV, soltanto per le femmine si osservano ampie variazioni dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione che passa da 35 anni (Range Interquartile - IQR: 28-43 anni) nel 2010 a 39 anni (IQR: 28-49 anni) nel 2018; per i maschi l'età mediana alla diagnosi resta invariata pari a 39 anni. L'andamento dell'età mediana alla diagnosi di infezione da HIV cambia in base alle principali modalità di trasmissione (MSM, eterosessuali maschi, eterosessuali femmine e IDU). Dal 2010 al 2018 per gli MSM l'età mediana rimane costante (36 anni), mentre per gli eterosessuali maschi aumenta da 41 a 44 anni, per le eterosessuali femmine da 35 a 38 anni e per i consumatori di sostanze