

Sono a rischio di trasmissione HIV i rapporti sessuali (vaginali, anali, oro-genitali) non protetti dal preservativo, nonché il contatto diretto tra genitali in presenza di secrezioni. La trasmissione del virus avviene, infatti, attraverso il contatto tra liquidi biologici infetti (secrezioni vaginali, liquido pre-coitale, sperma, sangue) e mucose, anche integre, durante i rapporti sessuali. Ulcerazioni e lesioni dei genitali causate da altre malattie possono far aumentare il rischio di contagio. Il coito interrotto non protegge dall'HIV, così come l'uso della pillola anticoncezionale, del diaframma, dell'anello vaginale e della spirale. Le lavande vaginali, dopo un rapporto sessuale, non eliminano la possibilità di contagio. L'uso corretto del preservativo protegge dalla trasmissione dell'HIV e di altre infezioni sessualmente trasmesse; tuttavia esso non è in grado di proteggere nel 100% dei casi. Ulteriori informazioni sono disponibili sul portale del Ministero della Salute. Ad ogni donazione vengono eseguiti i test per l'HIV, l'epatite B, l'epatite C e la sifilide; questi test sono assolutamente sicuri ed accurati, purché eseguiti successivamente al “periodo finestra”. Per “periodo finestra” si intende quel lasso di tempo che intercorre dal momento dell'infezione alla positivizzazione dei test di laboratorio; in questo periodo il test può essere negativo pur essendo la persona infetta e quindi già in grado di trasmettere l'infezione. Questo periodo varia per ogni infezione. Per saperne di più sull'infezione da HIV, sulle altre infezioni sessualmente trasmesse e sulle strutture dove effettuare i test è possibile rivolgersi agli esperti dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione – Dipartimento Malattie Infettive – Istituto Superiore di Sanità, contattando: il Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse 800 861 061 che offre un servizio di counselling telefonico, anonimo e gratuito, attivo dal lunedì al venerdì, dalle 13.00 alle 18.00.

Progetto “Testa o Cuore”

Progetto finanziato dall'Associazione Volontari Italiani del Sangue (AVIS) nel 2017. Dipartimento Malattie Infettive

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che in tutto il mondo vi siano 37 milioni di persone che vivono con HIV; ogni anno si aggiungono a queste circa 2 milioni di nuove diagnosi di HIV e circa 357 milioni di nuove infezioni da IST. In Italia si stimano circa 130.000 persone viventi con HIV a cui ogni anno si aggiungono circa 4000 nuove diagnosi HIV.

La diffusione delle IST è molto spesso attribuita alla mancata o incompleta informazione oppure a comportamenti e stili di vita non corretti come i rapporti sessuali non protetti da preservativo.

I giovani, in modo particolare, rappresentano la fascia di età più vulnerabile allo sviluppo delle IST incluso l'HIV e costituiscono un target privilegiato per eventuali campagne di promozione a favore dei comportamenti sessuali sicuri così come le iniziative mirate a favorire il corretto uso del preservativo.

Il progetto “Testa o Cuore” nato dalla collaborazione tra l'Associazione Volontari Italiani del Sangue (AVIS) e il Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto superiore di Sanità si colloca proprio in questo scenario.

Gli obiettivi principali dello studio sono:

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

L'obiettivo secondario, già intrinseco nella mission dell'AVIS, è quello di migliorare gli standard di qualità e sicurezza del processo di donazione del sangue e degli emocomponenti tutelando i donatori e i riceventi.

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

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

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

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

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

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

Dall'indagine sono emersi luoghi comuni errati e false credenze in tema di HIV e/o IST.

I risultati saranno diffusi su riviste nazionale ed internazionali.

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

Progetto realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute - fondi capitolo 4310

I soggetti con Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) costituiscono una popolazione estremamente eterogenea che, diversamente da altre patologie, non si concentra in centri specifici di assistenza ma piuttosto si rivolge a una molteplicità di specialisti e strutture sanitarie, pubbliche e private (medico di medicina generale, dermatologo, ginecologo, urologo, andrologo, farmacista, infettivologo, consultorio, laboratorio di microbiologia). Questa dispersione dei pazienti con IST sul territorio rende difficile descrivere il loro percorso, dal sintomo alla guarigione, e standardizzare le procedure sanitarie per ottimizzare tempi, costi ed efficacia dell'intervento medico.

Alla luce di queste evidenze è risultato urgente poter migliorare il controllo delle IST e dell'HIV, ridurre la loro incidenza e limitarne la diffusione conducendo un'analisi dettagliata dei percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST, evidenziando le inappropriately del sistema ed individuando soluzioni adeguate.

Per questo motivo, a marzo 2017 è nato il presente studio che ha previsto due fasi.

1) Studio retrospettivo (marzo-maggio 2017): sono stati coinvolti 4 Centri di riferimento per la diagnosi delle IST, situati in grandi strutture universitarie (Torino, Firenze, Napoli, Palermo), in stretta contiguità con specialisti infrastruttura che vedono pazienti con sospetta IST; ogni Centro ha prodotto, utilizzando i dati archiviati di richieste di analisi, un elenco di specialisti infrastruttura che hanno richiesto accertamenti di laboratorio per IST nei 12 mesi precedenti.

2) Studio prospettico (giugno-dicembre 2017): è stata realizzata una rete di specialisti infrastruttura identificati tramite lo studio retrospettivo che sono stati formati per l'effettuazione dello studio; questi specialisti dovranno arruolare in modo prospettico persone con un sospetto di IST. L'Istituto Superiore di Sanità in qualità di coordinatore dello studio, insieme al Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, dell'Università Sapienza di Roma ha riunito i partecipanti allo studio e sono state stabilite le IST da considerare, le relative definizioni di caso e la scheda raccolta dati relativa ad ogni paziente (dati individuali socio-demografici-clinici per ogni paziente arruolato; il percorso già effettuato dal paziente in termini di visite, indagini microbiologiche e/o sierologiche e terapia, ricostruito, sulla base dell'anamnesi patologica prossima; l'esito delle eventuali ulteriori

indagini diagnostiche e trattamenti che lo specialista ha prescritto al paziente, nonché l'efficacia della terapia valutata attraverso il follow-up). Inoltre, con il supporto di una ditta informatica, è stata messa appunto una piattaforma elettronica disegnata specificamente per lo studio, che permette l'inserimento dei dati raccolti.

L'obiettivo primario dello studio è analizzare e migliorare l'assistenza sanitaria destinata alle persone con IST e HIV secondo i bisogni assistenziali del cittadino, al fine di garantire la qualità delle cure, migliorare l'appropriatezza diagnostico-terapeutica e ottimizzare le risorse economiche.

Gli obiettivi secondari sono i seguenti:

- Descrivere i percorsi e i flussi delle persone con un sospetto di IST.
- Stimare la quota di diagnosi IST/HIV ritardate o mancate e le inapproprietezze del sistema in termini di tempi di attesa per un corretto percorso diagnostico-terapeutico.
- Valutare l'accesso al test HIV e la coinfezione da HIV nelle persone con IST.
- Attivare e formare una rete di specialisti infrastruttura che vedono persone con sospetta IST.

L'analisi dei percorsi diagnostico-assistenziali delle persone con IST/HIV costituirà un modello trasferibile ad altre realtà regionali per ampliare la raccolta di dati ed uniformare il percorso a livello nazionale. Inoltre, il trasferimento ad altre aree consentirà di esplorare le differenze per zona geografica, tipo di struttura e dimensione abitativa dell'area interessata.

Finanziamenti internazionali

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

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

Il progetto, coordinato dalla SVEU e gestito dal Centro Nazionale per la Salute Globale, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV. Nell'ambito dello studio dei vaccini preventivi è importante sviluppare nuove strategie in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. È stato ampiamente dimostrato che i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l'antigene di interesse, generando una forte risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell'uso di questo vettore nell'uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell'ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa

limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l'antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente antigeni di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Inoltre, cellule dendritiche umane trasdotte con IDLV sono molto efficienti nell'espandere linfociti T antigene-specifici in esperimenti in vitro, dimostrando una potenzialità di sviluppo e di utilizzo nell'uomo. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale.

Nell'ambito di questo progetto, nel 2017 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 CH505 (IDLV-Env) e abbiamo immunizzato 8 scimmie (*Macaca rhesus*) con una sola dose intramuscolo. Abbiamo quindi effettuato 3 boost (a tre mesi di distanza) con IDLV esprimenti CH505 sequenziali per verificare il miglioramento della risposta anticorpale. La risposta immunologica Env-specifica, sia cellulare che anticorpale, è stata valutata mensilmente nel sangue periferico dopo la prima vaccinazione e poi successivamente ad ogni boost. I dati ottenuti 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.

EAVI2020

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

Studi recenti hanno messo in luce come i classici approcci vaccinali che utilizzano la semplice immunizzazione con proteine virali non siano sufficienti per indurre una risposta immunitaria protettiva contro l'HIV. Al contrario, nuove tecnologie legate allo sviluppo razionale di immunogeni di ultima generazione hanno messo in evidenza come la combinazione di due approcci indipendenti, cioè la produzione di anticorpi neutralizzanti (bNAb) nei confronti della proteina Env e la stimolazione di una efficace risposta citotossica nei confronti di geni strutturali di HIV-1 quali Gag e Pol, possono essere in grado di proteggere dall'infezione o favorirne il contenimento. In questo contesto si inserisce il progetto collaborativo di ricerca EAVI2020 (European AIDS Vaccine Initiative 2020). Il consorzio EAVI2020 è composto da un team di 22 partners appartenenti a

università, istituti di ricerca e aziende biotech provenienti da tutta Europa, ma anche dall'Australia, dal Canada e dagli Stati Uniti, altamente competitivi per quanto riguarda la biologia dell'HIV-1 e gli approcci vaccinali, uniti in uno sforzo mirato a sviluppare vaccini protettivi e terapeutici contro HIV-1. Lo scopo del progetto, iniziato nel novembre del 2015, è quello di validare nuove ed innovative formulazioni vaccinali basate sullo sviluppo razionale degli antigeni Env e Gag-Pol di HIV-1. In particolare, nel corso del 2017 costruito un vettore lentivirale esprime un antigene mosaico Gag-Pol di HIV (IDLV-HTI). Abbiamo quindi valutato la capacità di questi geni di indurre una risposta cellulare nel modello murino. I risultati hanno indicato che IDLV-HTI è in grado di indurre una risposta cellulare persistente nel tempo in seguito ad una unica somministrazione.

SIALON II

Progetto finanziato dalla Commissione Europea, privo di finanziamento per il 2017. Dipartimento di Malattie Infettive.

Il progetto SIALON II – “Capacity building in combining targeted prevention with meaningful HIV surveillance among MSM” è un progetto Europeo, finanziato dalla Comunità Europea nell’ambito del programma d’azione comunitaria in tema di sanità pubblica (2008-2013), ha avuto come obiettivo l’implementazione e la promozione di sistemi di prevenzione innovativi di sorveglianza dell’infezione da HIV nella popolazione dei maschi che fanno sesso con maschi (MSM). Ha partecipato al progetto un network di istituzioni, rappresentative di 13 Paesi europei, operanti nel settore della sanità pubblica, con esperienza in ambito epidemiologico dell’infezione da HIV; hanno aderito allo studio, inoltre, 18 Organizzazioni non Governative (ONG). Il progetto SIALON II ha visto il coinvolgimento del Centro Operativo AIDS (COA), del Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed Immunomediate, dell'Istituto Superiore di Sanità, in misura maggiore, in veste di divulgatore del progetto e dei suoi risultati, altresì, in veste di leadership nell’analisi dei test di avidità anticorpale sui soggetti riscontrati positivi all’infezione da HIV.

Dallo studio sono emersi i dati relativi alla stima di 4 indicatori GARPR (Global AIDS Response Progress Reporting, secondo le linee guida UNAIDS): percentuale di MSM raggiunti dai programmi di prevenzione); percentuale di MSM che hanno usato il condom durante l’ultimo rapporto sessuale; percentuale di MSM che si è sottoposto al test HIV negli ultimi 12 mesi; percentuale di MSM che vivono con l’HIV (prevalenza HIV). La più alta prevalenza HIV è stata registrata nella città di Bucarest (18%), la minima è stata registrata a Stoccolma (2,4%), in Italia, nella città di Verona, è stata del 9,6%. In generale, in tutte le città coinvolte nello studio, la prevalenza HIV, è risultata più

elevata tra gli MSM di età maggiore di 25 anni. Tutti i rapporti tecnici relativi al progetto SIALON II sono disponibili online alla pagina: <http://www.sialon.eu/en/documents/reports-and-other-outputs.html?id=133>.

Nel corso del 2017 sono stati elaborati i dati e pubblicati due articoli scientifici. Il primo articolo ha indagato le caratteristiche sociodemografiche, i comportamenti sessuali e l'attitudine ad eseguire il test HIV negli MSM che hanno rapporti sessuali sia con uomini che con donne.

Il secondo articolo ha indagato tra gli MSM i fattori associati alla rivelazione proprio sierostato HIV al partner durante l'ultimo rapporto anale. La probabilità di esposizione all'HIV attraverso un rapporto anale non protetto è sostanzialmente inferiore dopo la rivelazione del sierostato rispetto alla mancata divulgazione. L'errata conoscenza del proprio stato di HIV contribuisce a una grande percentuale di esposizioni da HIV tra i MSM europei. Mantenere o migliorare l'uso del preservativo per rapporti anali con partner occasionali, test frequenti per aggiornare la consapevolezza del sierostato HIV e una maggiore divulgazione del sierostato in particolare tra partner stabili sono confermati come aspetti chiave per ridurre l'esposizione all'HIV tra gli MSM europei.

Studio su coinfezione HIV-TB in Mozambico

Progetto privo di finanziamento per il 2017. Centro Nazionale Salute Globale.

La tubercolosi (TB) ha caratteristiche endemiche in numerosi paesi dell'Africa sub-sahariana, ed è causa nei pazienti con infezione da HIV di elevata morbilità, spesso rappresentando la principale causa di morte nelle persone con HIV. La diagnosi di TB può essere difficile per la frequente falsa negatività dei test sull'espettorato o per la presenza di forme latenti, non identificabili con le metodiche diagnostiche tradizionali, che inoltre richiedono lunghi tempi tecnici. La recente introduzione di nuovi test molecolari (test Xpert) ha introdotto la possibilità di una diagnosi rapida dell'infezione tubercolare con la simultanea determinazione della sensibilità del micobatterio tubercolare ai farmaci (rifampicina). Il test Xpert è stato riconosciuto come altamente sensibile e specifico, con evidenti vantaggi rispetto alle tecniche microscopiche e colturali, ed è stato raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come metodica di scelta in contesti a risorse limitate poiché permette il trattamento quasi immediato dei casi positivi, con importanti benefici clinici a livello individuale e di popolazione. È stato avviato nel 2015 in Mozambico dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con la Comunità di S. Egidio uno studio di valutazione del test Xpert nello screening per infezione tubercolare di tutti i soggetti con HIV candidati al trattamento antiretrovirale. Obiettivo dello studio è la definizione di un protocollo di

diagnosi rapida e la valutazione dei benefici clinici (sopravvivenza e nuove infezioni di TB) apportati da una precoce diagnosi ed un trattamento immediato dei casi identificati di TB. Il protocollo diagnostico iniziale, a cui sono sottoposti tutti i soggetti, prevede questionario sintomatologico, due esecuzioni ravvicinate del test Xpert sull'espettorato, ed un test diagnostico urinario rapido (LAM) per la ricerca di antigeni del micobatterio, con trattamento immediato dei casi positivi ad uno o a entrambi i test diagnostici. Lo studio ha concluso nel 2016 gli arruolamenti con 1000 pazienti seguiti in tre centri Mozambicani, e l'analisi sui dati diagnostici raccolti è stata pubblicata nel 2017 sulla prestigiosa rivista *Clinical Infectious Diseases*, ricevendo particolare attenzione, in quanto ha chiarito la necessità di un approccio multilaterale alla diagnosi di TB in soggetti con HIV, che non si basi sul solo screening per la presenza di sintomi (in quanto quasi un quarto dei soggetti risultati positivi per TB non aveva alcun sintomo), e che preveda l'adozione di tests diagnostici combinati. Lo studio ha infatti dimostrato il valore aggiunto di una seconda determinazione del test Xpert sull'espettorato dopo un primo test negativo (che porta ad un aumento del numero di casi diagnosticati del 21%) e dell'uso concomitante del test LAM urinario (aumento del numero dei casi diagnosticati del 13.5% se utilizzato da solo e del 32.4% se impiegato insieme ad una strategia di doppio test Xpert). La resistenza alla rifampicina è risultata fortunatamente rara (2.5%). Nel 2017 si è chiuso il primo anno di follow up dello studio, ed è in corso il follow up per il secondo anno, al termine del quale sarà valutato l'impatto della applicazione dello screening per TB nella mortalità dei pazienti con HIV. Valutazioni di laboratorio collegate agli algoritmi diagnostici e studi di carattere socioeconomico sono in corso.

Programma EDCTP “TVP-004: A phase IIB/III adaptive trial with the therapeutic Tat vaccine to intensify response to treatment in people living with HIV (PLWH) initiated on ART in South Africa: increasing the effectiveness of “Test & Treat” global intervention. Promoted by the Tat Vaccine Partnership (Tat Vaccine PPP-004)

Progetto privo di finanziamento per il 2017. Presentato per un finanziamento alla call: “Strategic actions supporting large-scale clinical trials” della “European & Developing Countries Clinical Trials Partnership” (EDCTP); il progetto ha superato lo STEP 1 della valutazione per il finanziamento (Letter of Intent, LOI). Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

In Sudafrica le campagne governative per combattere l'infezione da HIV hanno portato ad un aumento del numero di soggetti in cART. Tuttavia, ancora oltre il 40% delle persone infettate da HIV inizia la terapia quando il loro numero di cellule CD4+ è piuttosto basso (≤ 200 cellule/ μ l).

Questi pazienti hanno un elevato rischio di avere una risposta insufficiente alla terapia. Inoltre, la scarsa aderenza al protocollo terapeutico da parte dei pazienti, una situazione piuttosto frequente in Sudafrica, compromette la risposta alla terapia ed è associata con un'incrementata possibilità di trasmissione del virus e alla generazione di varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali. Infine, anche nei pazienti nei quali la cART è efficace, con completa assenza del virus nel sangue, la terapia non è in grado di ridurre l'immunoattivazione e di ricondurre la risposta immune verso l'omeostasi, né di intervenire sulla replicazione del virus in distretti tissutali a bassa penetrazione del farmaco, e non è in grado di agire sui reservoir virali per l'eradicazione completa dell'infezione.

Il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS (CNAIDS) ha sviluppato un vaccino terapeutico basato sulla proteina ricombinante Tat di HIV che è stato valutato in trial vaccinali di fase I e II in Italia ed in Sudafrica. Questi trial hanno dimostrato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti della cART in soggetti in terapia cronica. In particolare, tali studi hanno indicato che il vaccino Tat è in grado di promuovere un aumento delle cellule CD4+ al di sopra dei livelli terapeutici, di ridurre l'immunoattivazione e di ristabilire la omeostasi della risposta immune, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV. Inoltre, studi osservazionali precedentemente condotti dal Centro in collaborazione con gli *Istituti Fisioterapici Ospedalieri* (IFO) di Roma hanno indicato che la presenza di anticorpi naturali anti-Tat conferiscono agli individui infettati con HIV non ancora in trattamento la capacità di rispondere meglio ai farmaci quando vengono "iniziati" alla terapia cART, con un più pronto e più elevato recupero di cellule CD4+ ed una più pronta, profonda e persistente soppressione della replicazione virale.

Sulla base di questi risultati, nell'ambito del progetto "Strategic actions supporting large-scale clinical trials" promosso dall'European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), nel 2017 il CNAIDS ha presentato un progetto mirato a condurre in Sudafrica un trial clinico registrativo di efficacia volto a valutare la capacità del vaccino Tat di migliorare la risposta alla terapia cART in soggetti iniziati al trattamento nel quadro delle linee guida WHO *Test & Treat*.

Il trial si propone di verificare se la vaccinazione con Tat migliori il recupero di cellule CD4+ e induca una più pronta e persistente soppressione virologica nei soggetti che iniziano la terapia cART. Obiettivi secondari sono la capacità del vaccino di indurre una più profonda riduzione dei serbatoi di latenza di HIV (*DNA provirale* nelle cellule del sangue), potenziare la risposta immune ad altre vaccinazioni (vaccino contro il meningococco), migliorare il controllo immunitario di co-

infezioni frequenti nel soggetto HIV (tubercolosi, virus dell'herpes simplex) e diminuire l'entità di patologie cardiovascolari legate all'infezione da HIV ed alla terapia cART. Infine, il trial continuerà a monitorare la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino Tat. Ulteriore obiettivo del progetto è migliorare e rinforzare la capacità di condurre sperimentazioni cliniche in siti sudafricani selezionati.

PROGRAMMI DI PREVENZIONE E MONITORAGGIO

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

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

Scopo del progetto, iniziato nel dicembre del 2016, è di determinare la prevalenza delle infezioni da HBV e HCV e di identificare i genotipi di HIV, HBV e HCV e le varianti portatrici di mutazioni di resistenza alle differenti terapie, nella popolazione di detenuti infettati da HIV, ad alto rischio di infezione da virus delle epatiti.

Il sovraffollamento, la scarsa igiene, la promiscuità e l'assenza di efficaci politiche sanitarie sono comuni nelle prigioni e sono fattori favorenti la trasmissione di questi patogeni. La prevalenza di infezione da HIV tra la popolazione dei detenuti è stata stimata essere del 7,9%, più di 25 volte quella stimata nella popolazione generale italiana nel 2012 e alcuni studi, tra cui quelli compiuti presso il CNAIDS dell'ISS, indicano che nella popolazione dei detenuti HIV-infetti la prevalenza di infezione da HBV e HCV è estremamente elevata. Inoltre, anche se molti individui convivono con una infezione HIV/HBV o HIV/HCV per anni, spesso senza saperlo, è stato dimostrato che l'HIV può accelerare la progressione e la gravità delle epatiti.

L'alta prevalenza di infezione da HBV, HCV e HIV nella popolazione carceraria è un problema di Sanità Pubblica per la possibilità che queste infezioni possano essere più facilmente trasmesse sia all'interno della popolazione dei detenuti, sia nella popolazione generale. Inoltre, la popolazione carceraria è composta di individui di diverse etnie, provenienti da regioni geografiche con alta endemicità per le infezioni da HIV, HBV e HCV e dove circolano diversi genotipi di questi virus. La prevalenza di questi genotipi può essere anche influenzata dalla via di trasmissione e dalla presenza di doppie o triple infezioni, indipendentemente dalla variabile geografica e può differire tra i differenti gruppi a rischio. Questi genotipi possono avere una diversa patogenicità e sensibilità ai farmaci ed essere diagnosticati con diversa efficacia. Inoltre, in ambito carcerario gli individui HIV-

positivi sottoposti a terapia antiretrovirale combinata (cART) possono presentare una scarsa compliance all'assunzione dei farmaci, per le condizioni di promiscuità, mancanza di riservatezza, trascuratezza della salute, nelle quali il detenuto vive. Ciò può determinare la comparsa di varianti del virus che mutano per resistere all'azione della cART.

Gli Istituti di detenzione, particolarmente in situazioni di sovraffollamento e di continuo turnover dei detenuti, possono essere considerati siti sentinella per il monitoraggio dei cambiamenti epidemiologici e della circolazione di genotipi virali presenti nei gruppi a rischio rispetto a quelli circolanti nella popolazione generale. Con questo studio si cercherà di porre le basi per sviluppare un sistema di sorveglianza per implementare le strategie di prevenzione dalle infezioni da HIV, HBV e HCV e attuare appropriati interventi terapeutici negli istituti detentivi.

Lo studio coinvolge 5 Centri clinici distribuiti sul territorio nazionale (Ospedale Galliera, Genova; Università di Sassari, Ospedale Belcolle, Viterbo; Spedali Civili, Brescia; Università di Bari), in collaborazione con la SIMSPE Onlus (Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria) e il Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS.

Nel 2017, durante il percorso di attuazione del progetto, è stata ottenuta la documentazione necessaria per l'attivazione del progetto:

- autorizzazione da parte del Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità
- attivazione della procedura per una convenzione tra l'ISS e il Centro clinico.
- reclutamento altro Centro clinico per assicurare un più alto numero di arruolamenti volontari.

Inoltre è stato preparato il materiale operativo per l'esecuzione del progetto:

- Procedure Operative Standard (SOPs) per chiarire la procedura per la raccolta, spedizione e conservazione dei campioni.
- Case Report Form (CRF), in cui dovranno essere inseriti i dati demografici, clinici, immunologici, virologici e comportamentali dei pazienti arruolati.
- scheda accompagnamento spedizioni dei campioni.
- dichiarazione no-profit, che attesta che tutte le informazioni e i dati derivati dal progetto non sono utilizzate per sfruttamento industriale e commerciale
- dichiarazione sulla natura esclusivamente osservazionale dello studio.
- sinossi del protocollo di ricerca

Sono iniziati gli arruolamenti dei pazienti HIV positivi da parte dei Centri clinici.

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

Progetto finanziato da Ministero della Salute –Dipartimento di Malattie Infettive.

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

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

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

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

I centri clinici adottano la stessa definizione di caso e si equivalgono per quanto riguarda l'accuratezza nella raccolta dati, la tipologia di centro clinico e la scheda di raccolta dati. Quello che emerge è pertanto una grande omogeneità che permette l'aggregazione, l'analisi dei dati relativi alle IST, nonché l'invio di questi allo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per integrarli e confrontarli con quelli raccolti dalle altre sorveglianze europee attive per le IST.

Questa Sorveglianza è regolamentata dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (Dpcm) del 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e

di altre patologie” (Allegato A: i sistemi di sorveglianza e i registri di rilevanza nazionale e regionale).

Di seguito vengono riportati i principali risultati relativi alla diffusione dell’HIV nei soggetti con una nuova IST aggiornati al 31 dicembre 2016.

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2016, il Sistema di sorveglianza ha segnalato un totale di 121.745 nuovi casi di IST. Il numero dei casi di IST è rimasto stabile fino al 2004, con una media di 3.994 casi di IST segnalati per anno; successivamente, dal 2005 al 2016, le segnalazioni hanno subito un incremento pari al 37,4% rispetto al periodo 1991-2004.

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

Dei 121.745 soggetti con una nuova IST segnalati dal 1991 al 2016, il 69,3% hanno effettuato un test anti-HIV al momento della diagnosi di IST e di questo il 7,4% è risultato HIV positivo. Durante l’intero periodo, la prevalenza di HIV tra i soggetti con IST è risultata più elevata tra gli uomini rispetto alle donne (8,8% vs 3,8%), tra gli italiani rispetto agli stranieri (8,2% vs 5,6%), tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita rispetto a coloro che hanno riferito di non aver consumato tali sostanze (45,5% vs 6,6%), tra i soggetti con precedenti IST rispetto a quelli che hanno riferito di non aver avuto precedenti IST (19,0% vs 4,3%) e tra i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) rispetto agli eterosessuali (22,0% vs 3,6%). In particolare, la prevalenza di HIV è aumentata all’aumentare dell’età, dal 2,8% nei soggetti di 15-24 anni al 7,2% di quelli di 25-34 anni e al 10,1% nei soggetti con 35 o più anni. Se si considera l’area di origine si osserva che i soggetti con IST provenienti dall’America hanno mostrato una prevalenza di HIV più alta degli italiani con IST (12,7% vs 8,2%) e di tutti gli altri stranieri con IST non americani (12,7% vs 4,0%). L’83,8% degli americani con IST HIV positivi proveniva dal Sud America.

Inoltre, la prevalenza di HIV è aumentata con l’aumentare del numero dei partner, passando dal 6,1% nei soggetti con nessuno o un partner, al 7,5% nei soggetti con due-cinque partner e al 13,1% nei soggetti con sei o più partner sessuali nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST.

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

Dal 1991 al 2016, il 27,6% (IC95% 26,8-29,1) dei soggetti HIV positivi ha scoperto di essere sieropositivo al momento della diagnosi di IST, configurando, quindi, un soggetto con IST inconsapevole del proprio sierostato HIV (nuovo HIV positivo).

Rispetto ai vecchi HIV positivi, i nuovi HIV positivi, nell’intero periodo (1991-2016), sono risultati più frequentemente giovani (15-24 anni) (14,7% vs 5,0%) (p-value<0,001), stranieri (24,5% vs

11,2%) (p-value<0,001) e pluripartner (sei o più partner nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST) (25,3% vs 11,7) (p-value<0,001). Inoltre, la quota di soggetti che riferiva di utilizzare sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita è stata più bassa tra i nuovi HIV positivi rispetto ai vecchi HIV positivi (9,4% vs 27,2%) (p-value<0,001).

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

La percentuale di soggetti con IST testati per HIV è diminuita dal 1991 al 2000, passando dal 75,4% al 50,8%, successivamente è aumentata raggiungendo il picco massimo nel 2005 (79,2%), infine ha mostrato un lieve declino fino al 2012 e una ripresa fino al 75,4% de 2014. Dal 2014 al 2016, si è assistito ad una diminuzione della percentuale di soggetti con IST testati per HIV che è passata dal 75,4% al 66,6%. In particolare, la percentuale di donne con IST testate per HIV è stata sempre più bassa rispetto alla percentuale di uomini; questa differenza è diminuita dal 2006, tanto che nel 2016 la percentuale di donne con IST testate per HIV è stata simile a quella degli uomini (rispettivamente, 68,4% vs 66,0%). La percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto alla percentuale degli italiani; in particolare, nel 2016 la percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata pari al 66,4%, valore simile a quella degli italiani pari al 66,9%. Inoltre, la percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto a quella degli eterosessuali; in particolare, nel 2016 la percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata pari al 79,0%, mentre quella degli eterosessuali è stata pari al 66,3%. Infine, la percentuale di consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST testati per HIV, è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto a quella dei non consumatori; in particolare, nel 2016 la percentuale di consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST testati per HIV, è stata pari all'86,5%, mentre quella dei non consumatori è stata pari al 76,5%.

Nei soggetti con IST si osserva un decremento della prevalenza HIV con alcuni picchi specifici. In particolare, la più alta prevalenza di HIV si è osservata nel 1997 (10,9%), mentre la più bassa si è osservata nel 2008 (4,4%). Dopo il 2008, si è assistito a un incremento della prevalenza HIV fino al 9,3% del 2014. Successivamente, c'è stato un lieve decremento della prevalenza HIV che è passata dal 9,3% del 2014 al 7,7% del 2016. Negli uomini eterosessuali con IST, si è osservata una riduzione della prevalenza HIV dal 5,6% del 1991 all'1,3% del 2005, successivamente si è assistito a una stabilizzazione fino all'1,2% del 2016. Nelle donne con IST, si è osservata una riduzione della prevalenza HIV dal 7,9% del 1991 all'1,6% del 2006, successivamente si è assistito a una stabilizzazione fino all'1,4% del 2016. Negli MSM con IST, la prevalenza HIV si è notevolmente

ridotta, passando dal 28,0% del 1991 al 10,1% del 2008, successivamente si è assistito a un aumento fino al 30,8% del 2014 e poi ad una diminuzione fino al 22,1% del 2016. Negli italiani con IST, la prevalenza HIV è diminuita passando dal 9,0% del 1991 al 5,3% del 2008, successivamente vi è stato un aumento fino al 9,2% del 2014 e poi una riduzione fino al 7,7% del 2016. Negli stranieri con IST, la prevalenza di HIV è diminuita dal 6,7% del 1991 al 2,5% del 2006. Successivamente si è assistito a un aumento fino al 10,5% del 2014 e poi ad una riduzione fino al 7,6% del 2016. Infine, la prevalenza di HIV si è notevolmente ridotta tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST, passando dal 64,2% del periodo 1991-1995 al 9,9% del periodo 2011-2016.

Durante l'intero periodo (1991-2016), nei soggetti con IST HIV positivi si osserva un decremento della percentuale dei nuovi HIV positivi. In particolare, la più alta percentuale di soggetti con IST nuovi HIV positivi si è osservata nel 2000 (45,5%) e nel 2008 (52,5%), mentre la più bassa percentuale di soggetti con IST nuovi HIV positivi si è osservata nel 1996 (12,9%) e nel 2015 (13,0%).

Sintesi finale

I dati raccolti dal Sistema di sorveglianza delle IST basato su centri clinici indicano un aumento della percentuale di soggetti saggiati per HIV negli ultimi anni e una riduzione della prevalenza di HIV tra i casi segnalati, sottolineando la rilevante opera di prevenzione nei confronti dell'infezione da HIV che è stata condotta dai centri IST partecipanti alla sorveglianza negli ultimi due decenni. Tuttavia, la prevalenza di HIV mostra un evidente aumento dopo il 2008; i soggetti segnalati dopo il 2008 sono costituiti prevalentemente da MSM e da persone che già sapevano di essere HIV positive, suggerendo un'augmentata esposizione a rapporti sessuali non protetti in questi gruppi. Nel 2016, la prevalenza di HIV tra le persone con una IST confermata è stata circa sessanta volte più alta di quella stimata nella popolazione generale italiana. Questi risultati sottolineano l'urgenza di una proposta attiva del test HIV alle persone che afferiscono ai centri IST.

I dati sulla diffusione dell'infezione da HIV nei soggetti con IST saranno disponibili consultando il prossimo Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, che sarà pubblicato nel mese di giugno 2018.

Implementation of the National Plan of interventions against HIV/AIDS to control spreading of HIV, HBV and HCV infections in the community of inmates in Italy

Progetto privo di finanziamento per il 2017. Proposto per il finanziamento nell'ambito della Ricerca Finalizzata, 2018 – Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

La comunità dei detenuti è a più alto rischio di infezione da HIV, HCV e HBV rispetto alla popolazione generale e questo fatto costituisce un problema rilevante per la Sanità Pubblica. Nel 2017 è stato presentato al Ministero della Salute un progetto nell'ambito della Ricerca Finalizzata, il cui principale obiettivo è quello rispettare le direttive del Piano Nazionale di Interventi contro l'HIV e l'AIDS (PNAIDS) 2017-2019. Per il controllo dell'infezione da HIV e delle infezioni da HBV e HCV ad essa associate, il piano prevede azioni specifiche mirate alla prevenzione delle infezioni e alla formazione del personale sanitario e penitenziario a stretto contatto con i detenuti.

Il progetto prevede una collaborazione tra il CNAIDS, capofila del progetto, l'Università di Sassari e l'Ospedale Belcolle di Viterbo. In linea con il PNAIDS 2017-2019, gli obiettivi del progetto prevedono azioni di prevenzione delle infezioni nella comunità dei detenuti negli istituti di detenzione di Viterbo, Civitavecchia, Sassari ed Alghero e azioni di formazione del personale a contatto con i detenuti.

Le azioni di prevenzione sono: 1) stima della prevalenza delle infezioni da HIV, HBV e HCV nelle comunità di ogni istituto di detenzione; 2) indagine sulle forme genetiche di questi virus circolanti nelle comunità dei detenuti e identificazione delle varianti di questi virus portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza alle terapie specifiche; 3) interventi di educazione sanitaria della comunità dei detenuti, mirati alla prevenzione e alla gestione delle infezioni da HIV, HBV e HCV. Le attività di formazione prevedono l'organizzazione di workshops mirati ad operatori sanitari e al personale di polizia penitenziaria per la gestione delle infezioni da HIV, HBV e HCV in ambiente detentivo.

Il progetto prevede di arruolare un totale di circa 1200 detenuti, ai quali, dopo firma di un consenso informato, verrà chiesto di sottoporsi ai test per HIV, HBV e HCV, allo scopo di valutare la prevalenza di infezioni sostenute da questi virus e di caratterizzare i virus infettanti per il sottotipo o genotipo e di evidenziare la presenza di varianti dei virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci. Nell'occasione della proposta del test verrà offerta, a tutti i detenuti, anche un'adeguata informazione sulle modalità di trasmissione delle infezioni da HIV, HBV e HCV, utilizzando e discutendo le risposte alle domande di un questionario, riguardanti aspetti della biologia di HIV, HCV e HBV e le modalità di trasmissione di questi virus che ogni detenuto sarà invitato a fornire. Infine, si organizzeranno i corsi di formazione del personale a contatto con i detenuti con l'intervento di esperti del CNAIDS, del Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS e della Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMSPE).