

ATTI PARLAMENTARI

XVIII LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. XCVII
n. 3

RELAZIONE

SULLO STATO DI ATTUAZIONE
DELLE STRATEGIE ATTIVATE PER
FRONTEGGIARE L'INFEZIONE DA HIV

(Anno 2019)

(Articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n.135)

Presentata dal Ministro della salute

(SPERANZA)

Trasmessa alla Presidenza il 30 luglio 2021

PAGINA BIANCA



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

Ufficio 05 Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale

Relazione al Parlamento 2019

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

PAGINA BIANCA

INDICE**Lista degli acronimi e delle abbreviazioni** pag. 5**Presentazione** pag. 8**ATTIVITÀ DEL MINISTERO DELLA SALUTE** pag. 14**Introduzione****1.1** Iniziative informativo-educative per la prevenzione e la lotta contro l'HIV/AIDS pag. 15**1.2** Comitato Tecnico Sanitario (CTS), Sezione L e M pag. 17**1.3** Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2019 pag. 25**1.4** Progetti di ricerca. Area Progettuale Prevenzione AIDS pag. 26**1.5** Programma CCM – Area progettuale 2018 pag. 33**1.6** Riassegnazioni 2019 – spese per attività di programmazione e sorveglianza a tutela della salute umana pag. 37**1.7** Progetti di ricerca finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296 pag. 42**1.8** Bando della ricerca finalizzata pag. 54**1.9** Legge 5 giugno 1990, n. 135: finanziamenti pag. 59**ATTIVITÀ DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS)** pag. 60**Introduzione****2.1** Attività di sorveglianza e di servizio pag. 62**2.2** Attività di ricerca: pag. 90**2.3** Attività di formazione, di consulenza e di controllo pag. 139**2.4.** Pubblicazioni rilevanti pag. 141

PAGINA BIANCA

Lista degli acronimi e delle abbreviazioni

- AI:** Avidity Index
- AIDS:** Acquired Immunodeficiency Syndrome
- AIFA:** Agenzia Italiana del Farmaco
- aMASE:** Advancing Migrant Access to health Services in Europe
- APOBEC3A:** Apolipoprotein B mRNA editing Enzyme, Catalytic polypeptide-like 3A
- ART:** Antiretroviral Therapy
- ASL:** Azienda Sanitaria Locale
- BALB/C:** Bagg Albino Laboratory Bred strain/genotype
- bNAb:** Broadly Neutralizing Antibodies
- cART:** Combined Antiretroviral Therapy
- CC:** cancro della cervice uterina
- CCL2:** C-C motif Chemokine Ligand
- CCM:** Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie
- CCR5:** C-C Chemokine Receptor type 5
- CD:** Cluster Difference
- CHWs:** Community Health Workers
- CI:** Confidence Interval
- CIN:** Neoplasia Intraepiteliale Cervicale
- CKS:** Classical Kaposi's Sarcoma
- COA:** Centro Operativo AIDS
- CRF:** Circulating Recombinant Forms
- CRO:** Centro Riferimento Oncologico oppure Contract Research Organization
- CTS:** Comitato Tecnico Sanitario
- CXCL-10:** CXC Chemokine Ligand 10
- DAA:** Direct Acting Antiviral
- DC:** Dendritic Cell
- DGCOREI:** Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei ed internazionali
- DGCS:** Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo
- DGPRES:** Direzione Generale della Prevenzione sanitaria
- DHIS:** District Health Information System
- DM:** Decreto Ministeriale
- DNA:** Deoxyribonucleic Acid
- DPA:** Dipartimento Politiche Antidroga
- DPP4:** Dipeptidil-Peptidasi IV
- DTPI:** Diagnosi e Terapia Precoce delle Infezioni droga-correlate
- EAVI:** European AIDS Vaccine Initiative
- ECDC:** European Center for Disease prevention and Control

ELISA: Enzyme-Linked Immunofluorescent Assay
EMZ: Ethno Medical Centre
Env: Envelope
Gag: Group Antigens
GARPR: Global AIDS Response Progress Reporting
GCLP: Good Clinical Laboratory Practice
GCP: Good Clinical Practice
GFP: Green Fluorescent Protein
GMP: Good Manufacturing Practice
GLP: Good Laboratory Practice
GTID: Gruppo Tecnico Interregionale delle Dipendenze
GTP: Guanosin 5'-Triphosphate
GTPasi: Enzima idrolizzante GTP
HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy
HBV: Hepatitis B Virus
HCV: Hepatitis C Virus
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HTI: HIVACAT T-cell Immunogen
HUVEC: Human Umbilical Vein Endothelial Cells
IDLV: Integrase Defective Lentiviral Vector
IDU: Injecting Drug User
IFN: Interferon
IFO: Istituti Fisioterapici Ospitalieri
IND: Indinavir
IP-10: IFN-inducible Protein 10
IQR: Interquartile Range
ISS: Istituto Superiore di Sanità
IST: Infezioni a Trasmissione Sessuale
IRCCS: Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
ISTAT: Istituto Nazionale di Statistica
KS: Kaposi's Sarcoma
MAE: Ministero Affari Esteri
MCC: Medicines Control Council
MdS: Ministero della Salute
MeCRU: Medunsa Clinical Research Unit
mL: Millilitro
MMP: Metalloproteasi della Matrice
MRC: Medical Research Council
MSM: Men who have Sex with Men (Maschi che fanno Sesso con Maschi)
M to F: transgender da Maschile a Femminile
MU: Mekelle University

MX1: Myxovirus Resistance Protein 1
NDOH: National Department of Health
NFDR: Non Fattori Di Rischio
NFP: National Focal Point
NHP: Non Human Primates
NIMART: Nurse Initiated Management of ART
OBS: Observational Study
OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità
ONG: Organizzazione Non Governativa
PA: Provincia Autonoma
PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells
PI: Protease Inhibitor
Pol: Polymerase
PEP: profilassi post esposizione
PLWHA: persone che vivono con HIV AIDS
PrEP: profilassi pre esposizione
PWUD: Persone che usano droghe
RCF: Ricerca psico-socio Comportamentale, Comunicazione, Formazione
RDS: Respondent Driven Sampling
RNA: Ribonucleid Acid
RNAIDS o RAIDS: Registro Nazionale AIDS
Ser.D: Servizi per le Dipendenze
Ser.T: Servizi per le Tossicodipendenze
SIV: Simian Immunodeficiency Virus
SOP: Standard Operating Procedures
SSN: Servizio Sanitario Nazionale
SVEU: Simian Vaccine Evaluation Unit
TasP trattamento come prevenzione
Tat: Transactivator of Transcription protein
TB: Tubercolosi
THB: Tigray Health Bureau
TLS: Time and Location Sampling
TV AIDS e IST: Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse
UE/AEE: Unione Europea/Area Economica Europea
UNAIDS: United Nations Programme on HIV/AIDS
UNGASS: United Nations General Assembly Special Session
UO: Unità Operativa
WHO: World Health Organization
WSUHVRU: Walter Sisulu University HIV Virus Research Unit
µL: Microlitro

Presentazione

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

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

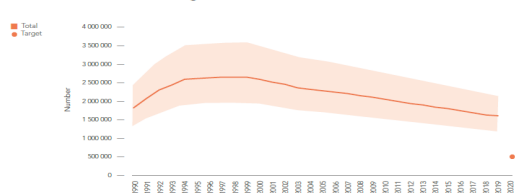
Per quanto riguarda l'attività svolta dall'Istituto superiore di sanità, sono riportate le iniziative svolte in tema di sorveglianza dell'infezione da HIV/AIDS, di ricerca, di formazione e di consulenza telefonica (Telefono Verde AIDS e IST).

Epidemiologia a livello globale¹

Secondo il recente Report UNAIDS 2020, 38 milioni di persone vivono con l'HIV di cui 25,4 milioni sono in trattamento. Sono, quindi, 12,6 milioni le persone in attesa di cure, a livello globale. Le nuove infezioni da HIV, dal 2010, si sono ridotte del 23% grazie in gran parte a un sostanziale calo del 38% in Africa orientale e meridionale. Ma le infezioni da HIV sono aumentate del 72% nell'Europa dell'Est e in Asia centrale, del 22% in Medio Oriente e Nord Africa e del 21% in America Latina.

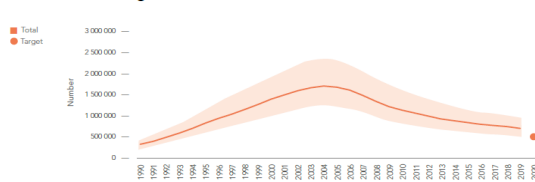
A livello globale, nel 2019 si sono osservati 690.000 decessi per AIDS e 1,7 milioni di nuove infezioni da HIV.

Number of new HIV infections, global, 1990–2019



Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2020 (see <https://aidsinfo.unaids.org/>).

AIDS-related deaths, global, 1990–2019

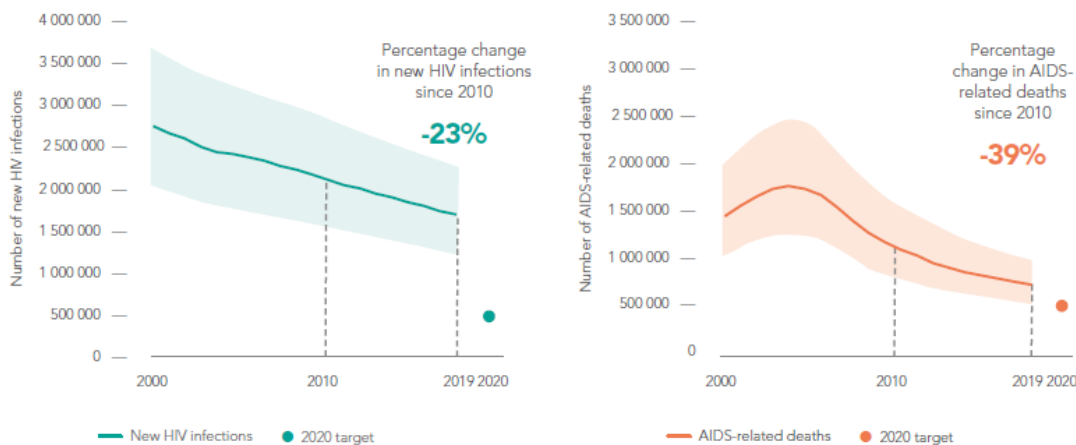


Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2020 (see <https://aidsinfo.unaids.org/>).

¹ https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf

Si stima che l'aumentato accesso alla terapia antiretrovirale abbia evitato circa 12,1 milioni di decessi per AIDS a partire dal 2010.

Number of new HIV infections and AIDS-related deaths, global, 2000–2019



Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2020 (see <https://aidsinfo.unaids.org/>).

Tuttavia, i progressi nella prevenzione della trasmissione dell'HIV rimangono troppo lenti.

Quattro anni fa, l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (ONU) ha convenuto che l'obiettivo di raggiungere la fine dell'epidemia di AIDS entro il 2030 avrebbe richiesto un'espansione accelerata dei servizi per l'HIV, oltre a un contesto favorevole alla difesa dei diritti umani. Sono stati concordati obiettivi intermedi da raggiungere entro la fine del 2020. Decine di Paesi di diversi contesti geografici, economici ed epidemici sono sulla buona strada o quasi per raggiungere molti di questi impegni, dimostrando che obiettivi audaci possono essere raggiunti con sufficiente volontà politica, risorse finanziarie e impegno da parte della comunità.

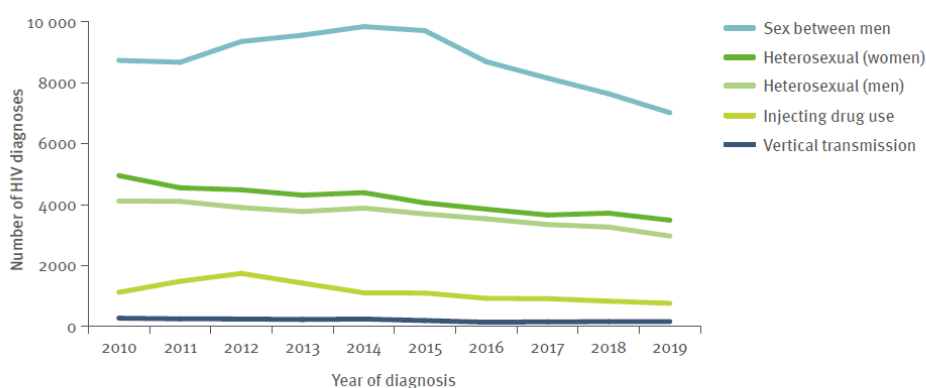
Il filo conduttore tra questi paesi è la determinazione della leadership politica sull'AIDS, il forte impegno della comunità, l'approccio multisettoriale e basato sui diritti e l'uso coerente delle evidenze scientifiche per guidare l'azione concertata.

I dati aggregati riportati all'UNAIDS dai paesi mostrano che sono state investite poche risorse e non si è riusciti a piegare le curve delle nuove infezioni da HIV e dei decessi per AIDS in modo così significativo come era stato previsto dalla Strategia di Fast-Track dell'UNAIDS. Di conseguenza, gli obiettivi per il 2020 di ridurre a meno di 500.000 i decessi per AIDS e a meno di 500.000 le nuove infezioni da HIV non saranno raggiunti.

Epidemiologia a livello europeo²

Sebbene l'infezione da HIV possa essere evitata con un'adeguata prevenzione, la trasmissione dell'HIV continua in tutta la regione europea dell'OMS. Nel 2019, l'ECDC (Centro Europeo per il controllo delle Malattie) /WHO Regional Office for Europe hanno riportato 136.449 nuove diagnosi di infezione da HIV in 47 dei 53 Stati membri della Regione, comprese 24.801 nuove diagnosi nei paesi dell'Unione Europea/Spazio economico europeo (UE/SEE).

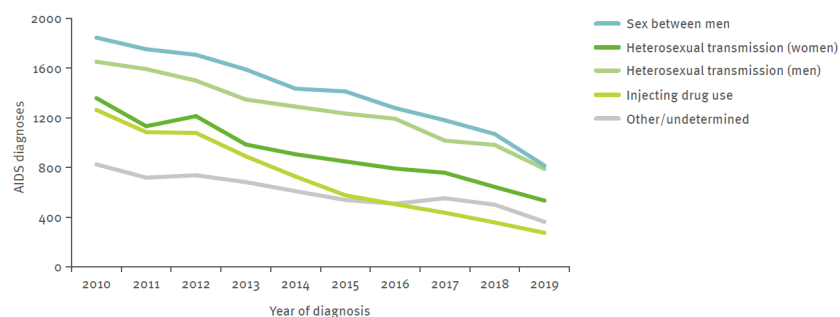
HIV diagnoses, by year of diagnosis and transmission mode, adjusted for reporting delay and missing transmission imputed, EU/EEA, 2010–2019



Note: data from 24 EU/EEA countries included. HIV diagnoses reported by Iceland, Ireland, Malta and Poland excluded due to incomplete reporting on transmission mode during some years of the period; diagnoses reported by Belgium, Italy and Spain excluded due to incomplete reporting during a portion of the period.

Nel 2019 sono stati diagnosticati 12.535 casi di AIDS in 45 Paesi della regione europea dell'OMS, di cui 2772 diagnosticati da 29 paesi dell'UE/SEE. Il 74% di queste diagnosi, generalmente, sono state effettuate entro 90 giorni dalla diagnosi di HIV. Questo indica che la maggior parte dei casi di AIDS sono dovuti a diagnosi tardiva di infezione da HIV.

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



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

² <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2020.pdf>

I dati delle nuove diagnosi di HIV, riportati nel rapporto ECDC/WHO Regional Office for Europe, sono riferiti al periodo appena antecedente l'inizio della pandemia COVID-19. L'impatto della pandemia sulle istituzioni coinvolte nella sorveglianza e nella risposta all'HIV è stato avvertito durante le fasi di raccolta ed elaborazione dei dati. Diversi paesi hanno richiesto più tempo del solito per presentare i dati relativi al 2019 su HIV e AIDS o hanno comunicato che i ritardi di segnalazione potrebbero aumentare.

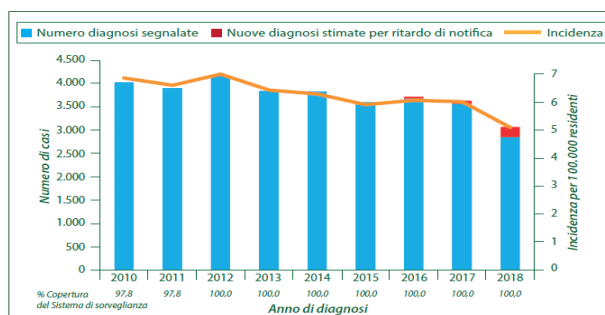
Il numero di persone che vivono con HIV non diagnosticato è in aumento nella regione europea dell'OMS. Nell'ultimo decennio, si stima che ogni anno siano state infettate più persone di quante ne siano state diagnosticate. Al contrario, la proporzione di coloro che vivono con HIV non diagnosticato, nei paesi dell'UE/SEE, sta diminuendo.

Il cambiamento dell'epidemiologia delle infezioni da HIV osservato nei paesi dell'UE/SEE nell'ultimo decennio suggerisce che alcuni obiettivi sono stati raggiunti, in particolare nella riduzione delle infezioni attribuite alla trasmissione eterosessuale e all'uso di droghe per via parenterale. Più recentemente, sono stati fatti passi avanti anche nella riduzione del numero di infezioni in MSM in alcuni paesi UE/SEE. Queste tendenze epidemiologiche indicano anche, tuttavia, che è fondamentale sostenere e, in alcuni paesi, rafforzare gli interventi di prevenzione dell'HIV basati sull'evidenza, adattati al contesto epidemiologico locale e rivolti alle persone più a rischio.

Epidemiologia a livello nazionale³

In Italia, i dati disponibili più recenti indicano che nel 2018, sono state segnalate 2.847 nuove diagnosi di infezione da HIV (questo numero potrebbe aumentare nei prossimi anni a causa del ritardo di notifica) pari a un'incidenza di 4,7 nuovi casi di infezione da HIV ogni 100.000 residenti. L'Italia, in termini di incidenza delle nuove diagnosi HIV, si colloca lievemente al di sotto della media dei Paesi dell'Unione Europea (5,1 casi per 100.000 residenti). L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è diminuita lievemente tra il 2012 e il 2015, mostrando un andamento pressoché stabile dal 2015 al 2017, mentre nel 2018 è stata osservata un'evidente diminuzione dei casi in tutte le regioni. Nel 2018, tra le regioni con un numero superiore a un milione e mezzo di abitanti, le incidenze più alte sono state registrate in Lazio, Toscana e Liguria. Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2018 sono maschi nell'85,6% dei casi. L'età mediana è di 39 anni per i maschi e di 38 anni per le femmine.

³ <https://www.iss.it/documents/20126/0/COA.pdf/83256a61-57a2-9abc-cd4e-5bfdbdf9afd?t=1606490648406>



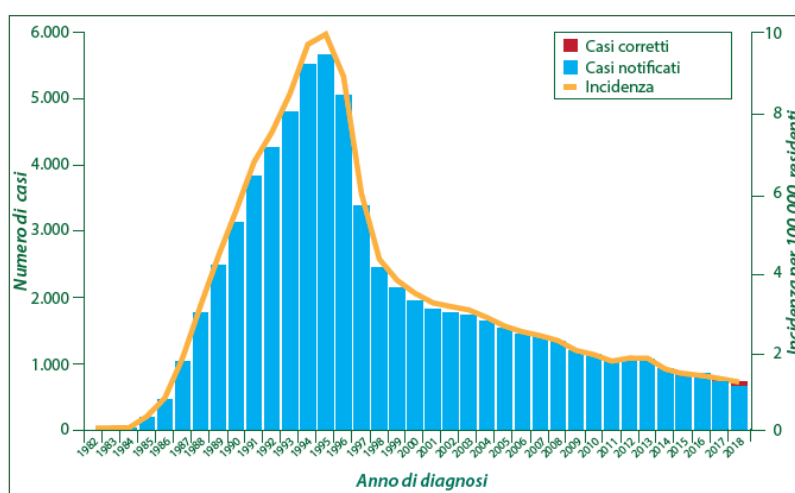
Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV e incidenza corrette per ritardo di notifica (2010-2018)

(Fonte COA ISS)

Nel 2018, la maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da HIV era attribuibile a rapporti sessuali non protetti, che costituivano l'80,2% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 41,2%; maschi che fanno sesso con maschi - MSM 39,0%).

Dall'inizio dell'epidemia (1982) a oggi sono stati segnalati 70.567 casi di AIDS, di cui 45.347 deceduti entro il 2016. Nel 2018 sono stati diagnosticati 661 nuovi casi di AIDS pari a un'incidenza di 1,1 nuovi casi per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS è in lieve costante diminuzione. È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presenta un'infezione fungina, mentre è aumentata la quota di pazienti con un'infezione virale o un tumore.

Nel 2018, quasi il 75% delle persone diagnosticate con AIDS non aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Nel tempo è aumentata la proporzione delle persone con nuova diagnosi di AIDS che ignora la propria sieropositività e ha scoperto di essere HIV positiva nel semestre precedente la diagnosi di AIDS, passando dal 48,2% nel 2000 al 74,6% nel 2018.



- Numero dei casi di AIDS e incidenza per anno di diagnosi, corretti per ritardo di notifica (1982-2018)

(Fonte COA ISS)

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

A più di tre decenni dall'inizio dell'epidemia da HIV, sono stati fatti grandi progressi sia a livello nazionale che internazionale nel controllo della diffusione delle infezioni, anche se c'è ancora molto da fare.

L'HIV e l'AIDS rappresentano un problema di sanità pubblica importante per il nostro paese e bisogna impegnarsi per raggiungere gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali.

I punti chiave per ridurre le nuove infezioni da HIV, come suggerito dagli organismi internazionali, consistono nel garantire una diagnosi tempestiva, la cura e il trattamento per coloro che convivono con l'HIV; indirizzare le risorse di prevenzione verso le popolazioni chiave; garantire che le strategie di prevenzione più efficaci siano implementate; e continuare a condurre ricerche.

Il Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) è un documento innovativo che è stato elaborato coinvolgendo attivamente la società civile. Sono stati affrontati temi quali l'informazione, i programmi di prevenzione combinati, l'accesso al test HIV e ai trattamenti, il mantenimento in cura, la TasP, la lotta allo stigma e alle discriminazioni, supportati da evidenze scientifiche e prestando attenzione alle priorità di salute pubblica e dei singoli.

Gli obiettivi del Piano aderiscono a quelli indicati dalle principali agenzie internazionali, UNAIDS, OMS, ECDC, che puntano a debellare l'AIDS entro il 2030 attraverso un drastico calo delle nuove infezioni tra adulti e l'attuazione del principio "90-90-90".

È fondamentale coinvolgere tutti gli attori che operano nel campo dell'HIV, le istituzioni, le due Sezioni per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario (Sezione per la lotta contro l'Aids e Sezione del volontariato per la lotta contro l'Aids), i clinici e i ricercatori del settore, le associazioni dei pazienti e di volontariato per la lotta all'AIDS, le società scientifiche, al fine di condividere nuove strategie da implementare nel nostro Paese per porre fine all'epidemia.

Roberto Speranza

Attività del Ministero della salute

Introduzione

Nel 2019 il Ministero della salute ha svolto diverse attività, in tema di HIV e AIDS, riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, l'assistenza e la cura, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno dell'attività del volontariato.

Nell'ambito della promozione delle attività di prevenzione delle infezioni da HIV e delle attività di sostegno alle persone affette da tale patologia, nel 2018, il Ministero della salute ha gestito e coordinato la predisposizione di documenti per l'implementazione del Piano Nazionale di interventi contro HIV e AIDS (PNAIDS).

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

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

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

In particolare, è stato costituito un gruppo di lavoro per la comunicazione composto da membri designati delle due diverse sezioni del CTS e da rappresentanti del Ministero della Salute. L’istituzione di tale gruppo consente una piena concertazione e condivisione delle iniziative di informazione e comunicazione in tutte le fasi del processo - dalla progettazione alla realizzazione - nell’ottica indicata dal Piano nazionale AIDS.

Tanto premesso, nel 2019 sono state realizzate diverse iniziative di comunicazione così connotate.

Nel periodo estivo è stata diffusa la campagna di comunicazione “**Con l’HIV non si scherza**” **#HIVriguarda tutti**, rivolta a tutta la popolazione, che ha visto come testimonial gli attori **Stefano Fresi, Francesco Montanari, Dario Vergassola** e la youtuber **Sofia Viscardi**.

Obiettivi prioritari della campagna sono stati quelli di responsabilizzare il singolo nei confronti della propria salute e verso quella degli altri, sensibilizzare tutti verso la lotta allo stigma e promuovere il ricorso al test dell’HIV.

Per la campagna sono stati realizzati:

- **3 spot** televisivi della durata di 30 secondi, interpretati da Stefano Fresi, Francesco Montanari e Sofia Viscardi;
- **1 pillola web** con protagonista Sofia Viscardi, molto seguita ed apprezzata dai giovani;
- **1 pillola web** di backstage con Vergassola, Fresi e Montanari dove si invita a fare il test dell’Hiv;
- **4 creatività stampa**, uno per testimonial, con un messaggio di prevenzione personalizzato.

Durante il periodo di diffusione della campagna si è curato un piano di lancio e sponsorizzazione della stessa sui canali social che ha portato un ottimo risultato in termini di visualizzazione dei video.

Più precisamente ci sono state oltre 7 milioni di riproduzioni complessive dei diversi video su Facebook, circa 10.000 su Twitter e circa 17.000 su Youtube.

Tutti i prodotti invitano ad approfondire gli argomenti sul sito www.salute.gov.it/hiv-aids e a chiamare il Telefono verde Aids e infezioni sessualmente trasmesse - 800 861 061 gestito dall'Istituto Superiore di Sanità.

Inoltre, è stata realizzata una collaborazione a titolo gratuito con SKY nell'ambito della trasmissione "Xfactor" attraverso delle video interviste in cui l'influencer Sofia Viscardi ha "interrogato" i concorrenti di X- Factor su HIV e AIDS.

Infine, in occasione della celebrazione della **Giornata mondiale contro l'Aids del 1° dicembre** è stato diffuso uno spot radiofonico sulle principali emittenti radiofoniche commerciali nazionali previa pianificazione pubblicitaria. Nella predetta giornata è stato, altresì, illuminato il Colosseo di rosso ed è stata proiettato il logo 'STOP AIDS' sulla facciata antistante a Via dei Fori Imperiali.

L'iniziativa, che ha visto la presenza del sig. Ministro, è stata promossa in collaborazione con le associazioni di settore. Per l'occasione, al fine di informare e sensibilizzare i presenti sul tema della prevenzione, è stato allestito un info point presidiato dal personale del Ministero per la distribuzione di materiali informativi e gadget.

Per diffondere e dare risalto mediatico all'installazione e diffondere questo messaggio in maniera virale, sui social media sono stati installati due corner 'photo-boot' per permettere a tutti i presenti di scattare una foto commemorativa della giornata in una cornice logata e con lo sfondo del Colosseo colorato di rosso.

1.2 Comitato Tecnico Sanitario (CTS):

Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sez. L) e Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M)

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

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

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

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

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

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

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

Attività svolte dalle Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario nel 2019

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

Il Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) rappresenta il documento programmatico finalizzato a contrastare la diffusione dell'infezione da HIV. Il Piano, previsto dalla Legge 135/90, contempla l'attuazione di interventi di carattere pluriennale riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, l'assistenza e la cura, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno dell'attività del volontariato. Il 26 ottobre 2017 ne è stata sancita l'Intesa Stato/regioni. L'Intesa ha stabilito, tra l'altro, che stante la mutata situazione epidemiologica nel nostro Paese, il Ministero della salute e le Regioni dovranno dare attuazione al Piano, anche al fine di orientare in modo efficiente le risorse finanziarie disponibili a legislazione vigente mediante la costituzione di appositi gruppi di lavoro. Il Ministero, in collaborazione con le Regioni, dovrà promuovere iniziative di formazione e di aggiornamento degli operatori coinvolti nella cura e nell'assistenza nei luoghi di cura e nella assistenza sul territorio delle persone con infezione da virus HIV e con sindrome da AIDS, definire strategie di informazione in favore della popolazione generale e delle persone con comportamenti a rischio (popolazioni chiave), indicare criteri omogenei che indirizzino la stesura dei PDTA regionali. Tra i compiti prioritari è stata, inoltre, definita la necessità di predisporre un'unica scheda di segnalazione uniforme per tutte le Regioni, da utilizzare sia per la prima diagnosi di HIV che per la prima diagnosi di AIDS. Infine, si è concordato sulla necessità di procedere a una revisione della legge n. 135/1990 e dei relativi decreti attuativi.

Pertanto, per l'implementazione del PNAIDS sono stati costituiti quattro gruppi di lavoro (aree: Prevenzione, Formazione operatori, Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale – *Retention in Care*, Dati/Sorveglianza), coordinati dalla Dr.ssa Caraglia (Rappresentante Ministero), dal Prof. Galli (Presidente SIMIT), dalla Dr.ssa Rancilio (Rappresentante CTS) e dalla Dr.ssa Napoletano

(Rappresentante del Coordinamento Interregionale di Prevenzione). I gruppi sono composti da rappresentanti delle Regioni, delle Sezioni L e M del CTS e di società scientifiche.

Il ‘*gruppo di lavoro Prevenzione*’ ha come focus le azioni principalmente rivolte alle *key population* (MSM: maschi che fanno sesso con maschi, persone che utilizzano sostanze, detenuti, lavoratori e lavoratrici del sesso: *sex workers*, persone transgender, persone che afferiscono ai centri IST, migranti), come indica il PNAIDS, introducendo il nuovo concetto di “prevenzione combinata” che deve tenere conto delle evidenze scientifiche recenti relative a TasP, PrEP e PEP. Il gruppo ha predisposto il ‘*Documento tecnico-scientifico sul rationale di utilizzo, la definizione delle popolazioni target, e le procedure operative di accesso e monitoraggio della PrEP*’. Nel documento sono analizzati il rationale di utilizzo, la definizione della popolazione target e le procedure operative di un protocollo di accesso alla PrEP in una condizione di “*real-world*” in Italia. Tutte le azioni prevedono necessariamente il coinvolgimento delle associazioni della società civile e dei pazienti. Compete a questo gruppo anche la definizione degli interventi presso i SERD e i centri MTS e l’implementazione delle iniziative per l’attuazione del test, in stretta connessione con il gruppo di lavoro sul Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. Inoltre, è di competenza del gruppo l’individuazione di temi e bisogni per le campagne di prevenzione rivolte alla popolazione generale e al mondo giovanile in contesto extrascolastico. Pertanto, un sottogruppo, il ‘*gruppo di lavoro comunicazione*’ si confronta regolarmente con la Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei ed internazionali (DGCOREI) per decidere i temi delle **campagne di comunicazione HIV/AIDS**, monitorando l’efficacia delle precedenti. Le Regioni si stanno attivando, sulla base delle indicazioni fornite dal Ministero della salute, alla costituzione o ricostituzione delle **Commissioni Regionali AIDS**, previste dalla Legge 135/90 e dal PNAIDS, per consentire l’immediata realizzazione degli interventi di prevenzione e lotta all’AIDS.

Il ‘*gruppo di lavoro Formazione*’, ha il compito di individuare ed implementare azioni di aggiornamento continuo del personale dei Centri Clinici e dei servizi a contatto con le *key population* ma anche azioni rivolte ai MMG e ai Farmacisti (autotest). La formazione permanente delle figure deputate a gestire gli interventi di prevenzione, di offerta del test ed accesso precoce alla diagnosi di infezione da HIV, del contatto con e del mantenimento nel percorso di cura (*linkage to care* e *retention in care*) rappresenta un punto centrale a garanzia dell’efficacia e praticabilità degli interventi del Piano Nazionale AIDS per quanto riguarda sia gli aspetti clinici, compresa la gestione delle comorbidità in particolare delle infezioni sessualmente trasmesse (IST), sia gli aspetti psicosociali. La formazione continua degli operatori socio-sanitari impegnati nella prevenzione, diagnosi, cura e assistenza della persona coinvolta nelle problematiche legate all’infezione da HIV, all’AIDS e, più in generale, alle

IST è prevista dalle linee guida e dai piani di intervento delle agenzie internazionali a cui il Piano si allinea.

Oggetto del ‘*gruppo di lavoro sul Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale – Retention in Care*’ è la costituzione di una rete assistenziale nazionale che consenta di ottimizzare la *retention in care* e gli interventi assistenziali, con particolare riferimento alle condizioni di maggior fragilità e disagio sociale, in rapporto con le risorse del territorio (enti pubblici e Terzo settore), con i servizi sanitari territoriali, di assistenza domiciliare, con le Case alloggio e le cure palliative. In tale rete dovranno essere incluse le persone detenute, durante il periodo di reclusione e dopo il rilascio. È stato realizzato il ‘Documento per gli interventi sulla popolazione carceraria’, che si articola nei seguenti paragrafi: Epidemiologia e Prevenzione, Formazione del Personale Sanitario e non, Interventi per la prevenzione e la promozione della salute in ambito penitenziario, Educazione Sanitaria della popolazione detenuta, Riduzione del danno, Offerta del Test HIV, Assistenza e offerta terapeutica al paziente detenuto HIV+, Continuità terapeutica. Il gruppo di lavoro si occupa anche dell’implementazione del *linkage to care* (ottimizzazione dei percorsi tra esecuzione del test e presa in carico da parte dei Centri clinici) e dell’armonizzazione della gestione della terapia e dell’accesso ai farmaci sul territorio nazionale.

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

Un sottogruppo contribuisce alla stesura del fascicolo del Notiziario annuale del COA dell'Istituto Superiore di Sanità dedicato all'aggiornamento dei flussi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS.

Il COA pubblica annualmente il Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità dedicato all'aggiornamento di questi flussi di sorveglianza. Il Notiziario del 2019 ha presentato i dati nazionali delle nuove diagnosi di infezione da HIV aggiornati al 31 dicembre 2018 e pervenuti al COA entro il 31 maggio 2019.

I dati sulla sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS sono disponibili online all'indirizzo: https://www.iss.it/documents/20126/45616/AGGIORNAMENTO_HIV_2018.pdf/14e3206f-bd4d-0054-4568-4508556f61d2?t=1581096394022

Dublin Declaration reporting 2019

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

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

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

ECDC ha adottato l'approccio di monitorare la risposta all'HIV ogni due anni. Nel 2018, i paesi dell'UE/EEA, tra cui l'Italia, non sono stati tenuti a segnalare i dati all'UNAIDS GAM online, ma per conto di UNAIDS e OMS, ECDC ha raccolto e condiviso tutti i dati ritenuti rilevanti da UNAIDS e OMS per inserirli nelle relazioni globali GAM, AIDSinfo e UNAIDS. Nel 2019, si è concordato che ECDC continui a monitorare la risposta all'HIV, anche nei cosiddetti anni dispari. Ci sono state molte discussioni tra UNAIDS e ECDC sul modo e sugli indicatori da includere nel report 2019. L'ECDC

ha ritenuto di includere negli anni dispari solo una serie limitata di indicatori (continuum of care, PrEP, testing) e solo dati aggiornati.

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

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

Per approfondimenti consultare i seguenti link:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-combination-prevention-monitoring-implementation-dublin-declaration>

<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report>

Consensus Conference su UequalsU (U=U)'

Il 12 novembre 2019 presso il Ministero della Salute si è tenuta una Conferenza di Consenso (CC) su UequalsU (U=U) allo scopo di raggiungere un consenso sui dati disponibili relativamente alle condizioni di non trasmissibilità di HIV e sulle implicazioni di quest'ultima in diversi ambiti, ciò al fine di facilitare l'applicazione nella pratica corrente di quanto è già stato definito scientificamente. Le finalità sono state inoltre quelle di fornire agli specialisti infettivologi un punto di riferimento e un utile strumento di lavoro, nonché di promuovere una corretta informazione per le persone con HIV e per la società nel suo complesso.

La CC è stata promossa da: Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali – SIMIT, Italian Conference on AIDS and Antiviral Research – ICAR, Associazioni per la Lotta contro l'AIDS.

La quasi totalità dei componenti delle sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario hanno partecipato alla CC in qualità di Chairs, Coordinatori Developers, Developers, Panelisti e Stakeholder esterni.

Nel documento che è stato realizzato successivamente alla CC è stata rivista l'ampia evidenza scientifica che supporta l'efficacia della terapia antiretrovirale nella prevenzione della trasmissione dell'infezione da HIV (riassunta nella sigla U=U) da persone che hanno raggiunto la soppressione virologica. Questa evidenza non deve in alcun modo scoraggiare, nei rapporti sessuali con persone HIV-positive con viremia rilevabile o con persone con stato sierologico/virologico per HIV non noto,

l'uso di altri mezzi di prevenzione quali il profilattico o la Profilassi Pre-Esposizione (PrEP). Riguardo l'uso del profilattico va anche ricordato il ruolo essenziale che riveste al fine della prevenzione di altre infezioni sessualmente trasmissibili (IST).

Inoltre, va precisato che nel documento non sono stati analizzati i temi relativi alla trasmissione attraverso trasfusione, scambio di siringhe o aghi infetti, trapianti, gravidanza, allattamento e agli effetti della terapia su tali modalità di trasmissione.

Il Gruppo di lavoro per l'elaborazione dei documenti si è avvalso della consulenza di esperti sui profili bioetici e giuridici.

I coordinatori, gli estensori e gli esperti invitati a partecipare alla CC hanno rilasciato una dichiarazione in merito ai propri potenziali conflitti di interessi.

Il documento finale è stato sottoscritto da tutti i partecipanti alla CC (rappresentanti della SIMIT, di ICAR, delle associazioni per la Lotta contro l'AIDS, della Sezione L e M del Comitato Tecnico Sanitario, dell'Istituto Superiore di Sanità).

(Il documento è consultabile al seguente link: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2903_allegato.pdf)

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

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

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

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

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

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

<http://www.salute.gov.it/portale/hiv/dettaglioContenutiHIV.jsp?lingua=italiano&id=200&area=aids&menu=vuoto>

La Sezione M ha scelto, nel 2019, la linea di intervento e la tematica per il progetto, finanziabile coi fondi disponibili per l'esercizio finanziario 2019, pari a € 115.911,00.

È stato, pertanto, predisposto un Avviso Pubblico, pubblicato sul Portale ministeriale (http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=207), per una manifestazione di interesse per la realizzazione di un progetto di intervento nel seguente ambito:

"Studio di fattibilità per mettere a sistema una procedura di raccolta dati sulla popolazione con HIV in grado di descrivere la "cascade" non solo in termini generali, ma anche per genere e età e per popolazioni chiave."

Il Comitato di valutazione (composto da rappresentanti del Ministero della Salute e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario), previsto nell'avviso pubblico del 6 agosto 2019 e istituito con decreto dirigenziale del 14 ottobre 2019, ha valutato l'unica proposta progettuale pervenuta *"Definizione di una metodologia standardizzata per il monitoraggio del Continuum of Care di HIV in Italia."* presentata dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS. La proposta, che ha rispettato i requisiti di ammissibilità, è stata valutata positivamente dal Comitato che le ha assegnato un punteggio di 80 e ne ha pertanto approvato il finanziamento.

1.3 Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2019

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

Il 'Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)' (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf) disposto dalla Legge 135/90, prevede l'attuazione di interventi di carattere pluriennale riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno all'attività del volontariato.

Il 26 ottobre 2017 è stata sancita l'Intesa tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)".

Dublin Declaration reporting 2019

Come sopra riferito, nel 2019 il questionario è stato compilato *online* da rappresentanti del Ministero della salute, delle due Sezioni per la lotta all'AIDS del CTS, dell'Istituto Superiore di sanità, di organizzazioni della società civile. I rappresentanti delle istituzioni governative e della società civile si sono confrontati collaborando in maniera efficace e costruttiva su vari aspetti della situazione nazionale sulla risposta alla lotta all'HIV/AIDS.

La compilazione del *Dublin Declaration reporting 2019* ha impegnato i componenti del gruppo di lavoro per raccogliere i dati disponibili su una serie limitata di indicatori (continuum of care, PrEP, testing).

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

Per approfondimenti consultare i seguenti link:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-combination-prevention-monitoring-implementation-dublin-declaration>

<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report>

1.4 Progetti di ricerca

Area Progettuale Prevenzione AIDS

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

È terminato nel 2019, il progetto finanziato nel 2016 ‘***Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità ed inapproprietezze nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale***’, della durata di 24 mesi, coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità. Le altre strutture coinvolte sono: Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università Sapienza, Roma; AOU Città della salute e della Scienza, SC Microbiologia e Virologia, Torino; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze e SOD Microbiologia e Virologia Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; Laboratorio di Malattie Sessualmente Trasmesse -Sezione di Dermatologia e Venereologia – Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia – Università di Napoli Federico II; Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone Palermo. U.O.C. 81.01.0 - Analisi di microbiologia, virologia e parassitologia- Università degli Studi di Palermo: Dipartimento PROSAMI.

L’obiettivo generale del progetto è quello di 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.

Il progetto ha previsto due fasi:

- I fase: è stato condotto uno studio retrospettivo che ha coinvolto 4 Unità Operative (UO) di riferimento per la diagnosi delle IST delle strutture universitarie di Torino (UO3), Firenze (UO4), Napoli (UO5) e Palermo (UO6). Ogni UO ha prodotto, utilizzando i dati archiviati di richieste di analisi, un elenco di specialisti infra-struttura, che avevano richiesto accertamenti di laboratorio per le IST nei 12 mesi precedenti l’inizio dello studio.
- II fase: è stato condotto uno studio prospettico che ha portato alla realizzazione di una rete di specialisti infrastruttura (a cui, ciascuna UO di riferimento, ha fatto una formazione ad hoc per partecipare al Progetto). Questi specialisti hanno arruolato persone con una diagnosi confermata

di IST e, per ciascun paziente, hanno raccolto (anonimamente) dati socio-demografici e clinici essenziali e ricostruito, sulla base dell'anamnesi patologica prossima, il percorso già effettuato da ciascuno in termini di visite, indagini microbiologiche e/o sierologiche e terapia per quella particolare IST. Gli specialisti hanno quindi riportato l'esito degli eventuali ulteriori accertamenti diagnostici e dei trattamenti prescritti al paziente, nonché l'efficacia della terapia valutata attraverso il follow-up. Inoltre, a tutti i pazienti inclusi nello studio è stato proposto il test HIV e, in caso di esito positivo, il test di avidità anticorpale per valutare se si trattasse di un'infezione da HIV recente.

Da gennaio 2018 al termine del Progetto, le quattro UO hanno inserito in piattaforma 1.501 pazienti con diagnosi di IST. Dei 1.501 pazienti con IST, 614 sono donne (40,9%) e 887 sono uomini (59,1%). L'età mediana è pari a 33 anni (range interquartile – IQR 26-43); nello specifico, l'età mediana è pari a 30 anni (IQR 25-40) nelle donne e a 34 anni (IQR 27-45) negli uomini.

L'86,4% (n. 1.297) dei pazienti con IST è italiano, il 13,6% (n. 204) è straniero; di questi ultimi, il 40,7% proviene dall'Africa, il 37,7% da altri Paesi Europei, il 15,7% dall'America e il 5,9% dall'Asia. Relativamente alle informazioni comportamentali, l'età mediana al primo rapporto sessuale è pari a 16 anni; in particolare, 17 anni per le donne e 16 anni per gli uomini.

Un quarto dei pazienti arruolati è asintomatico. Circa l'81% delle donne e l'86% degli uomini arruolati si è rivolto ad un solo medico prima di arrivare dallo specialista segnalatore per la visita attuale.

Le donne si rivolgono principalmente al ginecologo, gli uomini al MMG. Le richieste di indagini diagnostiche, così come l'aver eseguito una terapia, precedenti alla visita specialistica attuale si aggirano intorno al 10-20%. Gli specialisti segnalatori più consultati per la visita attuale sono, per le donne gli specialisti del centro IST, della ginecologia e delle malattie infettive, per gli uomini gli specialisti del centro IST, delle malattie infettive e della dermatologia. I condilomi genitali e l'infezione da *Chlamydia trachomatis* sono risultate le IST maggiormente diagnosticate.

L'incidenza di HIV nei pazienti arruolati (0,6%) è risultata essere circa 100 volte superiore a quella stimata nella popolazione generale italiana (a conferma che chi ha una IST ha un rischio maggiore di acquisire l'HIV)

È stato organizzato un incontro post evento finale del Progetto, dal taglio primariamente divulgativo, dedicato ai ragazzi con l'obiettivo di informare ed educare sul tema delle IST e la loro prevenzione, utilizzando linguaggi e modalità comunicative adeguate ai giovani. L'incontro ha coinvolto esperti nel settore, docenti, studenti e testimonial, che con tecniche innovative, hanno interagito tra loro individuando un linguaggio comune che ha consentito di tradurre il dato scientifico in un messaggio chiaro, compreso e non frainteso, per la tutela della salute sessuale.

Per approfondimenti riguardanti 'Informazioni generali sulla procedura - Esito della valutazione dei progetti relativi a: Miglioramento del percorso diagnostico-assistenziale delle infezioni sessualmente

trasmesse, consultare i seguenti link:

http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_4_1.jsp?lingua=italiano&id=148

http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_4_2_1.jsp?lingua=italiano&id=170

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2016, alla pagina 21 del seguente link:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2630_allegato.pdf

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
<i>Personale</i>	63.000
<i>Beni e servizi</i>	36.500
<i>Missioni</i>	37.500
<i>Spese generali</i>	10.820
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	19.000
Totale	166.820,00

È in corso il progetto finanziato nel 2017: **“Studio di fattibilità per la sorveglianza HIV/AIDS verso la costruzione di un’unica piattaforma nazionale”**, assegnato all’Istituto Superiore di Sanità – Centro Operativo AIDS (COA). La durata del progetto è di 24 mesi, il costo dell’iniziativa è stato di **Euro 67.987,00**.

La costruzione di un’unica scheda di rilevazione e la realizzazione della piattaforma unica di rilevazione costituiscono, per il Ministero della Salute e l’Istituto Superiore di Sanità, un obiettivo di sanità pubblica in quanto ottimizza le fasi di rilevazione delle infezioni e, conseguentemente, le necessarie azioni di intervento nonché il necessario adempimento per la piena attuazione del Sistema di sorveglianza HIV/AIDS di cui al DPCM 3 marzo 2017.

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

Obiettivi specifici sono:

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

- Individuazione del codice identificativo univoco da utilizzare per la notifica delle nuove diagnosi di HIV e AIDS.
- Identificazione dei parametri necessari alla realizzazione della piattaforma unica nazionale come ad esempio la definizione del flusso dei dati e la linkabilità con la serie storica dei dati HIV/AIDS ricavabili dai sistemi attuali. Nonché, la linkabilità con altri registri come il registro di mortalità ISTAT, per l'aggiornamento dello stato in vita delle persone con HIV e la linkabilità con il registro Tumori per indagini sulle patologie HIV correlate.

La fattibilità del progetto è garantita dalla ormai consolidata esperienza del COA nel management dei dati che storicamente confluiscono e vengono gestiti dal COA per entrambi i sistemi di sorveglianza HIV e AIDS, nonché dall'expertise del COA a livello nazionale ed internazionale nel campo dell'epidemiologia e della sorveglianza epidemiologica dell'infezione HIV e dell'AIDS. Infatti, dal 1982 il COA coordina la raccolta sistematica dei dati AIDS, raccolta che nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di sorveglianza nazionale assegnato al COA. Inoltre, dal 2008 il COA coordina il sistema di sorveglianza nazionale dell'infezione da HIV che raccoglie le notifiche delle persone che risultano positive per la prima volta al test HIV. Il COA è ECDC *contact point* per l'Italia per la sorveglianza dell'HIV, dell'AIDS e delle infezioni sessualmente trasmesse.

Le criticità consistono essenzialmente nella difficoltà di uniformare la sorveglianza HIV, essendo alcuni sistemi regionali attivi da oltre 10 anni ed ormai consolidati, e nella necessità di trovare un identificativo univoco che consenta la linkabilità dei dati tra registri (HIV, AIDS, morte, tumori, ecc). Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2017, alla pagina 38 del seguente link:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2776_allegato.pdf

PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

Nel 2018 è stato finanziato il Progetto: “L'uso di una rete di Point-Of-Care (POC) urbani per la prevenzione e diagnostica rapida delle infezioni sessualmente trasmissibili emergenti e ri-emergenti

in maschi che fanno sesso con maschi (MSM)” affidato agli Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma, la durata prevista è di 24 mesi, il costo dell’iniziativa è stato di **Euro 30.000,00**.

Negli ultimi anni, l’aumento dell’incidenza delle principali infezioni a trasmissione sessuale (IST) compresa l’infezione da HIV, ha determinato un parallelo aumento della prevalenza di queste infezioni soprattutto nelle comunità gay occidentali (MSM), caratterizzate da un alto scambio di partner e da elevata frequenza di rapporti sessuali. Questo fenomeno ha posto in crisi le strategie di screening e di case finding basate esclusivamente sui centri specialistici operanti negli ospedali, mostrando una sostanziale difficoltà a raggiungere gli individui più a rischio e meno propensi a rivolgersi alle strutture del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Per queste ragioni sembra sempre più necessario valutare il ruolo di strategie di screening basate su procedure percorribili fuori dall’ospedale classico e che vadano incontro ai gruppi maggiormente a rischio di IST.

Questo progetto è volto a valutare la percorribilità di sistemi di diagnosi rapida per le principali IST, in corner diagnostici temporanei (point-of-care-test o POC) individuati in spazi propri dei luoghi di incontro della comunità MSM.

Il Progetto si propone di proseguire un’azione di contrasto delle IST già avviata dall’Istituto S. Gallicano di Roma dal 2014 verso la sifilide, e che ha consentito di sperimentare e perfezionare metodologie e condotte di screening basate sull’utilizzo di POC sul territorio di Roma, che possono ora essere estese al controllo anche di altre IST.

I POC saranno organizzati come piccoli spazi di consulenza, perlopiù non provvisori, ove accogliere gli individui da sottoporre a screening e dotati di arredi, strumentazioni e materiali per la raccolta semplificata e l’analisi di liquidi biologici in condizioni di sicurezza infettiva. Tutti i POC saranno dotati di test per la diagnosi rapida di:

- sifilide, mediante reattività anticorpale di tipo IgG contro *T. Pallidum* su striscia cromatografica da sangue capillare;
- infezione da HIV, mediante reattività anticorpale su striscia cromatografica da sangue capillare;
- infezione da *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* mediante identificazione antigenica da tampone citologico o da urine;
- infezione da HCV mediante identificazione antigenica/anticorpale da sangue capillare.

Nei POC sarà proposta l’opportunità di effettuare i test rapidi per le IST selezionate. A coloro che accetteranno, dopo consenso informato scritto, verranno prelevati i campioni biologici necessari per le determinazioni da test rapido, e raccolti dati demografici clinici e comportamentali mediante intervista *face-to-face* utilizzando un questionario standardizzato.

OBIETTIVO GENERALE: Valutare la fattibilità, l'accettabilità e l'efficacia nella pratica dell'offerta di test rapidi in POC urbani per la diagnosi rapida di IST quali: sifilide, infezione da *C. trachomatis*, da *N. gonorrhoeae* e infezione da HCV, anche in termini di riduzione della loro incidenza in una popolazione di MSM.

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

PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

Nel 2018 è stato finanziato il Progetto: “*HIV e infezioni sessualmente trasmesse: interventi mirati a donne italiane e straniere, in contesti di particolare vulnerabilità, a garanzia della presa in carico e della continuità delle cure*”, affidato All’Università degli studi di Milano - Dipartimento di scienze biomediche e cliniche 'L. Sacco' – Milano, la durata prevista è di 24 mesi, il costo dell’iniziativa è stato di **Euro 39.777,00**.

Un settore di patologia in cui il genere femminile è particolarmente svantaggiato è rappresentato dal vasto gruppo delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) di cui HIV rappresenta l’esempio più eclatante. Il maggior rischio delle donne di contrarre tali malattie, determinato da fattori anatomici e fisiologici.

Il progetto si propone, pertanto di accompagnare le pazienti e le partner a rischio di persone sieropositive in percorsi di prevenzione e diagnosi precoce, tenendo conto delle loro necessità cliniche e umane e dei loro desideri, e abbattendo le barriere organizzative.

Il progetto verrà attuato in un centro ospedaliero di Milano, presso il quale vengono assistiti più di duemila PLWHA con il supporto delle associazioni di volontariato attive nell’area. Tra gli obiettivi del progetto è prevista la valutazione della trasferibilità del modello d’intervento ad altre unità operative, in applicazione del Piano Nazionale AIDS. Al Centro afferisce un numero rilevante di donne immigrate.

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

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

PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

1.5 Programma CCM – Area Progettuale 2019

È stato adottato con DM 2 agosto 2019 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_206_listaFile_itemName_1_file.pdf) il Programma annuale di attività per il 2019 del CCM.

Anche per quest'anno è stata confermata la suddivisione in due ambiti operativi: area progettuale e azioni centrali. Nell'ambito dell'area progettuale sono stati identificati tre ambiti di intervento: patologie trasmissibili, patologie non trasmissibili e azioni di sistema per un totale di otto linee di intervento. Tali linee di intervento rappresentano una priorità di Governo, sono coerenti con le disposizioni del Piano Nazionale della Prevenzione e con i recenti Piani nazionali approvati e coordinati dal Ministero della salute - Direzione generale della prevenzione sanitaria, sono rilevanti per la sanità pubblica e presentano elementi, procedure e azioni la cui evidenza di efficacia fa prevedere un impatto misurabile.

Della disponibilità economica per il 2019 pari a EURO 8.447.600,00 salvo accantonamenti, il 50% è stato ripartito a favore delle linee progettuali e il restante 50% sulle cosiddette azioni centrali.

In data 24 settembre 2019, si è concluso l'iter di valutazione dei progetti di attuazione del programma CCM 2019. Gli Enti partner hanno trasmesso un totale di 33 proposte, di cui 27 ammissibili. Il Comitato Scientifico del CCM, sulla base dei criteri riportati nel programma stesso, ha assegnato un voto finale a ciascuno dei 27 progetti esecutivi ammessi alla valutazione. In virtù della graduatoria conclusiva e tenuto conto degli importi dei singoli progetti e della disponibilità economica dell'area progettuale del programma CCM 2019, pari ad euro 4.223.800,00, risultano ammessi al finanziamento dieci progetti esecutivi per un totale di euro 4.156.990,20 e una disponibilità economica residua pari ad euro 66.800,80. L'elenco è consultabile al seguente link:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_206_5_file.pdf

Per approfondimenti consultare:

http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=206

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

Le attività di coordinamento generale del progetto sono affidate all'Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS – UOC Epidemiologia clinica – Roma, le altre Unità operative sono: Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS – UOS Seresmi- Servizio Regionale per l'Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle Malattie Infettive; Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Servizio di riferimento regionale di

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

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2018 e il seguente link: <http://www.ccm-network.it/progetto.jsp?id=node/2011&idP=740>

PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

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

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

Il progetto si propone di: 1) Sviluppare modelli innovativi per la creazione di reti basate su centri ospedalieri/universitari multidisciplinari ad alta qualità di cura per le IST (hub) integrati con le strutture del territorio (spoke), che riducano le barriere all'accesso ai servizi e che siano potenzialmente flessibili secondo le diverse realtà socio-demografiche e regionali. 2) Individuare i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità diagnostico-assistenziale ad impronta multidisciplinare. 3) Pianificare e sperimentare l'attivazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati per le IST. 4) Valutare la priorità, la fattibilità e la sostenibilità di interventi di prevenzione, quali: campagne gratuite di screening (dirette

in particolare a popolazioni chiave quali giovani, MSM, migranti, donne, persone a rischio per infezione da HIV, ecc.), offerta gratuita di specifiche prestazioni diagnostiche ad alto impatto clinico-preventivo, interventi di informazione mirata a popolazioni target.

Fattibilità: Lo studio intende avvalersi di centri pubblici di riferimento per le IST, noti per l'alta qualità di cura e l'elevato livello di specializzazione per le IST sia sotto il profilo organizzativo che strutturale e diagnostico. Situati all'interno di grandi ospedali/università, essi assicurano la presenza degli specialisti del settore. I centri coinvolti rappresentano altresì grandi poli di attrazione per utenti che appartengono a tutte le fasce di popolazione, consentendo un'osservazione allargata e trasversale delle molteplici realtà socio-culturali presenti sul territorio, massimizzando l'impatto degli interventi di popolazione.

Criticità: Il coinvolgimento nello studio di centri ospedalieri/universitari multidisciplinari (hub) collegati con strutture collocate nel territorio (spoke) potrebbe disorientare il cittadino con sospetto di IST che deve recarsi presso servizi collocati in sedi differenti, a meno che non vengano predisposti percorsi 'lean', chiari, semplici e ben organizzati. L'attivazione di centri IST (hub) multidisciplinari potrebbe necessitare di un impegno particolare volto a favorire un raccordo fra i diversi specialisti, per incentivare collaborazioni interdisciplinari. Infine, va sottolineato che la messa a regime del modello implica un adeguato supporto economico al fine di sostenere un'offerta assistenziale ampia, rivolta ad un elevato numero di utenti ad accesso diretto, e una proposta di prestazioni diagnostiche gratuite (inclusi gli screening).

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

L'integrazione tra il centro IST-hub e le strutture del territorio-spoke potrebbe costituire un modello innovativo trasferibile e adattabile ad altre realtà regionali, contribuendo ad uniformare un percorso diagnostico-assistenziale agevolato per le IST a livello nazionale, abbattendo le barriere all'accesso a tali servizi e consentendo di allinearci ai livelli standard di altre nazioni europee.

L'individuazione dei requisiti minimi essenziali di un centro IST ad alta qualità di cura e cioè la definizione delle competenze specialistiche che devono essere presenti, delle modalità di accesso, delle caratteristiche strutturali ed organizzative, delle prestazioni mediche e diagnostiche offerte, nonché del raccordo con altre strutture sanitarie del territorio, costituirebbe per la prima volta una base

concordata e funzionale da trasferire ad altre città/provincie/regioni al fine di estendere progressivamente l'attivazione di centri IST di eccellenza in tutta la nazione.

I diversi modelli (regionale, provinciale, avanzato, iniziale, centralizzato, diffuso) che verranno analizzati nel progetto consentiranno una più facile trasferibilità dei risultati ad altre realtà geografiche massimizzandone l'impatto secondo le diverse necessità locali in termini di organizzazione dei servizi sanitari, estensione del territorio, presenza di strutture specializzate, domanda assistenziale, ecc.

OBIETTIVO GENERALE: Sviluppo di nuove reti multidisciplinari integrate ospedale-territorio (hub-spoke), finalizzate all'attuazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati e all'offerta di screening gratuiti mirati per le IST.

OBIETTIVO SPECIFICO 1: Sviluppare modelli innovativi per la creazione di reti basate su centri ospedalieri/universitari multidisciplinari ad alta qualità di cura per le IST (hub) integrati con le strutture del territorio (spoke), che riducano le barriere all'accesso ai servizi, e che siano potenzialmente flessibili sulla base delle diverse realtà socio-demografiche e regionali

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

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

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

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

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare il seguente link: http://www.ccm-network.it/imgs/C_27_MAIN_progetto_597_0_file.pdf

PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

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

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

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

Circa il 20% delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) segnalate al sistema di sorveglianza sentinella basato su centri clinici, coordinato dall’ISS, risulta in soggetti di età compresa tra i 15 e i 24 anni di età. Molteplici fattori concorrono all’aumento di rischio di IST nei giovani e molto giovani quali scarsa percezione del rischio infettivo, presenza di partner multipli e comportamenti promiscui, uso di alcol e sostanze di abuso, difficoltà a comunicare col personale sanitario di questioni inerenti la sfera sessuale, reticenza a sottoporsi a test di screening percepiti come invasivi.

In questa ottica, è di primaria importanza ogni azione volta ad investire sul benessere dei giovani e dei molto giovani, a partire da prima del debutto sessuale. Si rende pertanto necessario promuovere la crescita responsabile e consapevole delle giovani generazioni, attraverso la ricerca di un benessere psicofisico e affettivo, l’adozione di stili di vita sani, di relazioni sociali e affettive basate sul rispetto e il rifiuto di comportamenti a rischio anche nella sfera della sessualità. La scuola si offre come un contesto privilegiato per l’attuazione di interventi di educazione e formazione volti ad assicurare l’acquisizione e lo sviluppo di competenze trasversali, che rientrano nel più ampio concetto di educazione sanitaria, promozione della salute e *health literacy*. La scuola inoltre è un interlocutore stabile per i giovani, rappresenta un presidio di equità e permette di pianificare e attuare interventi secondo un approccio *life course*.

Come suggerito nei documenti di riferimento europei (OMS, ECDC, ENOC), l’educazione alla sessualità inclusiva sia degli aspetti propri della sfera affettiva che di quelli relativi alla prevenzione dei comportamenti a rischio e della trasmissione delle IST, andrebbe introdotta e appropriatamente declinata in tutti i gradi di istruzione, ivi incluse la scuola primaria e la secondaria.

Negli anni molteplici enti del SSN e di terzo settore sono intervenuti ed intervengono nel contesto scolastico con progetti propri o integrati per lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST (in particolare dell’infezione da HIV), avendo sviluppato competenze consolidate e strumenti specifici. Tali azioni costituiscono un patrimonio che, sottoposto ad analisi, valutazione e nel caso integrazione, può essere assunto e validato a vantaggio dell’intero territorio nazionale.

La progettualità, in linea con le indicazioni programmatiche presenti in documenti globali, europei, nazionali e regionali, si propone di promuovere lo sviluppo e l’attuazione di attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST nel contesto scolastico, attraverso lo sviluppo di un documento tecnico di riferimento che definisca le linee di indirizzo e di

strumenti didattici che possano coadiuvare le attività di operatori scolastici, educatori e altri professionisti che intervengano sul territorio nazionale.

Il progetto si articola in quattro aree d'azione da svolgersi nel corso di 24 mesi, preceduto da un periodo di *project inception* di circa 3 mesi per l'espletamento delle necessarie pratiche burocratiche. Il progetto prevede un primo periodo di raccolta di informazioni da svolgersi attraverso la conduzione in parallelo di una *desk review* e di una *call for good practices* a livello territoriale nelle aree geografiche selezionate per la conduzione del progetto: regione Lombardia (Nord); regione Toscana (Centro-Nord); regione Lazio (Centro); regione Puglia (Sud).

La *desk review* sarà orientata alla raccolta e valutazione dei documenti normativi, linee di indirizzo e linee guida prodotte a livello nazionale o sovranazionale nell'ambito specifico di interesse. La *call for good practice* sarà rivolta alle associazioni ed enti che sul territorio hanno svolto/svolgono con successo interventi di educazione e formazione in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST nel contesto scolastico.

Le informazioni così raccolte saranno vagliate, analizzate e costituiranno la base di evidenza per lo sviluppo degli output previsti dal progetto. Queste informazioni saranno presentate e condivise nel corso di un tavolo tecnico multidisciplinare con i partner di progetto, MdS e altri stakeholder, volto a identificare il format e i contenuti delle attività successive.

Il progetto prevede l'elaborazione di due strumenti complementari: un documento tecnico di riferimento che definisca le linee di indirizzo per la pianificazione e lo svolgimento delle attività educative in ambito scolastico, e un pacchetto di materiali didattici da utilizzare nell'implementazione delle attività formative ed indirizzato a operatori scolastici ed educatori.

Si prevede anche lo svolgimento di un intervento pilota per valutare l'accettabilità e la validità dei materiali didattici proposti, coinvolgendo operatori scolastici ed educatori impiegati nelle sedi geografiche coinvolte.

Infine, sarà organizzato un evento multidisciplinare con la partecipazione di tutti i partner a scopo divulgativo, per favorire la diffusione e l'utilizzo degli output di progetto sul territorio nazionale.

Il presente progetto prevede l'integrazione di competenze diverse, quali prevenzione delle IST, promozione della salute, pedagogia, educazione all'affettività. Per assicurare la buona riuscita del progetto, un livello ottimale di coordinamento tra i partner sarà necessario. Pertanto si prevede di effettuare un incontro tra i partner (per via remota o face-to-face) con cadenza mensile.

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

Croce Rossa Italiana, Forum AIDS Italia - Gruppo Pro-positivo BETA 2, e Circolo di cultura omosessuale Mario Mieli.

La presente progettualità potrebbe incorrere in alcune criticità.

L'identificazione di quattro regioni, che, pur distribuite sull'intero territorio regionale, potrebbe non garantire la rappresentatività delle esperienze formative e delle circostanze specifiche dell'intero paese. Il coinvolgimento tra i partner di progetto di enti nazionali (ISS) e delle associazioni che confluiscono nel CTS garantirà un collegamento con altre realtà presenti sul territorio nazionali, qualora rilevanti.

L'elaborazione di un documento di riferimento e di strumenti didattici di qualità, rilevanti e specifici per i diversi gradi scolastici (primo e secondo grado) potrebbe non essere attuabile nei tempi previsti dal progetto. L'insorgere di eventuali difficoltà di implementazione sarà tempestivamente comunicato ai partner di progetto e MdS e strategie per mitigare l'impatto saranno sviluppate in modo collegiale attraverso approcci di *consensus building*.

Sono identificati come destinatari primari degli output di progetto i professionisti sanitari e scolastici coinvolti nella pianificazione, sviluppo e monitoraggio di interventi educativi in ambito scolastico; e il personale scolastico, educatori ed esperti della formazione responsabili dell'erogazione e svolgimento di attività educative in ambito scolastico.

Sono identificati come destinatari finali degli output di progetto gli studenti e le studentesse delle scuole italiane, che beneficeranno di interventi educativi relativi agli aspetti affettivi ed emozionali, alla salute sessuale e alla prevenzione delle IST che verranno svolti sul territorio nazionale.

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

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

OBIETTIVO GENERALE:

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

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

L'obiettivo specifico 1 (OS1) sarà propedeutico allo sviluppo delle successive attività di progetto, si svolgerà pertanto nel periodo iniziale ed in particolare nei mesi 1-6.

OS1 si articolerà in tre attività:

- Attività 1.1 – situational analysis (M1-5): Svolgimento di una situational analysis attraverso la raccolta e la valutazione di linee guida e documenti normativi, sia nazionali che internazionali (es. WHO, ECDC)
- Attività 1.2 – call for good practices (M1-5): Raccolta, a livello territoriale, di buone pratiche elaborate o attuate nelle regioni coinvolte nel progetto (i.e. Lombardia, Toscana, Lazio e Puglia).
- Attività 1.3 – tavolo tecnico multidisciplinare (M6): Condivisione di informazioni e valutazioni derivanti dalla situational analysis in un tavolo tecnico multidisciplinare, capitalizzazione delle migliori pratiche e strumenti utilizzati e definizione di format e contenuti da sviluppare durante la fase successiva

Si prevede la partecipazione di tutti i partner di progetto alle attività di OS1, ciascuno contribuendo con le proprie competenze specifiche. L'attività 1.3 potrà prevedere anche la partecipazione di esperti e stakeholders esterni, se opportuno.

L'UO2 e UO4 saranno co-responsabili del coordinamento di OS1. In particolare UO2 e UO4 coordineranno lo svolgimento dell'attività 1.1, l'UO5 coordinerà lo svolgimento dell'attività 1.2 e UO2 coordinerà lo svolgimento dell'attività 1.3.

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

L'obiettivo specifico 2 (OS2) prevede lo sviluppo di un documento tecnico di riferimento che definisca le linee di indirizzo per la pianificazione e lo svolgimento delle attività educative in ambito scolastico e si svolgerà nel periodo centrale del progetto ed in particolare nei mesi 7-22.

OS2 si articolerà in due attività:

- Attività 2.1 – Documento tecnico (M7-17): Elaborazione di un documento che definisca le linee di indirizzo per la pianificazione e lo svolgimento delle attività educative in ambito scolastico, con particolare attenzione all'educazione all'affettività, all'educazione sessuale e alla prevenzione delle IST
- Attività 2.2 – Consultazione (M18-22): Raccolta di input e commenti da parte di stakeholders sul territorio nazionale attraverso una consultazione pubblica e successiva finalizzazione del documento

Si prevede la partecipazione di tutti i partner di progetto all'attività 2.1, ciascuno contribuendo con le proprie competenze specifiche. L'UO1 sarà responsabile del coordinamento di OS2 e dell'attività 2.2.

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

L'obiettivo specifico 3 (OS3) prevede lo sviluppo di strumenti didattici necessari all'implementazione delle attività formative in ambito scolastico e la successiva valutazione di accettabilità e validità degli

strumenti attraverso un pilot multicentrico e si svolgerà nel periodo centrale del progetto ed in particolare nei mesi 7-23.

OS3 si articolerà in due attività:

- Attività 3.1 – Sviluppo pacchetto di strumenti didattici (M7-17): Ideazione e sviluppo di strumenti didattici necessari all’implementazione delle attività formative (materiale didattico indirizzato a studenti e operatori scolastici)
- Attività 3.2 – Intervento pilota (M17-20): Disegno ed implementazione di un intervento pilota multicentrico per la validazione degli strumenti didattici nelle sedi geografiche coinvolte (i.e. selezione di istituti scolastici lombardi, toscani, laziali e pugliesi).
- Attività 3.3. – Finalizzazione pacchetto strumenti didattici (M20-22): Al termine della fase pilota, gli esiti dell’intervento saranno valutati ed eventuali input saranno integrati nel pacchetto di strumenti didattici per ottimizzarne il contenuto.

Attività 3.3 – Disseminazione (21-24): Sviluppo di una piattaforma online e/o di copie cartacee per la disseminazione del pacchetto di strumenti sul territorio.

Si prevede la partecipazione di tutti i partner di progetto alle attività di OS3. In particolare si prevede una sostanziale integrazione di competenze di sanità pubblica e pedagogiche per lo svolgimento dell’attività 3.1, che sarà coordinata da UO3. L’attività 3.2 sarà coordinata dalla UO5, con il supporto delle altre UO per il disegno del protocollo dell’intervento pilota

L’UO3 e UO5 saranno co-responsabile del coordinamento di OS3.

OBIETTIVO SPECIFICO 4: Divulgazione dei risultati sul territorio nazionale

L’obiettivo specifico 4 (OS4) è relativo alla divulgazione dei risultati di progetto sul territorio nazionale. In particolare si prevede sia di pubblicare risultati in riviste scientifiche di interesse nazionale e internazionale, che di organizzare un evento conclusivo durante il mese 24 con la partecipazione dei partner di progetto e stakeholders nazionali:

- Attività 4.1 – Evento finale (M24): Organizzazione di un evento conclusivo multidisciplinare a livello nazionale per la condivisione e divulgazione dei risultati.

L’UO2 e UO4 saranno co-responsabili del coordinamento di OS4.

PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

È terminato il seguente progetto: **“Linkage to care in HIV. Un ulteriore tassello all'analisi del continuum of care in HIV in Italia”**, coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani – IRCCS, della durata di 18 mesi, con proroga di 6 mesi.

Le seguenti associazioni partecipano al progetto: ANLAIDS onlus, ARCIGAY – Associazione LGBT Italiana, Caritas Italiana, Circolo di cultura omosessuale “Mario Mieli”, Coordinamento Italiano Case alloggio per persone con HIV/AIDS (C.I.C.A.), CNCA, Fondazione Villa Maraini, LILA, NADIR, NPS Italia onlus-Network Persone Sieropositive, PLUS onlus.

La strutturazione di questo progetto è nata dall'esigenza di quantificare il fenomeno del mancato/ritardato Linkage to Care (Ltc) in Italia e dalla necessità di analizzarne i determinanti partendo da punti di vista diversi: centri di malattie infettive che osservano il paziente recentemente diagnosticato e ne raccolgono la storia, servizi che propongono il test ed avviano le persone positive ai centri di cura, persone con diagnosi recente di infezione da HIV.

Lo scopo finale del progetto è stato quello di produrre evidenze sulla base delle quali sia possibile proporre soluzioni ed interventi da mettere in atto nei diversi contesti analizzati.

Il progetto si è articolato in 4 linee di attività (Obiettivi Specifici):

- Obiettivo specifico 1. Analizzare l'entità del ritardato LtC e identificare le caratteristiche delle persone a più alto rischio.
- Obiettivo specifico 2. Raccogliere dati sull'esistenza e le caratteristiche di programmi per favorire il LtC.
- Obiettivo specifico 3. Analizzare le motivazioni del mancato o ritardato LtC in persone che ricevono una diagnosi di infezione da HIV.
- Obiettivo specifico 4. Contribuire alla formazione degli operatori dei servizi pubblici e delle associazioni di volontariato sul problema del Linkage to Care delle persone con HIV.

Relativamente all'obiettivo 1 è stata operata una revisione della letteratura riguardo alle varie definizioni di Linkage to Care utilizzate e utilizzabili e agli esiti conseguenti.

Su questa base è stato definito di condurre uno studio retrospettivo in centri clinici specializzati per l'assistenza a persone con HIV su tutto il territorio nazionale a partire dai dati esistenti, sui pazienti entrati in cura per HIV nel periodo 2016-2018 per analizzare l'entità del ritardato LtC e identificare le caratteristiche delle persone a più alto rischio.

È stato realizzato il protocollo d'indagine per andare a valutare il LtC nelle persone incluse nella coorte ICONA di pazienti con infezione da HIV naïve per terapia con anti-retrovirali. Tale protocollo è stato presentato al Comitato Scientifico della Fondazione ed approvato. È stata fatta richiesta dell'estrazione dei dati dal database ICONA per la creazione di un dataset condiviso che contenga (tra tutte le variabili disponibili nel database) quelle essenziali per poter valutare i tempi di Linkage to Care delle persone incluse nella coorte da utilizzare nella conduzione dell'analisi.

Analizzando la coorte ICONA si nota come il livello di Linkage sia aumentato con la pubblicazione all'interno delle linee guida dell'indicazione di trattamento immediato a prescindere dal valore dei CD4. Ora la situazione è molto migliorata anche se ci sono ulteriori sforzi da fare per raggiungere il 90x90x90. Il 20% entra in cura dopo 30 giorni dalla conferma di positività, e i fattori significativamente associabili a ritardo nel LtC risultano essere l'uso di sostanze stupefacenti e l'essere in cura in centri del nord.

La seconda linea di attività prevedeva la realizzazione di un'indagine trasversale da eseguirsi in tre contesti diversi:

- A. Centri pubblici che effettuano test HIV;
- B. Associazioni che offrono il test;
- C. Farmacie che vendono il test rapido.

L'indagine verteva sulle procedure in atto sul LtC nei servizi di offerta del test per HIV per il Linkage to Care. Con questa finalità, è stato realizzato il protocollo dell'indagine che ha previsto una intervista strutturata (auto-somministrata nel caso dei centri e delle associazioni e tramite intervista telefonica per le farmacie) per il singolo servizio di offerta di test per HIV con la finalità di indagare le esperienze già fatte dai singoli servizi ed eventuali esiti di tali attività riconducibili alle varie definizioni di Linkage to Care utilizzate.

Per tutte e tre le attività, l'indagine è stata condotta attraverso la compilazione via web di un questionario in formato elettronico. I tre questionari sono stati implementati sulla piattaforma web LimeSurvey in dotazione su un server dell'Istituto Spallanzani.

Sui centri del SSN che offrono i test: i punti test sono molto diffusi sul territorio italiano. L'80% dei centri dichiara di eseguirlo in anonimato, e il 72% di offrirlo gratuitamente.

Il counselling pre-test è offerto in più del 70% dei casi e principalmente nei Centri Clinici. Solo nel 3% dei casi non viene offerto il counselling post-test, tuttavia sia il counselling pre- e post test sono offerti con modalità molto differenti e anche rispetto alla consegna del test con esito positivo la gestione varia molto.

Poco meno del 10% prevede la consegna di una lettera in busta chiusa o il ritiro del referto online anche per l'esito positivo e questo può certamente ritardare la presa in carico. Il 55,4% dei centri di offerta ha un protocollo/procedura per la presa in carico (nel 39,8% perché è all'interno dello stesso centro) e forse anche questo aspetto potrebbe essere migliorato.

Rispetto alle associazioni che offrono il test: la diffusione di centri per l'offerta di test in ottica CBVCT sulla base della Survey appare oggi molto limitata. Solo trentadue ONG hanno risposto di avere offerto il test nel 2018, 19 di queste sono in Lombardia, Emilia Romagna, Toscana e Lazio. In diverse regioni non sono presenti punti di offerta CBVCT e in 5 ne è presente solo 1. Delle 32 associazioni solo 25 hanno un'offerta strutturata almeno mensilmente (4 settimanalmente) e 7 lo offrono in occasione di eventi WAD o ETW. Nei centri sono usati ugualmente test su fluido orale che su sangue. Chi lo offre in modo strutturato propone giorni e orari di apertura differenti da quelli del SSN dando la possibilità di eseguirlo anche nei giorni festivi e in orari serali e notturni. Nel 70% non è richiesto l'appuntamento, nella restante quota l'appuntamento è preferibile o richiesto. Alta l'offerta di counselling pre- e post-test anche in caso di esito non reattivo. Nel 78.1% dei casi le associazioni hanno un protocollo con un centro clinico per l'esecuzione del test di conferma ematica con un percorso facilitato, e la totalità dà informazioni dettagliate sui centri del SSN del territorio che offrono il test di conferma. Il 93.8% delle associazioni verifica che la persona si sia recata a fare il test di conferma o richiamando la persona o chiedendo al centro clinico dove l'ha inviata. Globalmente sono stati offerti nel 2018 più di 16.000 test, e sono una decina le associazioni che ne hanno effettuati più

di 300 nel corso dello stesso anno. Diversi i setting in cui vengono svolte le azioni di testing, ma i tutti sono interessanti le prevalenze di reattività riscontrate.

La gran parte delle ONG offre il test con fondi propri o con finanziamenti e donazioni di privati, e solo 4 hanno un finanziamento regionale o istituzionale.

Survey Farmacie: delle circa 300 farmacie intervistate solo il 52.7% ha dichiarato di vendere l'auto test, con una grande differenza tra farmacie ubicate nel comune capoluogo e quelle ubicate nella provincia, al sud e al centro solo il 15% delle farmacie della provincia dichiara di venderlo. L'11% non lo ha direttamente disponibile ma deve ordinarlo, nel resto è venduto principalmente richiedendolo al banco, in alcuni casi è disponibile anche in distributori automatici esterni. Le informazioni che vengono date, prevalentemente da farmacisti, sembrano essere insufficienti e solo il 5,4% ha dichiarato di avere avuto una formazione specifica sulla vendita del test. I farmacisti riportano che le domande principali fatte dai clienti (>30%) sono relative a affidabilità e modalità di esecuzione e solo nel 15% sono relative al periodo finestra.

La terza linea di attività ha previsto la realizzazione di un'indagine conoscitiva (in persone con diagnosi recente di infezione da HIV (diagnosi di HIV dal 1° gennaio 2016) per raccogliere i percorsi individuali dal momento della prima comunicazione di diagnosi di infezione da HIV sino al momento della prima prescrizione di farmaci ARV, valutarne la durata temporale e le difficoltà/opportunità incontrate.

Il progetto iniziale prevedeva che anche questa linea di attività dovesse essere realizzata nelle medesime aree oggetto delle indagini sui diversi modi di offerta del test sia su persone venute in contatto sulle associazioni, sia tramite web.

In fase di realizzazione si è deciso di estendere l'indagine in modo omogeneo a tutto il territorio nazionale e per meglio garantire l'uniformità dei dati raccolti e tutelare al massimo l'anonimato dei rispondenti, anche le persone venute in diretto contatto con le associazioni sono state indirizzate alla compilazione via web.

Rispetto alla Survey sulle PLHIV: hanno risposto 244 persone, anche se il campione è limitato e forse non rappresentativo (quasi la metà tra Lombardia e Lazio e prevalentemente composto da uomini che hanno dichiarato di aver contratto l'HIV facendo sesso con altri maschi). Un terzo di questi (84 persone) ha dichiarato di avere avuto il primo esito di reattività sottoponendosi a un test rapido, effettuato talvolta anche in collaborazione ospedali o ASL e dalle ONG. Più del 55% di queste 84 persone ha eseguito il test ematico di conferma entro tre giorni dalla prima positività tramite test rapido e, solo nel 3,6% dei casi il test di conferma è stato effettuato oltre 30 giorni dopo. Il 14,3% ha dichiarato di avere fatto il test in un ambulatorio privato. L'8,6% ha dichiarato di avere ricevuto la diagnosi in busta chiusa, lo 0,8 di averla scaricata da un sito, e il 7% di averla avuta telefonicamente.

Globalmente sembra che solo il 5% circa dei rispondenti abbia avuto un tempo superiore al 30 giorni tra la conferma del test ematico e l'esecuzione della prima visita presso un centro clinico. 20 persone (8,2%) hanno riferito di aver iniziato la terapia più di 60 giorni dopo l'effettuazione degli esami completi. Rispetto al supporto ricevuto sembra essere predominante quello avuto dai centri clinici e da amici e partner, limitato quello diretto dalle associazioni anche se a questo andrebbe aggiunto quello ricevuto da forum/chat e da internet spesso fornito da associazioni. È stato chiesto ai rispondenti quali fossero gli ambiti della vita in cui la diagnosi di positività abbia maggiormente influito e per più del 60% delle persone gli ambiti sono stati equilibrio psicologico e affettività/sexualità. Il 57% ha dichiarato di non essersi mai sentito discriminato o trattato ingiustamente.

A conclusione del progetto è stato realizzato un Workshop finalizzato a alla presentazione dei dati emersi dagli studi indicati negli obiettivi precedenti nonché altre comunicazioni da ricercatori e Istituzioni coinvolte nella presa in carico delle persone con HIV.

Il Workshop si è tenuto il 16 e 17 ottobre 2019 a Roma: il 16 presso il Centro Congressi dell'INMI "L. Spallanzani" mentre il 17 presso la sede della Fondazione "Villa Maraini".

Per l'organizzazione del Workshop finale è stato definito un comitato organizzativo che oltre a curare il programma dell'incontro si è occupato della definizione della lista di invitati (speakers, uditori) al Workshop e dell'organizzazione degli aspetti logistici (hosting, catering).

Per approfondimenti su Dati relativi al fenomeno, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2017, alla pagina 47 del seguente link:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2776_allegato.pdf

Per approfondimenti riguardanti Avviso pubblico, Bando, Informazioni generali sulla procedura - Esito della valutazione dei progetti, relativi al progetto, consultare il seguente link:

http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=164

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
<i>Personale</i>	45.300
<i>Beni e servizi</i>	41.000
<i>Missioni</i>	14.500
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	4.000
<i>Spese generali</i>	6.341
Totale	111.141

Nel 2018, il Ministero della salute ha finanziato il progetto: "*HIV e giovani: valutazione di contenuti web come strumento informativo utile alla prevenzione HIV e alla diffusione di comportamenti*"

corretti. Analizzare il web come fonte di informazioni sulle percezioni dei giovani relative all'infezione da HIV, ai fattori di rischio e allo stigma, per orientare una prevenzione mirata.".

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

Per approfondimenti riguardanti Avviso pubblico, Bando, Informazioni generali sulla procedura - Esito della valutazione dei progetti, graduatoria, relativi al progetto, consultare il seguente link:

http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=191

L'Obiettivo generale del progetto è quello di realizzare una ricerca intervento che, partendo dall'analisi di contenuti non strutturati disponibili su fora, discussioni, blog e social media possa fornire delle linee di indirizzo per un intervento preventivo mirato ai giovani digitali. L'analisi delle conversazioni web, da un punto di vista computazionale, può offrire nuovi spunti informativi intorno alla percezione del tema HIV: i risultati (convalidati da un panel di esperti e basati su evidenze scientifiche) saranno da considerarsi integrativi di precedenti survey. Nella pratica, gli interventi potranno avere una natura sperimentale ed essere veicolati ai medesimi canali web da cui provengono le informazioni; potrà essere valutata un'efficace campagna informativa ad hoc, diretta a un pubblico specifico, mediante opportune tecniche di storytelling.

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

PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

Nel 2019 la Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute ha pubblicato l'Avviso pubblico per individuare enti pubblici interessati al comune svolgimento delle rispettive competenze nel settore della lotta all'AIDS, quali istituti di ricerca od università, tramite la conclusione

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

L'Avviso Pubblico è stato pubblicato sul Portale ministeriale al seguente link: (http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=207).

Il Comitato di valutazione (composto da rappresentanti del Ministero della Salute e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario), previsto nell'avviso pubblico del 6 agosto 2019 e istituito con decreto dirigenziale del 14 ottobre 2019, ha valutato l'unica proposta progettuale pervenuta *“Definizione di una metodologia standardizzata per il monitoraggio del Continuum of Care di HIV in Italia.”* presentata dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” – IRCCS. La proposta, che ha rispettato i requisiti di ammissibilità, è stata valutata positivamente dal Comitato che le ha assegnato un punteggio di 80 e ne ha pertanto approvato il finanziamento.

Le attività del progetto coinvolgono l'intero territorio nazionale, partendo dai dati di sorveglianza Nazionale (fonte COA, ISS) e dai dati della coorte ICONA, che si basa sui dati raccolti in 56 centri di Malattie Infettive distribuiti in 16 regioni (no Basilicata, Calabria, Molise e Valle d'Aosta). In almeno quattro regioni sono disponibili dati di coorti cliniche 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 clinici sentinella distribuiti a livello nazionali con rappresentanza geografica del Nord, del Centro e del Sud-Isole. Sono coinvolte nel progetto 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.

Descrizione ed analisi del problema

Nell'attuale contesto epidemiologico, fornire informazioni sull'andamento dell'infezione da HIV nel nostro Paese non può limitarsi alla sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione e dei casi di malattia, con approfondimenti realizzati su specifici aspetti senza un carattere di continuità. Il sistema di sorveglianza delle nuove infezioni resta un cardine fondamentale della sorveglianza epidemiologica nel suo complesso, e quindi appaiono giustificate le iniziative volte a migliorarne accuratezza e tempestività. Tuttavia, oggi appare indispensabile fornire alle autorità sanitarie ed a tutti i soggetti coinvolti con altrettanta accuratezza, tempestività e continuità una serie di informazioni che

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) 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), 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 €
TOTALE	115.911,00 €

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

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
TOTALE	1.334.904,31

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
TOTALE	2.200.441,89

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

per via iniettiva (Injecting DrugUsers- IDU) da 40 a 42 anni. Ad esclusione della fascia di età 0-14 anni nella quale si riportano pochissimi casi, nelle classi d'età successive la proporzione di maschi aumenta progressivamente all'aumentare dell'età; la classe d'età con maggiore differenza per genere è quella ≥ 70 anni con 90,7% di maschi e 9,3% di femmine.

Le più alte proporzioni di MSM si riscontrano nelle fasce di età 20-24 anni e 25-29 anni (rispettivamente 51,9% e 45,8%). Le più alte proporzioni di eterosessuali maschi si osservano invece nelle classi di età 60-69 anni (38,4%) e ≥ 70 anni (42,6%). Le classi con la più alta proporzione di eterosessuali femmine sono 15-19 anni (50,0%) e 20-24 anni (26,0%). Le 9 diagnosi riportate nella fascia di età 0-14 anni comprendono 8 casi di trasmissione verticale, di cui 5 bambini di nazionalità straniera (Africa Sub-sahariana) e 3 bambini italiani al di sotto dei 3 anni; la restante diagnosi di cui non è nota la modalità di trasmissione è attribuita ad un bambino di nazionalità straniera (Europa dell'Est). Viceversa, un caso di trasmissione verticale è stato diagnosticato nella fascia di età 15-19 anni in un ragazzo di nazionalità straniera (Africa Sub-sahariana).

Le classi di età numericamente più rappresentate sono state quella di 30-39 anni (27,7% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 10,9 nuovi casi per 100.000 residenti, quella di 40-49 anni (24,2%) dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV con un'incidenza di 7,3 nuovi casi per 100.000 residenti. La classe di età 25-29 anni (13,5% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) ha riportato l'incidenza più alta 11,8 nuovi casi per 100.000 residenti. La distribuzione dell'incidenza per classe di età è simile nei due sessi, con valori di circa 3 volte superiori nei maschi rispetto alle femmine.

Modalità di trasmissione.

La distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione mostra da almeno 10 anni che la proporzione maggiore di casi è attribuibile alla trasmissione sessuale (80,2% nel 2018). La percentuale dei casi attribuibili a trasmissione eterosessuale è rimasta sostanzialmente stabile fino al 2017 (46,9% nel 2010 e 45,9% nel 2017) per poi diminuire nel 2018 (41,2%), mentre la proporzione di casi attribuibili a trasmissione tra MSM nello stesso periodo è gradualmente aumentata dal 31,2% nel 2010 al 39,0% nel 2018. Nel 2018 la modalità "trasmissione verticale" ha contribuito per lo 0,3% (9 casi) del totale dei casi segnalati e la modalità "sangue e/o emoderivati" per lo 0,2% (6 casi dovuti a procedure sanitarie effettuate all'estero). In numeri assoluti e disaggregando per sesso, dal 2010 le diagnosi più numerose sono state riportate in MSM, quindi in eterosessuali maschi e successivamente in eterosessuali femmine. Per tutte le modalità di trasmissione si osserva, dal 2012, una lieve costante diminuzione del numero di casi. Le province di Roma, Milano e Torino hanno registrato un decremento dei casi mentre è in controtendenza la provincia di Napoli con un lieve incremento di casi. Considerando le province con un numero di nuove diagnosi di infezione da

HIV superiore a 50 nel 2018 le incidenze più elevate sono state osservate nella provincia di Milano (7,9 casi per 100.000 residenti) e in quella di Roma (7,6 casi per 100.000 residenti). Proporzioni di MSM (calcolati sui casi residenti nella stessa provincia) superiori al 50% sono state osservate nelle province di Roma, Firenze e Milano, quest'ultima con quasi 2/3 di casi in MSM. Proporzioni elevate di eterosessuali maschi sono riportate nelle province di Brescia, Genova e Bergamo, mentre Palermo riporta proporzioni elevate di eterosessuali femmine.

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

I dati sul numero dei linfociti CD4 riportati alla prima diagnosi di infezione da HIV sono disponibili per tutte le regioni e solo parzialmente per il Lazio che ha iniziato a raccogliermi a partire dal 2018 con l'istituzione del nuovo sistema di sorveglianza regionale. Tuttavia, la completezza di questa variabile è diversa tra le regioni e complessivamente nel 2018, l'80,9% dei casi segnalati riportava il numero dei CD4 alla diagnosi. Nel 2018, la proporzione delle persone con un'infezione da HIV diagnosticate con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cellule/ μ L era del 37,8%, mentre quella di coloro che avevano un numero di CD4 inferiore a 350 cellule/ μ L era del 57,1%. Tra il 2010 e il 2018 non si sono osservate variazioni sostanziali nella percentuale delle persone con meno di 200 o con meno di 350 linfociti CD4 alla diagnosi.

Nel 2018, il 51,5% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età >50 anni ha riportato un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cellule/ μ L, mentre 41,2% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età <25 ha riportato un numero di linfociti CD4 maggiore a 500 cellule/ μ L. Nel 2018 il 50,1% degli eterosessuali maschi e il 36,2% delle eterosessuali femmine riportava un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cellule/ μ L, mentre il 31,4% degli MSM ha riportato un numero di linfociti CD4 maggiore a 500 cellule/ μ L. Le percentuali di diagnosi tardive restano sostanzialmente stabili per genere, età e nazionalità. Si osserva solo nel 2018 un incremento della proporzione di diagnosi tardive negli MSM e negli eterosessuali maschi. Gli eterosessuali presentano proporzioni superiori di diagnosi tardive rispetto agli MSM. Da notare, il trend in crescita per eterosessuali e MSM.

Stranieri con nuova diagnosi di infezione da HIV.

Dal 2010 al 2018 il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri è rimasto sostanzialmente stabile, a fronte di una evidente diminuzione di casi tra gli italiani, in particolare tra i maschi italiani.

La proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi è aumentata gradualmente dal 2012 (27,4%) al 2018 (29,7%), in modo analogo sia tra i maschi che tra le femmine. Nel 2018, il 61,3% dei casi in stranieri era costituito da maschi; l'età mediana alla prima diagnosi di infezione da HIV era di 34 anni (IQR 27-42) per i maschi e di 33 anni (IQR 25-43) per le femmine. I rapporti eterosessuali rappresentavano

la modalità di trasmissione più frequente, il 32,5% degli stranieri era composto da eterosessuali femmine e il 21,0% da eterosessuali maschi. Gli MSM rappresentavano il 24,2% e gli IDU il 2,4% del totale delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri. Queste proporzioni sono rimaste relativamente stabili tra il 2010 e il 2018.

Motivo di effettuazione del test.

La percentuale di nuove diagnosi HIV per motivo di effettuazione del test è stata calcolata su 2.215 segnalazioni (77,8%) per le quali è stato riportato il motivo di effettuazione del test.

Nel 2018, un terzo delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test HIV per sospetta patologia HIV correlata o presenza di sintomi HIV (32,6%). Altri principali motivi di esecuzione del test sono stati: comportamenti a rischio (14,4%), accertamenti per altra patologia (11,3%), iniziative di screening/campagne informative (9,8%), rapporti sessuali non protetti (9,7%), diagnosi o sospetto di infezione sessualmente trasmessa (4,0%).

In tutte le modalità di trasmissione, la sospetta patologia HIV correlata rimane, come negli anni passati, il motivo di effettuazione del test maggiormente riportato: esso costituisce il motivo più frequente tra gli eterosessuali maschi (41,7%) e tra gli IDU (38,1%).

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 diagnosi segnalate in fase avanzata di malattia (persone con meno di 350 CD4 o con diagnosi di AIDS alla prima diagnosi di HIV positività). 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 da molto tempo.

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

Nel 2018 il 15,5% delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stato testato per infezione recente (n=442) e la maggior parte di esse (87,8%) è stata testata in Piemonte, Campania ed Emilia Romagna. In queste tre regioni è stato eseguito un test per infezione recente rispettivamente, nel 79,7%, 56,5% e 44,1% delle segnalazioni del 2018.

Tra le nuove diagnosi valutate per identificare le infezioni recenti nel 2018, il 13,8% presenta un'infezione recente. La proporzione più alta di infezioni recenti è stata osservata negli MSM (19,3%), mentre nelle altre modalità di trasmissione è risultata pressoché simile: 9,2% nei maschi eterosessuali, 8,9% nelle femmine eterosessuali e 8,3% negli IDU. Differenze si evidenziano anche tra italiani e stranieri per i quali la quota di infezioni recenti è 14,8% nei primi e 11,7% nei secondi. Le persone con infezione recente sono risultate più giovani rispetto alle persone con infezione non recente: l'età mediana alla diagnosi è rispettivamente di 32 anni (IQR 26-46) e di 40 anni (IQR 30-49). Questi risultati possono essere influenzati da alcuni fattori, quali l'offerta del test HIV sul territorio, le campagne di sensibilizzazione o la percezione del rischio del singolo individuo. Una valutazione più robusta sulla percentuale e distribuzione delle infezioni recenti richiede l'estensione dei metodi per identificarle a tutte le nuove diagnosi HIV.

Sorveglianza dei casi di AIDS

Attività priva di finanziamenti. Dipartimento di Malattie Infettive.

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

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

Ritardo di notifica.

La distribuzione temporale dei casi è influenzata dal ritardo di notifica, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi al momento in cui la notifica perviene al COA. Ciò determina una sottostima nel numero di nuovi casi, particolarmente evidente nell'ultimo anno di diagnosi. Dal 2013 al 2016 per

umentare la sensibilità del sistema si è deciso di presentare l'aggiornamento dei casi di AIDS utilizzando le schede ricevute entro giugno dell'anno successivo alla diagnosi.

Dal 2017, al fine di allinearci alle scadenze stabilite dall'ECDC, la scadenza per l'invio dei dati dalle regioni al COA è stata anticipata da giugno a maggio. Il numero dei casi viene corretto attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC, che tiene conto del ritardo di notifica.

Dati di mortalità AIDS.

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

Distribuzione temporale dei casi di AIDS.

Nel 2018 sono stati diagnosticati 661 nuovi casi di AIDS segnalati entro maggio 2019, pari a un'incidenza di 1,1 per 100.000 residenti. Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2018 sono stati notificati al COA 70.567 casi di AIDS. Di questi, 54.399 (77,1%) erano maschi, 810 (1,2%) in età pediatrica (<13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio, e 7.452 (10,6%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti (≥ 13 anni), era di 36 anni (min: 13; max: 88 anni) per i maschi e di 33 anni (min: 13; max: 84 anni) per le femmine. Osservando l'incidenza di AIDS per anno di diagnosi 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 fino al 2018. In totale, 45.347 persone risultano decedute dall'inizio dell'epidemia al 31 dicembre 2016. La stima dei casi cumulativi (viventi e deceduti) di AIDS al 31 dicembre 2018 è di 70.697 casi.

Distribuzione geografica.

L'incidenza di AIDS per regione di residenza nell'anno di diagnosi 2018 (dati non corretti per ritardo di notifica) permette il confronto tra aree geografiche a diversa densità di popolazione.

L'incidenza (per 100.000 abitanti) per provincia è calcolata per l'anno di diagnosi 2018.

Caratteristiche demografiche: età e genere.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine, infatti, se nel 2000 la mediana era di 39 anni per i maschi e di 35 per le femmine, nel

2018 le mediane sono salite rispettivamente a 48 e 46 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di casi di AIDS di genere femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-26%. Il 65,3% del totale dei casi si concentra nella classe d'età 30-49 anni. In particolare, rispetto al 1998, è aumentata in modo rilevante la quota di casi di età ≥ 40 anni: per i maschi dal 34,7% nel 1998 al 72,6% nel 2018 e per le femmine dal 20,2% nel 1998 al 68,8% nel 2018.

Modalità di trasmissione.

Le modalità di trasmissione, per i casi di AIDS come per le nuove diagnosi di infezione da HIV, vengono attribuite a ogni singolo caso secondo un ordine gerarchico che risponde ai criteri del sistema di sorveglianza europeo dell'AIDS. La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione e periodo di diagnosi evidenzia come il 50,4% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2018 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU). La distribuzione nel tempo indica un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

Nell'ultimo decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dal 1,2% nel 2007-08 allo 0,5% nel 2017-18 per i maschi, e dal 9,8% nel 2007-08 al 1,4% nel 2017-18 per le femmine) mentre è aumentata la quota degli eterosessuali con partner promiscuo (dal 97,0% nel 2007-08 al 97,7% nel 2017-18 per i maschi e dal 85,9% nel 2007-08 al 96,9% nel 2017-18 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 2007, si osserva negli ultimi anni una riduzione della proporzione di diagnosi di candidosi e di polmonite ricorrente. Viceversa, è aumentata la quota di diagnosi di sarcoma di Kaposi, di linfomi e tubercolosi polmonare. Le tre nuove patologie incluse nella definizione di caso del 1993 (carcinoma cervicale invasivo, polmonite ricorrente e tubercolosi polmonare) hanno contribuito per il 6,0% del totale delle patologie indicative di AIDS segnalate nel biennio 2017-2018. L'andamento dal 2000 al 2018 delle patologie indicative di AIDS è suddiviso 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);
- Wasting Syndrome e altro (encefalopatia da HIV, polmonite ricorrente).

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

Trattamenti precedenti alla diagnosi di AIDS.

Dal primo gennaio 1999 la scheda di notifica AIDS raccoglie alcune nuove informazioni sul test HIV, carica virale e trattamento farmacologico (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 63,1% dei casi diagnosticati nel 2000 non aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS (tra un minimo di 17,2% per gli IDU ed un massimo per gli eterosessuali maschi 75,9%), mentre nel 2018 tale proporzione è salita al 74,6% (29,7% IDU e 82,3% eterosessuali maschi).

La proporzione dei non trattati per nazionalità è sostanzialmente stabile per gli stranieri mentre per gli italiani si evidenzia un trend in crescita. Nel 2017-2018 meno del 16% delle persone con modalità di trasmissione sessuale (attraverso contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, mentre tra gli IDU circa il 60,0%. Il quadro delle patologie di esordio è differente tra trattati e non trattati. In particolare si evidenzia tra i trattati una proporzione maggiore di polmonite da Pneumocystis carinii, infezioni da Cytomegalovirus, toxoplasmosi cerebrale, encefalopatia da HIV e una percentuale minore di candidosi, linfomi (Burkitt, immunoblastico, cerebrale), sarcoma di Kaposi, polmoniti ricorrenti, Wasting Syndrome, carcinoma cervicale invasivo e micobatteriosi.

Nel biennio 2017-2018 la principale patologia indicativa di AIDS per MSM, IDU e eterosessuali è stata la polmonite da Pneumocystis carinii; il Sarcoma di Kaposi è la seconda patologia più riportata per gli MSM, Wasting Syndrome per gli IDU e le infezioni da Cytomegalovirus per gli eterosessuali.

Diagnosi tardive di AIDS.

La proporzione di persone con una diagnosi di sieropositività vicina alla diagnosi di AIDS (meno di 6 mesi) è in costante aumento, passando dal 48,2% nel 2000 al 74,6% nel 2018. Nell'ultimo quinquennio si è stabilizzata intorno al 70% dei casi. Nel periodo 2000-2018 tale proporzione è stata più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione quella sessuale (eterosessuale 69,3%, MSM 64,3%) e tra gli stranieri (72,1%). Questi risultati indicano che molti soggetti ricevono una diagnosi di AIDS avendo scoperto da poco tempo la propria sieropositività.

Casi di AIDS pediatrici.

Nel 2018 è stato diagnosticato un caso di AIDS nella popolazione pediatrica, cioè di età inferiore ai 13 anni. Dall'inizio dell'epidemia e fino al 31 dicembre 2018 fra i 70.567 casi di AIDS diagnosticati, 810 (1,2%) sono casi pediatrici, cioè pazienti con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS (758 casi), o con età superiore ai 13 anni ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (52 casi). Dall'inizio dell'epidemia a oggi, sono stati riportati in totale 739 (91,2%) casi a trasmissione verticale, 27 (3,4%) casi attribuibili a infezione tramite sangue e/o derivati e 44 (5,4%) ad altro/non riportato. Il numero di casi pediatrici si è drasticamente ridotto nell'ultimo ventennio. La cospicua diminuzione dei casi di AIDS pediatrici può 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 con infezione da HIV che ritarda la comparsa dell'AIDS conclamato. Dei 739 casi pediatrici a trasmissione verticale, 365 (49,4%) sono figli di madre IDU, mentre 277 (37,5%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via.

I dati completi sulla sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS sono disponibili online sul sito del Ministero della salute al seguente link:

www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=aids&menu=vuoto

e sul sito dell'ISS, alla voce Pubblicazioni/Notiziario/anno2019/volume 32 – ottobre 2019.

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

Attività priva di finanziamenti. Dipartimento di Malattie Infettive.

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

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

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

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

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

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

Di seguito vengono riportati i principali risultati relativi alla diffusione dell'HIV nei soggetti con una nuova IST aggiornati al 31 dicembre 2018.

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2018, il Sistema di sorveglianza ha segnalato un totale di 134.712 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 2018, le segnalazioni hanno subito un incremento pari al 29,0% rispetto al periodo 1991-2004.

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

Dei 134.712 soggetti con una nuova IST segnalati dal 1991 al 2018, il 69,5% ha effettuato un test per la ricerca dell'HIV al momento della diagnosi di IST e di questo il 7,9% è risultato HIV positivo. Durante l'intero periodo, la prevalenza di HIV tra i soggetti con IST è risultata più elevata tra gli uomini rispetto alle donne (9,5% vs 3,8%), tra gli italiani rispetto agli stranieri (8,6% vs 6,2%), tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita rispetto a coloro che hanno riferito di non aver consumato tali sostanze (55,8% vs 7,4%), tra i soggetti con precedenti IST rispetto a quelli che hanno riferito di non aver avuto precedenti IST (20,2% vs 4,4%) e tra i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) rispetto agli eterosessuali (23,1% vs 3,7%). In particolare, la prevalenza di HIV aumenta all'aumentare dell'età, dal 2,9% nei soggetti di 15-24 anni al 8,8% di quelli di 25-44 anni e al 10,7% nei soggetti con 45 o più anni. Se si considera l'area di origine si osserva che i soggetti con IST provenienti dalle Americhe hanno mostrato una prevalenza di HIV più alta degli italiani con IST (13,9% vs 8,6%) e di tutti gli altri stranieri con IST non americani (13,9% vs 4,4%). L'82,5% 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 6,3% nei soggetti con nessuno o un partner, al 7,8% nei soggetti con due-cinque partner e al 14,0% 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 2018, il 26,4% 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 (1991-2018), sono risultati più frequentemente giovani (15-24 anni) (15,0% vs 4,8%) (p-value<0,001), stranieri (23,6% vs 11,6%) (p-value<0,001), pluripartner (sei o più partner nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST) (24,1% vs 13,0%) (p-value<0,001) e eterosessuali (42,2% vs 35,5%). Inoltre, la quota di soggetti con IST che riferiva di utilizzare sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita è stata più bassa tra i nuovi HIV positivi rispetto ai vecchi HIV positivi (8,8% vs 24,6%) (p-value<0,001).

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

La percentuale di soggetti con IST testati per HIV è diminuita dal 1991 al 2000, passando dal 76,0% al 52,0%, successivamente è aumentata raggiungendo il picco massimo nel 2005 (79,3%), infine ha mostrato un lieve declino fino al 2012 e una ripresa fino al 75,8% del 2014. Dal 2014 al 2018, si è assistito ad una diminuzione della percentuale di soggetti con IST testati per HIV che è passata dal 75,8% del 2014 al 64,5% del 2018. La percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata sempre

più alta, nell'intero periodo, rispetto a quella degli eterosessuali sia uomini che donne; in particolare, nel 2018 la percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata pari all'88,3%, mentre quella degli uomini eterosessuali è stata pari al 70,1% e quella delle donne è stata pari al 70,4%. Inoltre, la percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto alla percentuale degli italiani, fino ad arrivare a un valore simile nel 2018, rispettivamente 66,8% e 64,2%. Nei soggetti con IST si osserva un decremento della prevalenza HIV con alcuni picchi specifici. In particolare, la più alta prevalenza di HIV si è osservata nel 1997 (11,0%), mentre la più bassa si è osservata nel 2008 (4,7%). Dopo il 2008, si è assistito a un incremento della prevalenza HIV fino all'11,7% del 2016. Successivamente, c'è stato un lieve decremento della prevalenza HIV che è passata dall'11,7% del 2016 all'8,8% del 2018. Durante l'intero periodo, la prevalenza di HIV negli MSM è stata sempre più alta rispetto agli altri gruppi, negli eterosessuali è diminuita progressivamente e negli italiani è stata sempre più elevata rispetto agli stranieri fino al 2009; dal 2009 la prevalenza di HIV tra italiani e stranieri si è uniformata.

Durante l'intero periodo (1991-2018), nei soggetti con IST testati per HIV si è osservato un aumento della percentuale dei nuovi HIV positivi che ha raggiunto un massimo nel 2000 (4,8%), per poi diminuire fino all'1,3% nel 2018. L'andamento della percentuale dei vecchi HIV positivi ha mostrato tre picchi, uno nel 1996 (8,5%), uno nel 2003 (8,0%) e uno nel 2016 (9,2%).

Sintesi finale.

I dati raccolti dal Sistema di sorveglianza delle IST basato su centri clinici indicano una diminuzione della percentuale di soggetti con IST saggiati per HIV negli ultimi anni evidenziando come anche nei centri altamente specializzati per la diagnosi e terapia delle IST l'effettuazione del test HIV non riesce a raggiungere la massima adesione da parte dei pazienti. La prevalenza di HIV mostra un evidente aumento dopo il 2008; i soggetti segnalati dopo il 2008 sono costituiti prevalentemente da MSM e da persone che già sapevano di essere HIV positive, suggerendo un'augmentata esposizione a rapporti sessuali non protetti in questi gruppi. Nel 2018, la prevalenza di HIV tra le persone con una IST confermata è stata circa cinquantacinque volte più alta di quella stimata nella popolazione generale italiana. Questi risultati sottolineano l'urgenza di una proposta attiva del test HIV alle persone che afferiscono ai centri IST.

I dati sulla diffusione dell'infezione da HIV nei soggetti con IST saranno disponibili online consultando il Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità che sarà pubblicato nell'estate 2020 (www.iss.it/notiziario).

Piano Nazionale di interventi contro l'HIV/AIDS (PNAIDS).

Il Piano Nazionale AIDS 2017-2019, stilato e approvato nel 2017, si propone di delineare il miglior percorso possibile per conseguire gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali (ECDC, UNAIDS, OMS), rendendoli praticabili nella nostra nazione. Tutto questo senza disperdere quanto fino ad ora capitalizzato in termini di formazione e con il necessario arricchimento dato da interventi volti al miglioramento della qualità della vita delle persone con HIV. In particolare, si è focalizzata l'attenzione sulla lotta contro la stigmatizzazione e sulla prevenzione altamente efficace basata sulle evidenze scientifiche e ancorata a principi ed azioni che oltre a comprendere le campagne di informazione, l'impiego degli strumenti di prevenzione e gli interventi finalizzati alla modifica dei comportamenti, si estendano all'uso delle terapie ARV come prevenzione (TasP), con conseguente ricaduta sulla riduzione delle nuove infezioni nel rispetto dei diritti delle popolazioni maggiormente esposte all'HIV.

Obiettivi prioritari degli interventi previsti nel Piano sono:

- Delineare e realizzare progetti finalizzati alla definizione di modelli di intervento per ridurre il numero delle nuove infezioni.
- Facilitare l'accesso al test e l'emersione del sommerso.
- Garantire a tutti l'accesso alle cure.
- Favorire il mantenimento in cura dei pazienti diagnosticati e in trattamento.
- Migliorare lo stato di salute e di benessere delle persone PLWHA.
- Coordinare i piani di intervento sul territorio nazionale.
- Tutelare i diritti sociali e lavorativi delle persone PLWHA.
- Promuovere la lotta allo stigma.
- Promuovere l'Empowerment e coinvolgimento attivo delle popolazioni chiave.

Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza.

Attività priva di finanziamenti nel 2019. Centro Nazionale Salute Globale.

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

L'applicazione di precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza e nei neonati, lo svolgimento del parto mediante cesareo elettivo in presenza di carica virale rilevabile nel plasma, e la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione HIV da madre a neonato fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione dell'infezione da madre a neonato non supera il 2%. La somministrazione di farmaci anti-HIV è quindi raccomandata per tutte le donne HIV-positive in gravidanza, al parto e per i loro

neonati nelle prime settimane di vita. Tuttavia, per la particolare sensibilità di madre e neonato a potenziali eventi indesiderati, è importante un continuo monitoraggio di questi trattamenti. A questo scopo è stato avviato nel 2001 in Italia il Progetto di Sorveglianza Nazionale sulla Terapia Antiretrovirale in Gravidanza, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale.

I dati raccolti da questo progetto, relativi ormai ad oltre 3500 gravidanze, hanno complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti. 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 HIV da madre a neonato a livelli inferiori al 2% (1.1% nella presente sorveglianza al dicembre 2019), senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

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

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

Da un punto di vista operativo, si confermano alcuni punti di auspicabile intervento già segnalati nelle precedenti relazioni: insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, incoraggiare ed implementare una più diffusa e tempestiva

applicazione del test HIV non solo fra le donne in gravidanza, ma, in generale, in tutta la popolazione sessualmente attiva. Per le donne con infezione da HIV già nota, è importante incrementare le strategie di counselling per ridurre il numero di gravidanze non pianificate e consentire alle donne con HIV una gestione più sicura della propria salute riproduttiva.

Sarà importante raccogliere informazioni sulla sicurezza d'uso in gravidanza di numerosi nuovi antiretrovirali recentemente introdotti nella pratica clinica per il trattamento dell'HIV. Fra questi si segnalano etravirina, rilpivirina e doravirina (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), raltegravir, elvitegravir, dolutegravir e bictegravir (inibitori dell'integrasi) e maraviroc (inibitore del corecettore CCR5).

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza ed è una fra le maggiori in abito europeo, con decine di pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, diverse collaborazioni internazionali e partecipazione dei referenti del progetto alla definizione delle linee guida nazionali per la gestione dell'infezione da HIV.

Nonostante la sua rilevanza nazionale e internazionale, l'intero progetto di sorveglianza, come già ripetutamente segnalato, è da diversi anni privo di finanziamenti. In passato si sono ottenuti fondi attraverso programmi temporanei di finanziamento, per lo più legati a bandi di ricerca. La mancanza di finanziamenti stabili sta pesantemente condizionando le attività del progetto ed il mantenimento di una efficace sorveglianza in questa situazione è quindi incerto.

ATTIVITÀ DI SERVIZIO

Dipartimento di Malattie Infettive

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

HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolto dal Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione, Dipartimento Malattie Infettive.

L'attività di counselling telefonico sull'HIV, sull'AIDS e sulle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), a livello istituzionale, viene svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF), che opera all'interno del Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attraverso il Servizio Nazionale Telefono

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

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

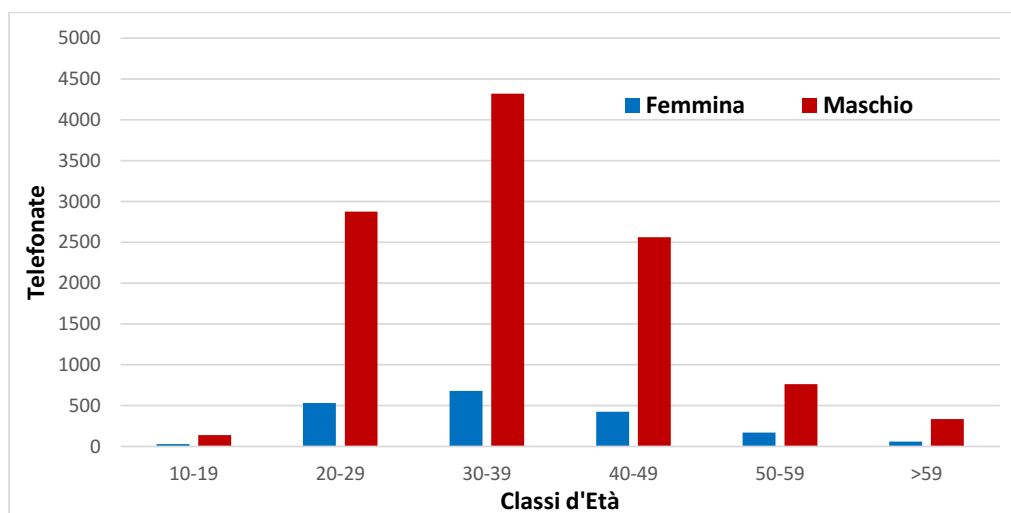
Da luglio 2014 in occasione dell’avvio del Semestre di Presidenza italiano in Europa è stato attivato il contatto Skype *uniticontrolaids* (venerdì ore 14.00 - 17.00) per erogare un intervento di counselling telefonico anche a coloro i quali vivano all’estero.

Il TV AIDS e IST, dal 2008 coordina il Network Italiano *ReTe AIDS** composto da 14 Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico (compreso lo stesso TV AIDS e IST), appartenenti a strutture pubbliche e non governative, presenti in diverse Regioni del Nord, Centro e Sud Italia. Nell’anno 2019, sono pervenute al Network *ReTe AIDS* complessivamente un totale di 20.448 telefonate.

Inoltre, dal 1° dicembre 2017 è stata avviata una collaborazione integrata tra il Dipartimento di Studi Linguistici e Culturali Comparati dell’Università Cà Foscari Venezia e l’UO RCF, che ha consentito l’attivazione di un canale informativo mirato alle persone sorde, attraverso l’istituzione di un Servizio e-mail dedicato <tvalis@iss.it>, al quale accedere per un intervento di prevenzione personalizzato, gratuito e basato sulla scrittura.

Nell'arco del lungo periodo di attività (1987 – 2019) i ricercatori esperti del TV AIDS e IST hanno risposto a 804.548 telefonate, effettuando interventi di counselling all'interno dei quali è stata data risposta a un totale di 2.224.934 quesiti. Nello specifico dal 1° gennaio al 31 dicembre 2019, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 12.895 telefonate, di queste 10.998 (85,3%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.896 (14,7%) da persone di sesso femminile e 1 (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 (65,0%) a rivolgersi al Servizio e, in particolare, il 26,3% fra i 20 e i 29 anni ed il 38,7% tra i 30 e i 39 anni. L'età mediana degli utenti è di 35 anni (range interquartile 29-42) (Figura 1).

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

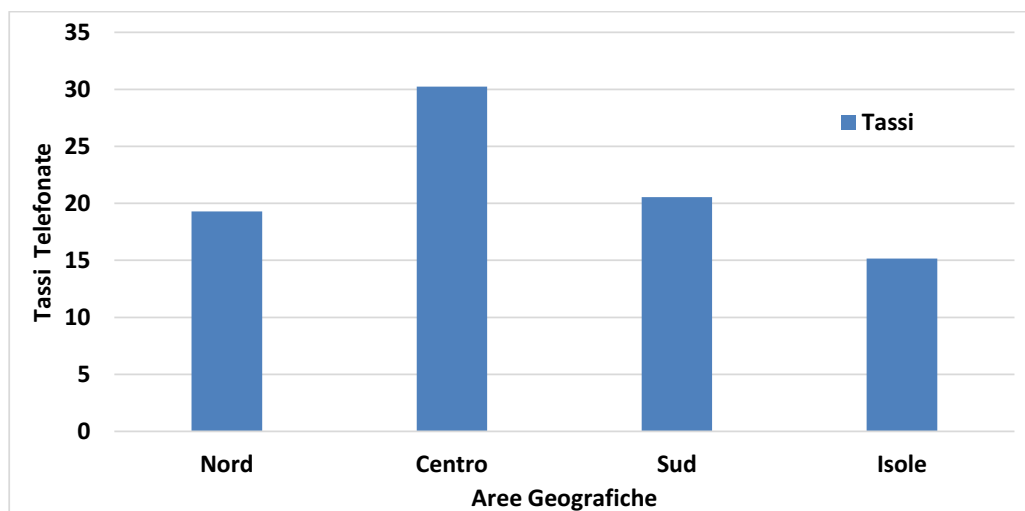


*Servizi della ReTe AIDS: ANLAIDS Sez. Laziale – Roma; ANLAIDS Sez. Lombarda G.V.M.A.S. – Milano; ASA-Associazione Solidarietà AIDS Onlus – Milano; Associazione / Verein Pro Positiv Südtiroler AIDS HILFE – Bolzano; Associazione ARCOBALENO AIDS – Torino; Associazione Spazio Bianco AIDS – Perugia; Centro Giusy InformAIDS – Salerno;; Filo diretto-TELEFONO VERDE AIDS Emilia Romagna – Bologna;; Linea Telefonica HIV/MTS – Milano; Linea Verde AIDS - ASL Napoli 1 Centro – Napoli; S.O.S. Salute - ALA – Milano; Segreteria AIDS-Caritas Ambrosiana – Milano; Telefono Verde AIDS e IST dell'Istituto Superiore di Sanità – Roma; Unità HIV – Fondazione Villa Maraini Onlus – Roma, Telefono Verde AIDS e IST Istituto Superiore di Sanità, Roma

Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord Italia sono giunte 5.353 telefonate (41,5%), dal Centro 3.633 (28,2%), dal Sud 2.869 (22,2%), dalle Isole 1.007 (7,8%), per 33 (0,3%) tale dato risulta mancante. Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti⁴ si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto, in rapporto alla popolazione residente, dalle regioni del Centro Italia (Figura 2).

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

⁴ Calcolati sulla Popolazione residente al 1° gennaio 2019– dati ISTAT



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

Nel corso del 2019, oltre i due terzi delle telefonate giunte al TV AIDS e IST sono da attribuirsi a persone che hanno dichiarato di aver avuto rapporti eterosessuali (66,9%). Fra questi sono inclusi i clienti di prostitute e di transessuali (21,8%), target non facile da individuare e da raggiungere, che sembrerebbe preferire l'interazione telefonica con gli esperti per ricevere informazioni in merito ai comportamenti a rischio di IST.

Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti, si riscontra che nel 21,0% dei casi si tratta di persone che pur non avendo messo in atto comportamenti a rischio temono di essersi esposte al contagio (Non Fattori Di Rischio - NFDR) o da altri agenti.

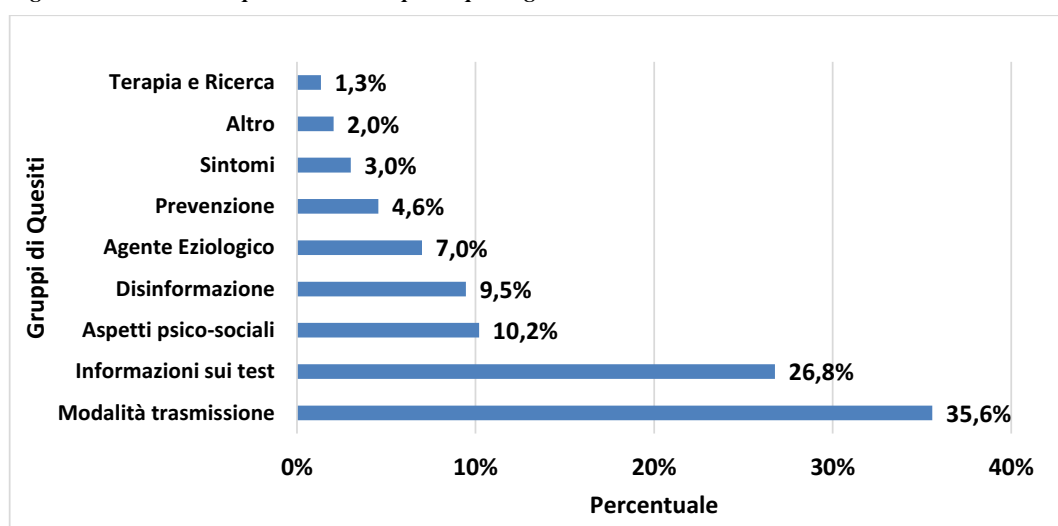
Nel corso del 2019, la percentuale di "Nuove Telefonate" è pari al 58,3%. Si tratta di 7.513 persone che hanno scelto di rivolgersi per la prima volta al TV AIDS e IST, spesso a seguito dell'utilizzo di social network, forum e motori di ricerca.

Dai dati del TV AIDS e IST si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di telefonate nelle quali gli utenti dichiarano di aver effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV. Nel 2019 tale quota è pari al 37,7% e scende al 18,1% tra gli utenti che si sono rivolti al Servizio per la prima volta. Tra coloro i quali hanno dichiarato di aver eseguito il test HIV, il 21,4% ha effettuato ripetutamente l'esame diagnostico per la ricerca del virus dell'immunodeficienza umana.

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2019 i quesiti formulati dagli utenti, all'interno del colloquio di HIV/AIDS/IST counselling, sono stati complessivamente 46.865 e hanno riguardato principalmente modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre IST (35,6%), informazioni sui test, dove effettuarli,

dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità (26,8%), dubbi derivanti dalla disinformazione (9,5%) (Figura 3).

Figura 3- Distribuzione percentuale dei quesiti per argomento



In riferimento alla popolazione giovanile, nel 2019 il TV AIDS e IST ha ricevuto 1.355 telefonate (pari al 10,5% del totale delle telefonate ricevute) da parte di persone giovani di età compresa tra i 15 e i 24 anni, di queste 1.115 (82,3%) sono pervenute da utenti di sesso maschile e 240 (17,7%) da utenti di sesso femminile.

Attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico in materia legale

Da febbraio 2012 al 31 dicembre 2019 sono pervenute 693 richieste di consulenza per un totale di 813 quesiti prevalentemente su tematiche riguardanti aspetti legislativi in materia di HIV/AIDS/IST.

Nel solo anno 2019, si sono rivolte al TV AIDS e IST 81 persone, chiedendo chiarimenti e indicazioni di natura legale. Gli utenti che usufruiscono di tale intervento, in linea con quanto già rilevato dalla panoramica totale delle telefonate pervenute al TV AIDS e IST, sono in maggioranza persone di sesso maschile (64,2%).

L'età mediana di tali utenti è di 44 anni (range interquartile 34-52). La percentuale di persone con HIV che hanno richiesto una consulenza legale è pari al 69,1% del totale, del rimanente 30,9% una percentuale rilevante, pari al 17,3%, è costituita da persone-utenti "Non Fattori Di Rischio" che telefonano 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 (39,5%).

Tra i quesiti posti dagli utenti, 95 hanno per lo più riguardato aspetti di legislazione su HIV/AIDS, specie con riferimento alle implicazioni in ambito lavorativo (44,4%), tematiche concernenti la

violazione della privacy (25,9%) trasversali alla maggior parte dei colloqui, nonché questioni inerenti previdenza e assistenza, invalidità civile, pensioni, permessi ex Legge n. 104 del 5.02.1992 (29,6%). Negli anni, si è progressivamente assistito ad un sensibile incremento dei quesiti riguardanti la mobilità transnazionale delle persone con HIV, per ragioni lavorative o per turismo, con richieste volte a conoscere gli assetti normativi dei paesi di destinazione, nonché i rischi di viaggiare portando con sé scorte di farmaci antiretrovirali.

Dagli interventi di counselling telefonico in materia legale è emerso quanto tale problematica possa essere complessa nei casi in cui il trasferimento avvenga per motivi lavorativi e la nazione di destinazione richieda verifiche sanitarie in ingresso per tutti gli stranieri che si stabiliscono sul suo territorio. I profili di tutela della riservatezza, anche in queste specifiche situazioni, assumono una dimensione rilevante, poiché la rivelazione dello stato di positività può avere pesanti ricadute tanto sulla possibilità di stabilirsi nel paese in questione quanto, talvolta, sul mantenimento stesso del posto di lavoro.

Nella maggior parte dei casi i quesiti posti risultano essere articolati e complessi, sottendendo prevalentemente questioni di ordine amministrativo/legale. Non di rado, è accaduto che, nel corso dell'intervento telefonico la reale richiesta della persona-utente risultasse essere in tutto o in parte diversa da quella inizialmente formulata. In altri casi, la risposta del consulente legale ha favorito l'esplicitazione di ulteriori nuove richieste di informazioni/chiarimenti, alle quali è stato fornito un immediato e competente riscontro.

La considerazione più significativa che è possibile svolgere, dopo sette anni di attività di counselling legale è che ai notevoli miglioramenti che si sono ottenuti sotto il profilo della sopravvivenza e della qualità della vita per le persone con HIV, come conseguenza delle sempre più avanzate terapie disponibili, non è corrisposto un avanzamento sotto il profilo dell'integrazione e dell'inclusione di tali soggetti nel tessuto sociale.

Il permanere dello stigma e delle paure legate ai vecchi pregiudizi riguardanti l'infezione ha condotto ad una situazione paradossale: da un lato si rileva un numero sempre maggiore di persone con HIV in uno stato di salute buono e che chiedono di inserirsi a pieno titolo nel mondo della scuola, della formazione, del lavoro, delle attività sportive e ricreative per realizzarsi in una esistenza completa e senza limitazioni, dall'altra emerge frequentemente che gruppi sociali, imprese e finanche istituzioni pubbliche oppongono una resistenza a questa piena integrazione, spesso agendo in violazione di norme o facendo leva su interpretazioni forzate delle stesse, o ancora operando nelle molte zone grigie che consentono di costruire ostacoli ed opporre resistenze, senza violare apertamente disposizioni normative.

Si continuano a registrare segnalazioni di utenti ai quali viene richiesto di eseguire il test come preconditione per l'accesso non solo ad attività professionali e di formazione/tirocinio (specie in ambito sanitario), ma altresì a programmi televisivi (*reality show*). Ciò denota una sostanziale assenza di consapevolezza, da parte di amministrazioni, imprese e datori di lavoro *latu sensu*, delle norme che disciplinano la possibilità di chiedere il test diagnostico.

Un tema su cui è presumibile che vi sia in futuro un incremento delle richieste di counselling telefonico in ambito legale è quello dell'accesso al test diagnostico dei minori. Nella materia, infatti, sono in corso di elaborazione proposte di modifica normativa a seguito del parere dell'autorità Garante per l'infanzia che, nel 2019, ha di fatto dato il proprio assenso ad interventi sulla legge n. 135/90 che consentano di prevedere un accesso regolamentato e "protetto" al test anche per i soggetti minori di anni 18. Il consulente legale del TV AIDS e IST ha avviato una collaborazione col Ministero della Salute al fine di approfondire la problematica e fornire elementi utili alla redazione di documenti programmatici, linee guida e proposte di modifica normativa nel senso di una maggiore apertura dell'ordinamento al test diagnostico per i minori, senza trascurare le esigenze di tutela del diritto dei soggetti che esercitano la potestà genitoriale di essere informati.

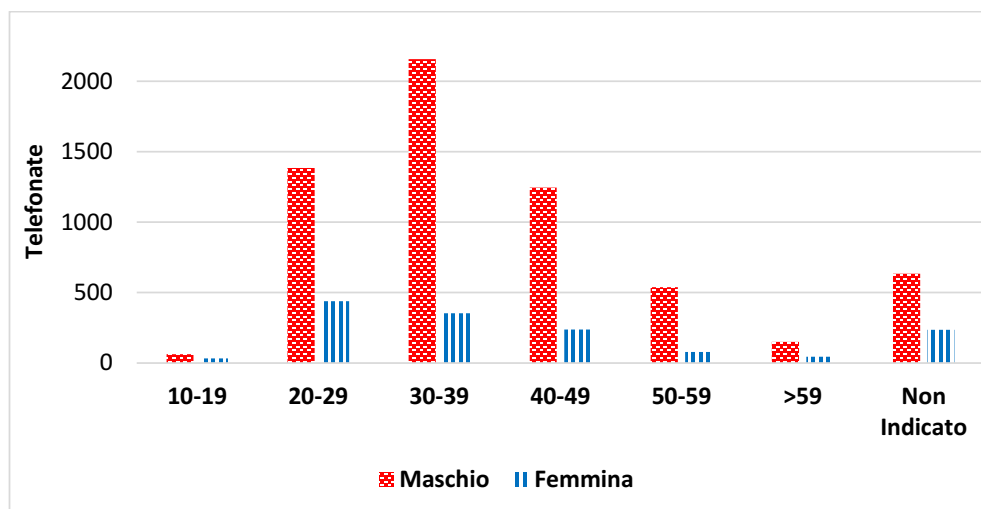
Caratteristiche socio-anagrafiche delle persone-utenti afferenti ai Servizi di HIV/AIDS/IST della ReTe AIDS⁵

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2019, i Servizi della ReTe AIDS (ad esclusione del TV AIDS e IST i cui dati inerenti alle telefonate sono stati presentati nei paragrafi precedenti) hanno ricevuto un totale di 7.593 telefonate, delle quali 6.173 (81,3%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.420 (18,7%) da persone di sesso femminile.

La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 25 e i 44 anni (61,0%) a rivolgersi ai Servizi della ReTe AIDS, l'età mediana degli utenti è di 35 anni (range interquartile 28-42). Nella Figura 4 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

Figura 4 - Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età - Frequenze assolute

⁵ I dati riportati in questo paragrafo si riferiscono esclusivamente ai Servizi di HIV/AIDS/IST della Rete AIDS, riportati in forma aggregata.



Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord Italia sono giunte 4.695 telefonate (61,8%), dal Centro 1.562 (20,6%), dal Sud 991 (13,1%), dalle Isole 300 (4,0%) per 45 (0,5%) tale dato risulta mancante.

Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti⁶ si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto, in rapporto alla popolazione residente, dalle regioni del Nord Italia.

Nel corso del 2019, quasi la metà delle telefonate giunte ai Servizi della *ReTe AIDS* sono da attribuirsi a persone che hanno dichiarato di aver avuto rapporti eterosessuali (47,1%). Fra questi sono inclusi anche i clienti di prostitute e di transessuali (11,0%) Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti che hanno telefonato più frequentemente ai Servizi della *ReTe AIDS* il 34,8% delle telefonate, sono state effettuate da persone che non hanno messo in atto alcun comportamento a rischio (Non Fattori Di Rischio - NFDR).

In una proporzione di telefonate pari al 9,0% la persona dichiara di essere omo-bisessuale.

Mentre la proporzione di telefonate eseguite da persone con HIV non supera il 1,0%

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2019 i quesiti formulati dagli utenti agli esperti dei Servizi della *ReTe AIDS*, sono stati complessivamente 14.371 e hanno riguardato principalmente: informazioni sui test, dove effettuarli, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità (41,0%) e modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre IST (34,8%).

Dall'analisi dei dati sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la distribuzione dei quesiti per sesso. Prendendo, infatti, in considerazione i due gruppi di quesiti che emergono con maggiore frequenza negli interventi di HIV/AIDS/IST effettuati dai Servizi della *ReTe AIDS*, gli uomini sono risultati i più interessati alle modalità di trasmissione degli agenti responsabili

⁶ Calcolati sulla Popolazione residente al 1° gennaio 2020– dati ISTAT

delle IST e particolarmente dell'HIV, mentre le donne sono risultate più interessate alle informazioni inerenti le modalità di accesso e fruizione degli esami diagnostici (Test chi-quadro, p-value <0,001). Questi dati, come già rilevato per le telefonate pervenute al TV AIDS e IST, suggeriscono l'opportunità che nella predisposizione di interventi di prevenzione, sia a livello locale/regionale, sia a livello nazionale, si tenga conto delle differenze di genere e si attuino azioni diversificate per uomini e per donne.

In conclusione, l'ampia panoramica fornita dai dati raccolti durante l'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico indica che un notevole numero di persone continua a contattare gli esperti, scegliendo il mezzo telefonico e la modalità in anonimato per esprimere i propri bisogni informativi sulle IST, chiarire dubbi in materia legale e avere indicazioni relative ai servizi psico-socio-sanitari presenti sul territorio nazionale impegnati nella prevenzione, diagnosi e cura delle diverse infezioni. Il risultato che ne scaturisce è una proficua sinergia che consente di avvicinare in modo diretto ed efficace fasce di popolazione che altrimenti potrebbero non essere raggiunte da appropriati interventi di prevenzione nell'area delle IST.

Alla luce di quanto sopra esplicitato il Telefono Verde AIDS e IST rappresenta, ancora oggi, una struttura di prevenzione in grado di rispondere con competenza comunicativa e rigore scientifico alle richieste poste dagli utenti e fornire indicazioni aggiornate sulle modalità di accesso ai centri diagnostico-clinici per l'esecuzione dei diversi test, costituendo, al contempo, un contesto elettivo per la conduzione di survey telefoniche, utili a fornire dati e informazioni inerenti i comportamenti a rischio nell'area sessuale di specifici target, dati e informazioni sulla base dei quali implementare interventi di Sanità Pubblica per il controllo delle IST.

Sito “Uniti contro l’AIDS” – la comunicazione online dell’Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione, Dipartimento Malattie Infettive.

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

L'intervento di counselling erogato dagli esperti del Telefono Verde AIDS e IST, anche per l'anno 2019, è stato integrato da una comunicazione online per la prevenzione delle IST. Nello specifico, i ricercatori dell'UO RCF hanno interagito con la popolazione generale attraverso il Sito Web Uniti contro l'AIDS [link www.uniticontrolaids.it], l'account [Twitter @UniticontrolAIDS](https://twitter.com/UniticontrolAIDS), il Servizio Skype uniticontrolaids e il canale [YouTube uniticontrolaids](https://www.youtube.com/channel/UC...).

Le attività online hanno riguardato principalmente la creazione di 95 nuovi argomenti, tra news, eventi e iniziative presenti sul Sito e la proposta, in occasione di vari eventi, di campagne social in cui il pubblico è stato invitato a creare in prima persona messaggi di prevenzione da condividere sui propri canali. Tutti i diversi contenuti, affiancati dall'attività di social media marketing, hanno permesso di

raggiungere, in termini di traffico sul sito Uniti contro l'AIDS circa 255.000 utenti per un totale di oltre 312.000 sessioni e 750.000 visualizzazioni di pagina.

Un aspetto importante è che tra i *referral* del Sito sono presenti i siti web di oltre 100 Scuole Secondarie di Secondo Grado dislocate su tutto il territorio nazionale. In tal modo, attraverso l'invio di comunicazioni personalizzate via e-mail, è garantito un contatto diretto con un target strategico (i giovani, i giovanissimi, gli educatori e le persone a loro vicine) nella lotta alle IST.

Inoltre, gli studenti di Scuole Secondarie di Secondo Grado e di Università nell'anno 2019 sono stati coinvolti anche attraverso la partecipazione attiva al Convegno, organizzato dall'UO RCF in collaborazione con il Servizio per l'HIV e l'AIDS D8 – ASL RM2, dal titolo "Una giornata all'Istituto Superiore di Sanità dedicata ai giovani. Istituzioni a confronto per la prevenzione delle Infezioni a Trasmissione Sessuale" (<https://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-D3AF9800605243FB#.X2r8mmgzaUI>), che si è svolto il 27 novembre e ha visto l'intervento del Ministro della Salute, Roberto Speranza (<https://www.youtube.com/watch?v=Ui1fmcuFwxU&feature=youtu.be>). In tale occasione gli studenti hanno condiviso attraverso i propri canali social i messaggi di prevenzione facendoli propri, nonché realizzandone di nuovi (Figura 1). I giovani hanno, altresì, avuto l'opportunità di esprimersi attraverso la realizzazione di filmati

(<https://www.uniticontrolaids.it/attualita/iniziative.argomento.aspx?arg=TLA-8AD06AC16CA04738#.X2r83mgzaUI>), di foto e di interventi in aula (Figura 1).

Figura 1 – Partecipazione social del pubblico al Convegno "Una giornata all'Istituto Superiore di Sanità dedicata ai giovani. Istituzioni a confronto per la prevenzione delle Infezioni a Trasmissione Sessuale"



In riferimento alle attività di prevenzione su HIV/AIDS/IST del Ministero della Salute, il Sito Uniti contro l'AIDS e il TV AIDS e IST hanno supportato la divulgazione del report *Principali risultati del Progetto "Studio Nazionale Fertilità"*

(<https://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-1EDB994224D04199#.X2r9WGzaUI>), le proposte della Quarta Giornata Nazionale della Salute della Donna (<https://www.uniticontrolaids.it/attualita/iniziative.argomento.aspx?arg=TLA-AB736584F70E490A#.X2r9dGzaUI>), il lancio della nuova campagna informativo-educativa "Con l'HIV non si scherza" #HIVriguardatutti (<https://www.uniticontrolaids.it/aids-ist/prevenzione/strumenti.argomento.aspx?arg=TLA-DC321995FAFF48E8#.X2r9uWgzaUI>) e le iniziative realizzate in occasione del 1 dicembre 2019, Giornata Mondiale di Lotta contro l'AIDS, quali l'accensione, da parte del Ministro Speranza, dei fari che hanno illuminato per alcuni giorni la facciata del Colosseo di Roma, con la proiezione del logo "STOP AIDS" (Figura 2) e il Convegno "Le politiche sull'AIDS in Italia e la loro applicazione territoriale" (<https://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-9FAE5812C3BB4987#.X2r98mgzaUI>).

Figura 2 – Il momento dell'accensione dei fari al Colosseo



Nell'area della prevenzione su HIV/AIDS/IST, infine, il Sito Uniti contro l'AIDS e il TV AIDS e IST hanno dato il loro efficace contributo, partecipando attivamente alla "Notte bianca dei Musei" (<https://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-70451F6A147746C6#.X2r-OmgzaUI>) e alla "Notte Europea dei Ricercatori" [LINK], coinvolgendo il pubblico nella proposta social dal titolo "Questa notte lasciatevi coinvolgere! Previene le infezioni sessualmente trasmesse" (Figura 18) e contribuendo alla creazione in Umbria della campagna regionale "Questo è il verso"

(<https://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-67417EAC26D44E74#.X2r-ZWgzaUI>).

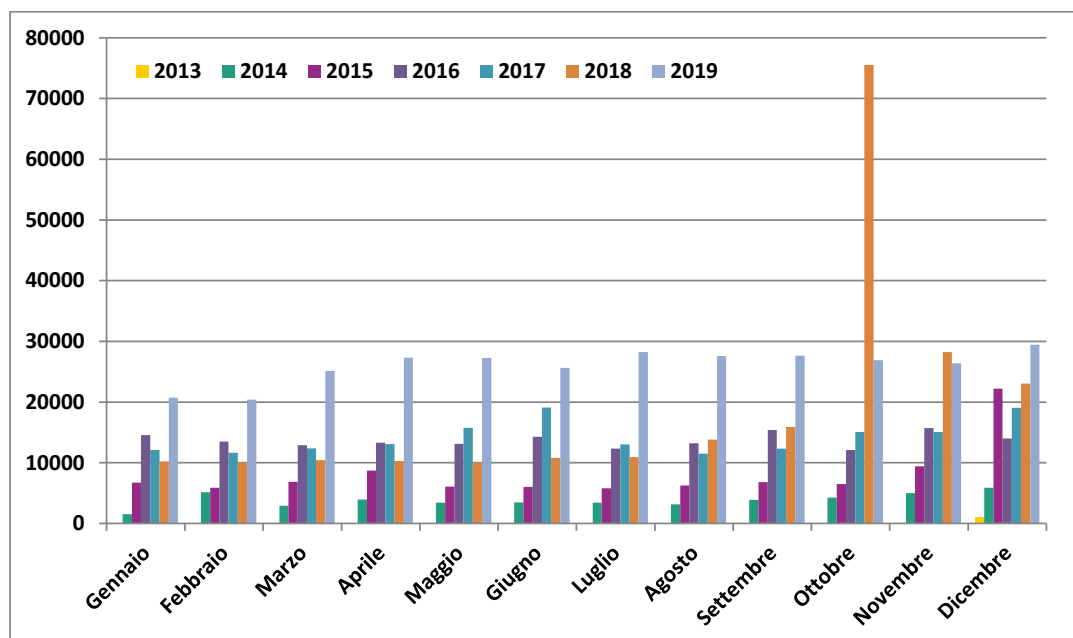
Sono state, infatti, messe a disposizione della Scuola Umbra di Amministrazione Pubblica che, ha lavorato in collaborazione con il Centro Servizi Giovani del Comune di Perugia, le competenze degli esperti dell'UO RCF sull'utilizzo dei social media in ambito istituzionale come strumento di prevenzione (<https://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-C943BFB08D2D4067#.X2r-hGgzaUk>).

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

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

L'analisi, per anno, dei contatti al Sito Uniti contro l'AIDS, rileva come la viralizzazione ad ottobre 2018 della Campagna "Questa sera non ti dico no. Però usiamo il preservativo!", abbia avuto un forte impatto anche nei mesi successivi, mostrando l'efficacia dell'operazione, a riprova che il Sito Uniti contro l'AIDS rappresenta oggi un consolidato Servizio di informazione scientifica per quanti usufruiscano del web su temi cruciali di salute pubblica (Figura 3).

Figura 3 - Andamento Contatti Sito Uniti contro l'AIDS dicembre 2013 – Dicembre 2019



2.2 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 il Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri, AIFA e i programmi europei ed extraeuropei. Nel 2019, l'attività di ricerca ha compreso: la ricerca biomedica, programmi di prevenzione e di monitoraggio dell'infezione da HIV e le malattie e tumori ad essa associate nonché la ricerca psico-socio-comportamentale.

RICERCA BIOMEDICA

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

Finanziamenti Nazionali

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

Studio privo di finanziamenti per il 2019. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Nel corso di un precedente progetto, finanziato dal Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata) e conclusosi nel novembre 2018, abbiamo dimostrato che cellule endoteliali (EC), attivate da citochine infiammatorie, diventano in presenza di Tat extracellulare permissive all'infezione produttiva da HIV, un dato di estrema rilevanza in considerazione del fatto che le EC rappresentano uno dei tipi cellulari più rappresentati nell'organismo (circa il 7% di tutte le cellule) e, in base ai nostri dati sperimentali ed ai dati rilevati nei tessuti di soggetti infettati, un serbatoio virale potenzialmente molto importante. I risultati ottenuti con le EC si possono riassumere brevemente come segue:

- Cellule endoteliali (EC) primarie (HUVEC) internalizzano Tat biologicamente attivo con modalità che dipendono dallo stato di attivazione e dalla dose di Tat utilizzata. In particolare abbiamo confermato nei nostri modelli sperimentali che EC acquisiscono la capacità ad internalizzare Tat solo se attivate dall'esposizione a citochine infiammatorie a concentrazioni comparabili a quelle presenti nel siero di soggetti HIV-1+.
- La cinetica temporale del processo d'entrata di Tat in IC-HUVEC è estremamente breve, raggiungendo il massimo già dopo 5 min di incubazione.
- L'internalizzazione richiede che Tat sia in forma nativa, biologicamente attivo, ed il processo è energia-dipendente, perché viene abolito a 4 °C.
- il dominio RGD e la regione basica di Tat sono necessari per l'endocitosi, rispettivamente, di concentrazioni nano- e micro- molar di Tat da parte di IC-HUVEC, come dimostrato da esperimenti di competizione con fibronectina e vitronectina e di blocco con mAbs contro le

integrine $\alpha 5\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ e $\alpha v\beta 5$, e dalla dimostrazione che Tat e avb3 colocalizzano in IC-HUVEC.

- Tat lega la forma oligomerica (funzionale) dell'involucro (Env) di HIV e ne media l'entrata in IC-HUVEC, internalizzazione abrogata da mAbs anti-integrine.
- Il dato biologico è stato confermato negli studi strutturali condotti in collaborazione con la Prof. Banci: i modelli strutturali d'interazione con Env basati sui calcoli di docking dimostrano infatti che il dominio RGD di Tat è esposto e lega $\alpha v\beta 3$. Pertanto, è possibile che Tat complessato all'Env presente sulla membrana virale medi l'infezione di EC attivate.
- A questo riguardo, EC presenti nel tessuto linfoide di soggetti infetti con HIV-1 sono risultate fortemente positive per HIV-1 Tat e p24-Gag a conferma della potenziale rilevanza biologica del dato acquisito sperimentalmente in vitro che ci ha suggerito di proseguire nella valutazione del ruolo di Tat nell'infezione di EC.
- Abbiamo pertanto intrapreso studi con il virus HIV e dimostrato che Tat abbassa la soglia di suscettibilità all'infezione con HIV-1 di IC-HUVEC e ne promuove la replicazione, e che in assenza di Tat l'infezione è assente o abortiva.

Nel 2019, nonostante la mancanza di finanziamenti, abbiamo proseguito gli studi e dimostrato che l'effetto di Tat come fattore permissivo per l'infezione produttiva delle EC attivate da citochine infiammatorie si manifesta con virus sia R5-tropici sia X4-tropici, ed è bloccato da anticorpi diretti contro il recettore CD4 ed i corecettori CCR5 e CXCR4. L'infezione delle EC promossa da Tat è produttiva, persistente, ed è trasmissibile a linfociti che vengono in contatto con esse, come accade ad esempio durante la trasmigrazione linfocitaria dal sangue periferico ai tessuti solidi, quali i linfonodi o altri tessuti e organi nell'ambito di una risposta immunitaria locale.

Possiamo pertanto concludere che citochine infiammatorie, tipicamente presenti a livelli elevati in soggetti HIV+, insieme con la proteina Tat che continua ad essere prodotta anche durante il trattamento antiretrovirale efficace, rendono le EC suscettibili all'infezione produttiva da parte di ceppi virali R5 e X4-tropici, aumentando la capacità dell'HIV di diffondersi e stabilire e mantenere i propri serbatoi. Questi risultati hanno implicazioni importanti. Da una parte potrebbero contribuire a spiegare le difficoltà incontrate finora nell'eradicazione del virus. A questo proposito, stante la disponibilità di nuovi finanziamenti, sono previsti esperimenti volti a stabilire l'effetto dei farmaci antiretrovirali su EC infettate, da sole o in presenza di linfociti, per verificare se siano efficaci anche in questo particolare contesto. Di contro, questi stessi risultati potrebbero contribuire a spiegare la riduzione dei serbatoi virali osservata nei soggetti in terapia antiretrovirale efficace e vaccinati con Tat. A questo proposito, stante la disponibilità di nuovi finanziamenti, verrà allestito un test di

neutralizzazione dell'entrata dell'Env (surrogato del virus) in IC-HUVEC per valutare se gli anticorpi anti-Tat, sia quelli che si sviluppano nel corso dell'infezione naturale in una minoranza di soggetti infetti, sia quelli indotti nella quasi totalità dei soggetti dopo vaccinazione con Tat, bloccano questo meccanismo di propagazione e di mantenimento (serbatoi) dell'HIV in EC, da sole o in presenza di linfociti T CD4+.

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

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

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

Al fine di valutare la persistenza nel tempo degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, è stato condotto uno studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) con l'obiettivo di estendere il follow-up dei pazienti che hanno preso parte allo studio di fase II ISS T-002. In particolare, lo scopo dello studio era l'acquisizione di informazioni sulla persistenza delle risposte anticorpali indotte dalla vaccinazione e sugli effetti nel tempo sul DNA

provirale, un “serbatoio di virus latente” che rimane invisibile al sistema immunitario ed è inattaccabile dalla terapia cART. I risultati di questo studio, attivato nel 2011 e concluso nel 2016, confermano il persistere fino a 8 anni di anticorpi specifici e dell’immuno-ricostituzione promossi dal vaccino Tat. In particolare, i livelli di linfociti T CD4+ sono continuati ad aumentare durante il corso dello studio, con aumenti di circa 100 cellule/ μ l rispetto ai livelli basali (pre-vaccinazione) a partire dal 4° anno di follow-up, anche in soggetti con un nadir di linfociti T CD4+ \leq 250 cellule/ μ l, un marcatore associato con un ridotto recupero immunologico dopo terapia e prognosi infausta sul lungo termine. La stratificazione di questi risultati secondo il livello di linfociti T CD4+ al basale indica che il recupero immunologico è particolarmente evidente nei pazienti che hanno livelli di linfociti T CD4+ particolarmente ridotti e quindi più immunocompromessi. L’immunoricostituzione promossa dal vaccino Tat è inoltre associata ad una progressiva riduzione di DNA provirale di HIV a partire dal 3° anno dopo l’immunizzazione, che è continuata per tutti gli 8 anni di follow-up. Il calo de DNA provirale è avvenuto con una velocità in media 4-7 volte maggiore di quella osservata in studi analoghi in pazienti trattati solo con cART. Nei volontari vaccinati, inoltre, la riduzione del serbatoio di virus latente si è associata ad un aumento delle cellule T CD4+ e del rapporto delle cellule T CD4+/CD8+, considerati parametri importanti di ricostituzione del sistema immune. Livelli molto bassi di DNA provirale ed un elevato rapporto dei linfociti T CD4+/CD8+ sono presenti anche in rari pazienti denominati post-treatment controllers, che sono in grado di controllare spontaneamente la riattivazione della replicazione virale dopo aver sospeso la terapia.

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

Sempre nell’ambito di questo programma, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche di uno studio osservazionale di 3 anni su 118 persone infette da HIV-1 in trattamento con cART a lungo termine volto a valutare gli effetti della risposta immunitaria anti-Tat sui determinanti virologici e immunologici della malattia (studio ISS OBS T-003). Lo studio, sponsorizzato e condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS è stato attivato nel 2007 e completato nel 2012 presso 9 centri clinici italiani. I risultati preliminari di questo studio mostrano che gli anticorpi anti-Tat sono poco frequenti (20% dei partecipanti), confermando i risultati di studi precedenti, persistono nel tempo e sono associati ad un aumento del numero di cellule T CD4+ e ad una ridotta frequenza di viremia residua (intermittente). Al contrario, le risposte cellulari anti-Tat sono presenti in maniera incostante

nella maggior parte dei soggetti (83%), e la loro frequenza e qualità sono associate a riduzione dei livelli di DNA provirale nel sangue. Questi risultati confermano che le strategie vaccinali volte a indurre risposte umorali e cellulari contro Tat possono portare a immunoterapie efficaci sia per l'intensificazione della cART che per la riduzione o l'eradicazione del reservoir dell'HIV.

Nel corso del 2019 è stato avviato un nuovo studio osservazionale longitudinale (3 anni) proposto e sponsorizzato dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS, volto a identificare gli effetti della proteina Tat e della risposta immunitaria anti-Tat (indotta dall'infezione o dalla vaccinazione con Tat) nella formazione e mantenimento dei serbatoi dell'HIV-1 nel sangue periferico di 50 pazienti infetti da HIV in trattamento con cART anti-Tat+ verso 50 pazienti senza anticorpi anti-Tat (ISS OBS T-005). Lo studio ha ricevuto l'approvazione etica ed amministrativa dell'IFO-S. Galliciano nell'ottobre 2018. Al fine di identificare i potenziali partecipanti allo studio, nel 2019 è stata effettuata la fase di pre-screening dei pazienti per determinare la presenza di anticorpi anti-Tat nel plasma/siero. I pazienti che hanno dato il loro consenso alla partecipazione alla fase di pre-screening sono 367 (35 femmine e 332 maschi), con età mediana di 48 anni (range 21-84) e una mediana di cART di 8 anni (range 1-30) e di linfociti CD4+ pari a 726/ μ l (range 150-1979). Solo 20 dei 367 partecipanti aveva una viremia misurabile (>30 copie/ml) (range 31-23446). La presenza di anticorpi anti-Tat è stata rilevata nel 25% dei partecipanti. Sulla base di questi risultati sono stati identificati i pazienti a cui proporre la partecipazione a questo studio triennale che verranno stratificati per sesso, età, livelli di cellule T CD4+ e anni di cART.

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

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

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

Breve descrizione del programma:

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

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

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

I risultati ottenuti sono stati valutati positivamente dal Department of Health del Sudafrica e da UNIDO (United Nations Industrial Development Organization). Entrambe le organizzazioni hanno incoraggiato il proseguimento degli studi fino a registrazione del vaccino. A tale scopo, è stata creata la Tat Vaccine Partnership che raccoglie partner pubblici e privati nazionali ed internazionali sotto la coordinazione dal Medical Research Council del Sudafrica (SAMRC). La missione della partnership è l'aggregazione di soggetti implementatori e finanziatori pubblici e privati per il completamento della sperimentazione del vaccino Tat e la sua registrazione per la distribuzione alla popolazione. Nel

frattempo, i risultati di uno studio di prolungato follow-up del trial vaccinale italiano ISS T-002 hanno evidenziato un significativo decadimento dei “serbatoi di virus latente” nei soggetti vaccinati. I serbatoi di virus latente sono insensibili alla terapia farmacologica e, a causa della sporadica riattivazione del virus, sono causa di co-morbidità, ospedalizzazione e costringono i pazienti ad un trattamento farmacologico cronico non privo di effetti collaterali. Il decadimento dei serbatoi virali nei soggetti vaccinati apre quindi nuove prospettive per l’eradicazione del virus. Pertanto, nel 2019 è iniziata la preparazione di un piano operativo per la conduzione di uno studio ulteriore di “follow-up” in Sudafrica (ISS T-003 EF-UP2020) volto a confermare gli effetti immuno-virologici a lungo termine della vaccinazione, con particolare focus sulla cinetica di decadimento dei serbatoi di virus latente. Lo studio verrà finanziato con fondi della Ricerca Corrente del Ministero della Salute.

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

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

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

Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l’attività dell’HIV-PI indinavir in pazienti con KS classico non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con indinavir è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale. Questi dati hanno suggerito che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia debulking al fine di ridurre la massa tumorale e l’edema e migliorare la perfusione tissutale. È stato perciò avviato uno studio di fase

Il volto a valutare il trattamento del KS classico avanzato con indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si proponeva di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio, che ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci ed un finanziamento nell'ambito del Programma Nazionale AIDS del Ministero della Salute, ha confermato la sicurezza e l'attività antitumorale degli HIV-PI anche in pazienti con KS classico avanzato. Sono attualmente in corso studi per la valutazione dei biomarcatori di risposta alla terapia.

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

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

La distribuzione delle forme genetiche di HIV-1 è geograficamente ben localizzata, e l'Africa, soprattutto quella sub-sahariana, ne rappresenta la moltitudine. Nel Sudan del sud, a causa di 40 anni di guerra civile, sono disponibili pochi dati sulla circolazione dei ceppi di HIV-1. In particolare ad oggi, non esistono dati disponibili sulla circolazione dei polimorfismi genetici dell'integrasi (IN). In questo studio, abbiamo caratterizzato i polimorfismi del gene *IN* in ceppi virali circolanti prima dell'introduzione degli INSTI. Una parte del gene *pol* che comprende la regione codificante IN di 30 soggetti sieropositivi è stato amplificato e sequenziato direttamente tramite metodo Sanger. L'analisi filogenetica ha rivelato che i sottotipi A1, C e D e le forme ricombinanti erano 20%, 10%, 37% e 33% rispettivamente. Sebbene circolino sottotipi diversi, il gene *IN* ha mostrato un modello di sequenza di amminoacidi relativamente conservato, con solo due mutazioni di resistenza INSTI E92K, R263K e una mutazione della resistenza accessoria nella posizione G140K, suggerendo la comparsa di varianti dovute ad attivi movimenti delle popolazioni attraverso i confini del Sudan durante la guerra civile.

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

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

Il progetto, coordinato dal Centro Nazionale per la Salute Globale, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente Env di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani (NHP) con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica anticorpale. Nell'ambito di

questo progetto, nel 2019 abbiamo valutato il ruolo delle cellule muscolari nell'immunità a lungo termine indotta dalla vaccinazione IDLV. Abbiamo iniziato a valutare se IDLV persiste nel sito di iniezione e fornisce un'espressione dell'antigene prolungata nel tempo. A questo scopo abbiamo immunizzato topi BALB/c con IDLV-GFP per via intramuscolare (IM) o sottocutanea (SC). L'espressione di GFP nel sito di iniezione e nei linfonodi drenanti (dLN) è stata valutata mediante microscopia confocale. Cellule che esprimono GFP sono state rilevate nel sito di iniezione e in dLN 3 giorni dopo sia l'iniezione IM che SC, ma persistevano a livelli inferiori solo nel muscolo di topi immunizzati IM fino a 3 mesi dopo l'iniezione. Abbiamo quindi confrontato l'entità e la persistenza delle risposte delle cellule T antigene-specifiche indotte dalle due vie di immunizzazione mediante saggio IFN-ELISPOT. La risposta delle cellule T è stata rilevata fino a 90 giorni dopo la vaccinazione, indipendentemente dalla via di iniezione. Tuttavia, nei topi immunizzati con SC l'entità della risposta è diminuita più rapidamente rispetto ai topi iniettati con IM ($p < 0,05$). Al contrario, non è stato rilevato alcun calo significativo nelle risposte delle cellule T nei topi immunizzati con IM a 90 giorni, suggerendo che la via di iniezione e l'espressione persistente dell'antigene dalle cellule bersaglio trasdotte giocano un ruolo nella durata dell'immunità indotta da IDLV. Successivamente abbiamo valutato se le cellule muscolari di topi immunizzati IDLV-GFP possono presentare l'antigene alle cellule T tramite MHC-I. L'espressione di MHC-I è stata osservata in alcune delle fibre muscolari GFP+, supportando l'ipotesi che le cellule muscolari sono in grado di presentare l'antigene alle cellule T in vivo. Per verificare questa ipotesi abbiamo isolato mioblasti dai tessuti muscolari di topi BALB/c naïve di 3 settimane e li abbiamo differenziati in miociti per eseguire esperimenti di co-cultura con splenociti isolati da topi immunizzati IDLV-GFP. Mioblasti e miociti trasdotti con IDLV-GFP sono stati in grado di stimolare splenociti specifici per GFP, valutato mediante saggio IFN- γ ELISpot. Il trattamento con un anticorpo anti-MHC-I ha determinato una significativa riduzione delle risposte dei linfociti T, confermando la capacità delle cellule muscolari primarie di presentare l'antigene attraverso MHC-I. Questi dati suggeriscono che il muscolo scheletrico è un serbatoio di antigeni per IDLV che contribuisce all'immunità a lungo termine indotta da IDLV.

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

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

La maggior parte degli individui con infezione da HIV in terapia antiretrovirale presentano viremia residua e infiammazione cronica sistemica persistente, che rappresentano i principali ostacoli per il raggiungimento di una cura. Approcci terapeutici finalizzati al loro controllo possono rappresentare una strategia efficace per interferire con il circolo vizioso che s'instaura tra l'attivazione immunitaria

e la persistenza di HIV e che è alla base del deterioramento della risposta immunitaria e dello sviluppo di condizioni patologiche. In questo contesto, l'obiettivo di questo progetto, coordinato dal Centro per la Salute Globale e iniziato a dicembre 2019, è di sviluppare nuovi costrutti anticorpali umani monoclonali bispecifici (bs-mAbs) che hanno come bersaglio due molecole/meccanismi patologici, ovvero CCR5 e CCR2/CCL2. Questi bs-mAbs avranno il vantaggio di interferire simultaneamente con l'ingresso/replicazione dell'HIV e con l'infiammazione e potranno essere utilizzati come componenti di strategie terapeutiche complesse mirate alla cura funzionale dell'infezione da HIV, così come per bersagliare l'infiammazione mediata da CCR2 e CCR5 nelle malattie croniche non trasmissibili e nei tumori. Gli obiettivi specifici del progetto prevedono: 1) definire l'effetto del blocco singolo e combinato di CCR5 e CCR2/CCL2 sulla replicazione virale e sulle risposte antivirali nelle cellule immunitarie che rappresentano i principali bersagli dell'infezione da HIV; 2) isolare un pannello di mAbs monospecifici (ms-mAbs) umani contro CCR5, CCR2 e CCL2 e ingegnerizzare bs-mAbs contro CCR5 e CCR2 e contro CCR5 e CCL2; 3) definire l'effetto antivirale dei mAbs sviluppati in appropriati modelli ex vivo e in vivo. Nel corso del 2018 abbiamo iniziato lo sviluppo di un bs-mAb basato su due mAbs umanizzati già noti: PRO140 e Plozalizumab, rivolti rispettivamente contro il CCR5 e il CCR2. Questo bs-mAb verrà utilizzato per effettuare uno studio di "proof-of-concept" per valutare l'effetto del blocco simultaneo del co-recettore CCR5 e dell'asse CCR2/CCL2 sulla replicazione di HIV e sullo stato infiammatorio. Gli ms-mAbs PRO140 e Plozalizumab sono stati espressi in formato scFv (single chain Fragment variable), che rappresenta un ottimo elemento di partenza per la realizzazione di costrutti anticorpali più potenti. Gli scFv sono dei singoli polipeptidi costituiti dai domini variabili (V) delle catene pesanti (H) e leggere (L) degli Ab naturali, unite mediante una regione amminoacidica linker. Nello specifico, le sequenze geniche del dominio variabile della catena pesante (VH) e della catena leggera (VL) degli Abs PRO140 e Plozalizumab sono stati clonati in vettori di espressione eucariotici, esprimendo le sequenze CH2 e CH3 dei domini Fc invece delle intere regioni Fc. Inoltre, per ridurre effetti indesiderati Fc-dipendenti (citotossicità mediata da anticorpo), sono state inserite mutazioni LALA nel dominio CH2. Sono in corso esperimenti per valutare il riconoscimento dell'antigene da parte dei costrutti e il mantenimento della loro funzionalità rispetto agli Ab originari in saggi di chemiotassi.

Progetto CASA (progetto di ricerca operativa).

Progetto finanziato dal Ministero della Salute e, da giugno 2015, dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo (Convenzione: MAE-DGCS, REP 1798 del 19/06/2015). Centro Nazionale Salute Globale. L'Africa subsahariana rimane l'area geografica maggiormente colpita dalla pandemia da HIV, nonostante le molteplici iniziative internazionali dirette a contrastare la diffusione dell'infezione. La fragilità dei sistemi sanitari, la scarsa integrazione dei servizi e la mancanza di finanziamenti adeguati

sono i principali ostacoli alla possibilità di garantire all'intera popolazione di questa regione africana l'accesso ai servizi sanitari e gli stessi standard di cura dei paesi economicamente più sviluppati. In un contesto di estrema fragilità e povertà, come quello subsahariano, è centrale il ruolo assunto dalla ricerca operativa, il cui obiettivo è l'ottimale utilizzo delle risorse disponibili per una maggiore efficacia degli interventi.

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

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

Condotto dall'ISS in partenariato con due Istituzioni Etiopi (Tigray Health Bureau e Mekelle University), il progetto prevede un'articolata attività di training e la raccolta multicentrica di dati epidemiologici su una coorte di pazienti con HIV/AIDS che intraprendono la terapia antiretrovirale. Lo studio CASA è stato inizialmente finanziato dal Ministero della Salute e, in tempi successivi (giugno 2015), dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo (oggi Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo, AICS). Nel 2017 allo studio è stato attribuito un ulteriore finanziamento (AICS, Ministero della Salute) per la prosecuzione delle attività nei prossimi tre anni, fino alla prevista chiusura.

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

A. Attività formativa svolta nel 2019

Il training, rivolto al personale sanitario (prevalentemente infermieristico) e agli ADSs, si è articolato come prosecuzione del percorso precedentemente svolto. È stato effettuato un passaggio verso un maggior livello di complessità e specificità, tramite l'introduzione di nuovi temi. Per quanto riguarda la formazione su HIV/AIDS, il campo è stato allargato alle coinfezioni. Nel training sulla comunicazione è stata di centrale importanza l'introduzione del concetto di *differentiated care*

(approcci di cura centrati sulle diversità dei bisogni delle persone con infezione da HIV), che pone le basi per modelli differenziati di ART delivery.

In continuità con la metodologia adottata negli anni precedenti, il training ha previsto l'alternarsi di sessioni “face-to-face” e periodi di formazione a distanza rivolte ai due gruppi di partecipanti al corso (personale infermieristico e ADSs). Sono state organizzate in loco tre sessioni “face-to-face” in marzo, settembre e dicembre 2019 (per un totale di 6 seminari). La formazione a distanza è stata realizzata negli intervalli tra un seminario e l'altro, ed è stata finalizzata al pieno raggiungimento degli obiettivi del corso (tramite l'approfondimento degli argomenti introdotti e discussi durante i seminari). Il materiale formativo relativo alle presentazioni face-to-face e di approfondimento è stato stampato per i partecipanti e reso disponibile sul sito web CASA.

1. *Training “face-to-face” sulla comunicazione (1-5 marzo 2019; 19-24 settembre 2019).* Training rivolto sia al personale infermieristico che agli ADSs, al fine di rafforzare lo scambio e la sinergia tra le due parti. Il contenuto e la modalità didattica sono stati pianificati in base alle osservazioni effettuate durante il monitoraggio dell'apprendimento a distanza. Le lezioni hanno seguito la stessa struttura per entrambi i gruppi: [1] condivisione degli elaborati realizzati dai partecipanti al training nell'ambito dell'apprendimento a distanza; [2] individuazione dei concetti poco chiari e dei punti chiave negli stessi elaborati; [3] discussione in gruppo; [4] introduzione di un nuovo argomento di studio; [5] assegnazione delle attività di auto-apprendimento.

2. *Training “face-to-face” su HIV/AIDS (1-5 marzo 2019; 19-24 settembre 2019).* Il training, rivolto esclusivamente al personale infermieristico, mirava ad accrescere e consolidare le conoscenze teoriche e pratiche su particolari patologie infettive spesso associate alla malattia da HIV (coinfezioni). Fine ultimo del programma, è quello di abilitare i discenti al trasferimento delle acquisite conoscenze, inizialmente agli ADSs coinvolti nel progetto e successivamente (al termine del percorso formativo) al personale infermieristico operante in altre strutture sanitarie.

Argomento del primo incontro sono state le malattie sessualmente trasmesse. Nel secondo seminario è stata invece trattata la coinfezione HIV/tubercolosi. La didattica ha seguito le seguenti fasi: [1] descrizioni introduttive delle diverse forme cliniche di malattia; [2] presentazioni di casi clinici; [3] risoluzione di alcuni dei casi clinici complicati (lavoro di gruppo); [4] presentazione e discussione di brevi relazioni su casi clinici relativi ai temi trattati nella precedente sessione ed approfonditi nel periodo di apprendimento a distanza.

3. *Valutazione finale (5-10 dicembre 2019).* Durante il seminario di dicembre si è tenuto un esame, finalizzato alla valutazione complessiva del percorso formativo svolto. Le prove hanno avuto caratteristiche diverse per ADSs e personale infermieristico. Una volta sostenute le prove, tutti i partecipanti hanno avuto un feedback individuale che ha evidenziato punti di forza e criticità rilevate.

4. *Apprendimento a distanza.* Nel corso dei seminari “*face-to-face*”, è stato consegnato ad ogni discente il materiale didattico sugli argomenti da approfondire ed assegnati compiti da svolgere nel successivo quadrimestre di auto-apprendimento. È stata data indicazione di svolgere le attività in gruppo e di organizzare momenti di condivisione tra ADSs e personale infermieristico. Lo staff locale ha avuto incontri regolari con i discenti nel corso dell'anno, al fine di verificare l'avvenuto svolgimento dei compiti, stimolare la riflessione sugli argomenti trattati, rilevare le difficoltà incontrate durante il percorso di apprendimento.

B. Ricerca operativa

1. *Studio longitudinale (coorte CASA).* La raccolta multicentrica di dati epidemiologici ha avuto inizio a gennaio 2013, su una coorte di pazienti con HIV/AIDS che iniziavano la terapia antiretrovirale presso le sette strutture sanitarie partecipanti al progetto. La coorte è attualmente composta da circa 2600 pazienti. I dati aggiornati, regolarmente prelevati dal personale locale (*monitor*) nel corso delle periodiche visite di monitoraggio presso le strutture sanitarie partecipanti, vengono assemblati in un database centrale (Mekelle University) e successivamente trasmessi all'ISS attraverso l'area condivisa di un sito web (*virtual office*). Sui dati raccolti viene mensilmente eseguita un'analisi descrittiva, visualizzabile nel sito web del Progetto (www.casaproject.info).

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

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

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

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

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

Permangono alcune importanti problematiche: sebbene la copertura con la terapia antiretrovirale (ART) delle donne in gravidanza sia alta, è stato tuttavia dimostrato che solo il 73% delle donne che iniziano una terapia in gravidanza sono ancora seguite e in terapia 12 mesi dopo l'inizio della ART. Per quanto riguarda l'EID solo il 70% dei bambini riceve un test HIV entro i 2 mesi di età.

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

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

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

Lo studio clinico osservazionale GF-ISS prevede l'arruolamento di 150 donne HIV-positive all'ultima visita pre-natale prima del parto (36° settimana) e dei loro bambini. Lo studio seguirà madri e bambini fino a 12 mesi dopo il parto. Verrà messo a punto un questionario per lo studio dell'aderenza al programma delle madri postpartum. Il questionario sarà informatizzato attraverso un software specifico, testato dallo staff locale, somministrato alle donne perse al follow-up che verranno rintracciate dal Counsellor dello studio.

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

Il Progetto ha i seguenti obiettivi:

1. contribuire a definire le cause della bassa retention nei programmi durante il postpartum delle donne in Option B+ e quindi contribuire a diminuire il tasso di perdita al follow-up;
2. contribuire ad aumentare la EID nei bambini esposti;
3. aumentare le conoscenze che permettano di definire se i bambini esposti sono o no una popolazione a rischio sanitario aumentato, che necessitino di sorveglianza e interventi specifici;
4. stabilire nei 2 gruppi di bambini la validità protettiva delle risposte vaccinali a 3 importanti vaccini (HBV, Rotavirus, Pneumococco) per definire se sono necessarie schedule vaccinali diverse nei bambini nati da madri HIV-positivo.

Nel gennaio 2019 è iniziato l'arruolamento delle donne HIV-positivo e HIV-negative e dei loro bambini. Alla fine dell'anno erano state arruolate 230 donne (140 HIV-positivo e 90 HIV-negative). La fine dell'arruolamento è prevista per il 31 marzo 2020. Sono state effettuate 50 visite domiciliari per la valutazione dell'aderenza al programma delle donne HIV-positivo e sono stati compilati i relativi questionari. Nel corso della visita che viene effettuata 6 settimane dopo il parto sono stati raccolti dai bambini arruolati campioni di Dried Blood Spots che permetteranno la valutazione del passaggio transplacentare delle immunoglobuline materne.

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

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

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

Nostri studi hanno dimostrato che la proteina Tat ha importanti attività immunomodulatorie che comprendono: i) l'induzione dell'attivazione e maturazione di cellule dendritiche verso un fenotipo capace di indurre risposte di tipo Th1 (richieste per l'induzione di risposte antivirali e CTL); ii) la modulazione dell'attività proteolitica dell'immunoproteasoma che si traduce nell'aumento del numero degli epitopi antigenici riconosciuti da CTL, potenzialmente rilevanti per la protezione.; iii) l'aumento del rilascio da parte di CTL anti-herpes di fattori solubili importanti per la risposta antivirale quali IFN γ , granzyme B e IL2; iv) l'aumento di linfociti T CD8+ memoria effettori anti-herpes che

nell'uomo sono associati al controllo dell'infezione (fase asintomatica); l'aumento in linfociti T CD8+ attivati dell'espressione di T-bet, Eomes, Blimp-1 e BCL2, geni associati alla fase asintomatica dell'infezione.

Pertanto, un ceppo HSV-1 è stato attenuato o reso non replicante ed ingegnerizzato per esprimere la proteina Tat di HIV-1. Il vettore attenuato è stato inoculato in due diversi ceppi di topi ed in entrambi è stata dimostrata l'induzione di CTL contro un più ampio spettro di epitopi virali e la protezione contro l'infezione con una dose letale di un ceppo erpetico patogeno. Questi dati indicano che l'inclusione di *tat* in vettori erpetici HSV, attenuati e/o incompetenti per la replicazione rappresenta una strategia nuova e molto promettente per lo sviluppo di un vaccino antierpetico preventivo o terapeutico, che potrebbe essere applicata anche ad altre infezioni erpetiche quali quelle da EBV, CMV, VZV. Il progetto si propone pertanto di confermare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia dei vettori erpetici esprimenti *tat* già disponibili e dei nuovi che verranno prodotti nell'ambito del progetto, in piccoli animali (topi e cavie). Per quanto concerne la sicurezza, saranno costruiti vettori esprimenti il gene della luciferasi per studiare la biodistribuzione in vivo negli animali vaccinati. I vettori erpetici attenuati e/o incompetenti per la replicazione verranno poi confrontati per la loro immunogenicità nei due modelli animali, e quelli più promettenti (uno scelto fra quelli solo attenuati ed uno fra quelli attenuati ed incompetenti per la replicazione) saranno scelti per gli studi di efficacia sia preventiva che terapeutica. L'efficacia preventiva verrà valutata come la capacità degli animali vaccinati di resistere all'infezione sperimentale con una dose letale o sub-letale di un virus erpetico di tipo 1 o 2 patogeno. Quella terapeutica valuterà la capacità del vaccino di impedire la riattivazione erpetica in cavie infettate latentemente con herpes. Verranno infine investigate le correlazioni fra le risposte immuni anticorpali e cellulari indotte dai vaccini sperimentati e la protezione osservata, al fine di identificare correlati di protezione potenzialmente utili per la valutazione di vaccini anti-erpetici nell'uomo ma anche per determinare lo stato di immunocompetenza contro HSV-1 e HSV2 in soggetti infetti e non vaccinati. Allo scopo di ottenere il finanziamento per continuare a svolgere questo studio, nel 2019 esso è stato presentato come progetto alla Ricerca Finalizzata, finanziata dal Ministero della Salute.

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

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

Benché l'uso di farmaci antiretrovirali nella terapia dell'infezione da HIV risulti nella soppressione della replicazione virale e della carica virale, il virus persiste indefinitamente nei così detti *reservoir* (serbatoi) di virus latente. In questi compartimenti, HIV è presente in forma di DNA virale silente integrato (*DNA provirale*) o non integrato (*DNA extra-cromosomico*) nel genoma della cellula ospite. Le cellule

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

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

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

I risultati fin qui ottenuti confermano la capacità della proteina Tat extracellulare di riattivare il virus latente nei modelli in vitro utilizzati e di indurre infezione produttiva e latente in cellule endoteliali attivate, le quali sono in grado di trasmettere HIV a cellule T CD4+. In questo contesto, è iniziata presso gli *Istituti Fisioterapici Ospedalieri* (IFO) di Roma la fase preparatoria dello studio osservazionale ISS OBS T-005, il cui Protocollo è stato approvato dal Comitato Etico competente nel 2018. Lo studio consentirà di verificare gli effetti di Tat sulla dinamica dei serbatoi di latenza di HIV in soggetti infettati trattati o naïve per la terapia. Sono in corso di perfezionamento i sistemi

sperimentali per lo studio degli effetti di Tat sulla riattivazione di HIV latente nei linfociti T CD4+ dei pazienti.

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

Studio privo di finanziamenti per il 2019. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

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

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

L'obiettivo di questo progetto è quello di studiare di studiare gli effetti e di indagare il meccanismo di azione dei PI nella prevenzione dell'insorgenza o progressione del CC utilizzando topi transgenici per le onco-proteine E6/E7 di HPV (topi K14-HPV16/E2) che sviluppano lesioni CIN/CC dopo l'esposizione ad estrogeni, in collaborazione con l'IRCCS Istituto di Candiolo – FPO. In questo modello la progressione del CIN avviene mediante l'attivazione di un "interruttore angiogenico" che porta alla progressione in cancro invasivo, consentendoci quindi di condurre studi specifici sui meccanismi di azione dei PI a livello delle lesioni stesse. I risultati preliminari indicano che gli HIV-PI sono in grado bloccare la crescita e promuovere la regressione di CC nei topi transgenici. Questo effetto antitumorale è associato ad inibizione dell'angiogenesi all'interno delle lesioni, a riduzione dei livelli di metalloproteinasi della matrice (MMP) -9, del complesso tra vascular endothelial growth factor (VEGF) e il suo recettore, e al concomitante aumento dei livelli dell'inibitore tissutale della metalloproteinasi-3 (TIMP-3), un inibitore naturale dell'attività di MMP. Questo studio identifica l'asse pro-angiogenico MMP-9/VEGF e la sua modulazione da parte di TIMP-3 come nuovi bersagli

molecolari degli HIV-PI e indica che questi farmaci sono in grado di bloccare lo sviluppo e progressione del CC.

In parallelo agli studi in vivo sono stati studiati gli effetti antitumorali degli HIV-PI in linee cellulari CIN/CC in vitro, inclusi effetti su proliferazione, differenziazione, apoptosi e invasione tumorale, espressione/attivazione di MMP come anche sulle vie di trasduzione del segnale deregolate dalle onco-proteine E6 e E7 di HPV. I risultati di questi studi indicano che gli HIV-PI sono in grado di inibire l'attività e l'espressione della metalloproteasi della matrice extracellulare MMP-9, un enzima che ha un ruolo chiave nello sviluppo del CIN e della progressione in CC, mediante un blocco della via di trasduzione del segnale AKT/Fra-1 in cellule CIN in vitro (Bacigalupo I et al., *Oncology Letters* 2017).

Nel loro insieme questi risultati possono portare a nuove indicazioni terapeutiche dell'HIV-PI (drug repositioning) per il trattamento del CC e di altri tumori in pazienti con infezione da HIV o non infetti.

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

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

La terapia antiretrovirale combinata (cART) blocca la progressione verso l'AIDS ma non è in grado di eradicare l'infezione. Benché non rilevabile nel sangue periferico (limite di rilevazione: <40 copie di RNA virale per ml di plasma) la replicazione virale residua, dovuta a incompleta soppressione virale o a riattivazione stocastica, contribuisce in maniera importante all'infiammazione cronica e disregolazione immunitaria osservate in soggetti in cART efficace ed allo stesso tempo assicura il mantenimento dei serbatoi virali e conseguente compromissione del sistema immune. In effetti la ricostituzione del sistema immune nel soggetto virologicamente soppresso è spesso parziale, come indicato da un recupero incompleto del numero dei linfociti CD4 circolanti, dal mancato ristabilimento del rapporto CD4/CD8 e delle sottopopolazioni linfocitarie (naive, memory, effector), dal persistere d'immunoattivazione (CD38, HLA-DR). Di qui l'importanza di identificare marcatori in grado di distinguere chi andrà incontro nel medio/lungo termine al fallimento terapeutico da chi invece continuerà a rispondere bene all'ART, al fine di migliorare il management clinico e fornire ai pazienti una corretta informazione sul loro stato clinico.

A questo riguardo, dati epidemiologici del nostro e di altri gruppi hanno dimostrato che anticorpi anti-Tat sono rilevabili solo in una minoranza (circa 30%) dei soggetti HIV+ e che la loro presenza si associa ad una ridotta o assente progressione della malattia e ad una più rapida e maggiore responsività alla terapia antiretrovirale. Tat (TransAttivatore della Trascrizione) è la prima proteina prodotta dall'HIV, è essenziale per un'efficiente replicazione virale, è rilasciata dalle cellule infette ed esercita numerosi effetti disregolatori, inclusa l'attivazione e il richiamo di linfociti CD4, alimentando così la

replicazione e diffusione del virus. A questo riguardo va sottolineato che la cART non ha effetto sull'espressione di geni virali, incluso Tat, che è misurabile anche dopo anni di cART. Inoltre, Tat, prodotto da provirus integrato o non integrato può indurre replicazione virale da entrambi. Tat costituisce pertanto un bersaglio critico per ridurre la replicazione virale residua ed attaccare il serbatoio virale. I risultati ottenuti con l'intensificazione della cART con il vaccino Tat in trial clinici terapeutici di fase I e II corroborano questa ipotesi. In particolare, l'intensificazione della cART con il vaccino Tat ha promosso un significativo e durevole recupero dei linfociti T, e un incremento della percentuale dei linfociti T della memoria centrale (T_{cm}) CD4⁺ e CD8⁺, accompagnata da diminuzione delle cellule della memoria effettrice (T_{em}, CD4⁺ CD8⁺), dati che nell'insieme depongono per una riduzione dell'immunodisregolazione ed un ritorno verso l'omeostasi. Infine, da notare la lenta e progressiva riduzione del DNA provirale nel sangue, che ha raggiunto la significatività dopo 2 anni e con una stima di decadimento dopo 3 anni dalla vaccinazione del 70%. Questa riduzione è significativamente associata alla presenza di anticorpi anti-Tat.

Sulla scorta di queste evidenze epidemiologiche e sperimentali ci proponiamo di investigare retrospettivamente una serie di parametri immunologici, infiammatori e virologici in una coorte di soggetti (n=121) in trattamento efficace che hanno partecipato ad uno studio osservazionale prospettico (ISS OBS T-002, ClinicalTrials.gov NCT0102455) condotto in 8 centri clinici in Italia, monitorato e validato da una CRO in accordo con le regolamentazioni GCP e GLP. I soggetti arruolati fra il 2008 e 2011 sono stati seguiti in media per 2 anni con periodicità trimestrale. Dei 121 partecipanti, 33 (27,3%) avevano anticorpi anti-Tat all'arruolamento.

Il presente progetto si propone di delucidare in soggetti HIV⁺ virologicamente soppressi il contributo degli anticorpi anti-Tat naturalmente presenti alla durability terapeutica, in termini di recupero immunologico, riduzione dell'infiammazione, e riduzione del reservoir virale.

A questo scopo, ci proponiamo di:

- Valutare retrospettivamente biomarcatori solubili di immunoattivazione e infiammazione nei soggetti partecipanti all'ISS OBS T-002 e identificare quelli significativamente diversi in soggetti con o senza anticorpi anti-Tat.
- Valutare il carico di DNA provirale nella stessa coorte e determinare se sia significativamente diverso nei soggetti con e senza anticorpi anti-Tat.
- Correlare i biomarcatori investigati con parametri di ricostituzione immunologica (conte dei CD4, CD4/CD8 ratio, sottopopolazioni linfocitarie funzionali) per i quali i dati sono già disponibili (analisi eseguita in citofluorimetria a flusso su sangue periferico fresco).
- Utilizzare i dati raccolti per identificare markers prognostici di persistenza o di fallimento dell'efficacia terapeutica.

- Generare un algoritmo per migliorare la valutazione ed il monitoraggio del rischio di persistenza o di fallimento dell'efficacia del trattamento terapeutico adottato.

Il presente studio, longitudinale, sarà effettuato su campioni biologici criopreservati (PBMC, siero e plasma) raccolti longitudinalmente durante lo studio. Per garantire un'elevata qualità ed affidabilità dei risultati, i campioni oggetto di questo studio, raccolti dopo firma del consenso informato nei 9 centri clinici, sono stati spediti, congelati e conservati nella biobanca dedicata del Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS dell'ISS seguendo rigorose procedure operative standard uniformi per tutti i centri clinici, messe a punto nell'ambito di AVIP, un progetto integrato finanziato dalla Comunità europea, validate e già utilizzate in trials clinici di fase I preventivi (Clinicaltrials.gov Identifier NCT00529698 e Clinicaltrials.gov Identifier NCT01441193) ed in trials clinici di fase I e II.

Saranno analizzati solo i biomarcatori e i parametri misurabili con saggi validati per campioni congelati. Pertanto, i sieri e plasmidi dei 121 volontari arruolati nello studio osservazionale e raccolti nell'arco di 24 anni con cadenza trimestrale, saranno investigati a vari time point (almeno 3 determinazioni) per valutare biomarcatori di infiammazione e di attivazione immunitaria (D-dimero, IL-6, CXCL10, TNFalfa, e la proteina C reattiva ad alta sensibilità). I livelli plasmatici di sCD14, VCAM1 e ICAM1 verranno misurati per investigare l'attivazione di monociti e di cellule endoteliali. Per lo studio di questi biomarcatori verranno impiegati, saggi elisa e di citofluorimetria (multiplex Cytometric Bead Array, CBA) disponibili in commercio. In particolare, saggi ELISA validati saranno utilizzati per il dosaggio di hsCRP e DDimero. Il saggio multiplex CBA permetterà di valutare più analiti contemporaneamente (IL6, VCAM1, ICAM1, sCD14, TNFalfa, CXCL10) tramite lettura in citometria a flusso (citofluorimetro FACSCanto, BD). Il DNA provirale totale e non integrato sarà valutato mediante Real Time PCR utilizzando un Kit commerciale (Diatheva s.r.l., Fano, Italia).

Con l'uso sempre più diffuso della cART, identificare parametri immunologici predittivi della durability della risposta terapeutica, e di converso del suo fallimento, costituisce un'importante priorità per il management clinico dei pazienti e, quindi, di sanità pubblica, ma rappresenta anche un'informazione essenziale da fornire al paziente in terapia.

Le informazioni fornite da questo progetto contribuiranno a identificare biomarcatori di rischio di fallimento o efficacia terapeutica e a chiarire il ruolo degli anticorpi anti-Tat nel controllo dell'infezione da HIV in soggetti in cART efficace, al fine di sviluppare nuove strategie di prevenzione e cura e/o migliorare quelle esistenti, nella prospettiva di un approccio medico sempre più personalizzato.

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

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

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

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

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

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

A causa dell'aumento del tasso di immigrazione, si stima che attualmente in Italia quasi un terzo delle nuove diagnosi di HIV sia di nazionalità straniera e che questo numero sia in costante aumento (http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/HIV_AIDS_DIC_2015.pdf). Di conseguenza la frequenza in

Italia di infezioni da sottotipi HIV-1 non-B è aumentata dal 2.6% nel periodo 1985-1992 al 18.9% nel periodo 1993-2008 (Lai, HIV Med 2010). Questi soggetti, socialmente più fragili, sono notoriamente meno aderenti alla terapia e ciò potrebbe contribuire alla diffusione di varianti resistenti sia nelle comunità dei migranti che nella popolazione generale.

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

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

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

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

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

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

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

Lo sviluppo di un saggio per la determinazione del DNA provirale di HIV di facile esecuzione ed elevata affidabilità è essenziale per la misura dei reservoir virali, per la determinazione della

persistenza di HIV e per la valutazione di terapie innovative funzionali e/o eradicanti. Il CNAIDS ha da alcuni mesi sviluppato un metodo per la determinazione del DNA provirale sia nella forma integrata nel genoma dell'ospite che nella forma non integrata (*extracromosomica*). Il metodo consiste nell'isolamento del DNA da cellule infettate latentemente, cellule di controllo e cellule del sangue periferico isolate da pazienti infettati con HIV, cui segue l'amplificazione delle sequenze integrate e non integrate di HIV (DNA *totale* virale). Il metodo è in grado, inoltre, di amplificare selettivamente il DNA provirale extracromosomico, consentendo di stimare per differenza la quantità di DNA virale integrato. L'obiettivo di questo progetto è la validazione del metodo. A questo scopo, sono in corso di valutazione i principali parametri di validazione del saggio in considerazione utilizzando linee cellulari infettate latentemente e campioni di sangue di pazienti naïve al trattamento o in trattamento con antiretrovirali. Questi studi si avvalgono di campioni di sangue provenienti da coorti di pazienti seguiti longitudinalmente sia in studi osservazionali che nei trial vaccinali Tat di fase I e II. Nel 2018 è inoltre iniziata la messa a punta di una metodica di *Single-Genome Amplification* abbinata a *Next Generation Sequencing* per la determinazione dei genomi competenti e defettivi nei serbatoi di virus HIV latente. Questi studi continuano con l'obiettivo di determinare il grado ed i meccanismi di decadimento dei serbatoi di virus latente nei soggetti immunizzati con il vaccino Tat. A questo scopo, sono disponibili le biobanche che archiviano i campioni di sangue dei pazienti arruolati negli studi vaccinali in Italia ed in Sudafrica.

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

Progetto privo di finanziamento per il 2019. Dipartimento Di Malattie Infettive.

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

L'identificazione delle infezioni recenti è particolarmente utile per scopi epidemiologici (diffusione dell'infezione, misura dell'incidenza, stima dei prevalenti, identificazione dei gruppi a rischio, futuri scenari epidemiologici), per scopi clinici (impostazione della terapia), per scopi preventivi (contact

tracing, partner notification, valutazione di campagne di prevenzione) e per scopi di sanità pubblica (pianificazione sanitaria, previsioni di spesa).

Nel 2019, nell'ambito di questo progetto, il COA ha svolto uno studio in collaborazione con il Consortium for the Evaluation and Performance of HIV Incidence Assays (CEPHIA) per la stima del tempo di infezione attraverso modelli matematici. I risultati di questo lavoro sono stati pubblicati in BMC Infect Dis. 2019.

Mortalità delle persone con HIV/AIDS (Progetto incluso nel Piano Statistico Nazionale 2017-2019).

Progetto privo di finanziamento. Dipartimento Di Malattie Infettive.

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

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

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

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

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

e cause di morte. Per ciascuno dei soggetti linkati vengono prese in considerazione tutte le patologie riportate nel certificato di morte, ovvero le cause multiple di morte. L'utilizzo di tale dato consente di analizzare informazioni aggiuntive rispetto a quelle fornite dalla sola causa iniziale, tipologia di dato tradizionalmente più diffusa nell'ambito delle statistiche ufficiali di mortalità.

In tale ambito nel 2019 il COA, insieme all' ISTAT e al CRO di Aviano, ha effettuato uno studio retrospettivo per gli anni 2006-2015 con lo scopo di valutare l'eccesso di mortalità per malattie epatiche nelle persone con AIDS rispetto alla popolazione generale utilizzando i dati sulle cause multiple di morte. I risultati dello studio sono in corso di pubblicazione.

Progetto “Testa o Cuore”.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nel 2019 è stato fatto uno studio sul sottogruppo donatori di sangue (N=9.021) che ha partecipato all'indagine allo scopo di indagare l'esistenza e la diffusione di comportamenti a rischio di infezione a trasmissione sessuale, nonché, il livello di conoscenza di queste infezioni nel campione di donatori di sangue.

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

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

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

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

Gli obiettivi del progetto sono quelli di: valutare la fattibilità dell'implementazione di una piattaforma unica nazionale per la sorveglianza HIV/AIDS; costruire una scheda unica di segnalazione, uniforme per tutte le regioni da utilizzare sia per la prima diagnosi di HIV che per la prima diagnosi di AIDS; e individuare il codice identificativo univoco da utilizzare per la notifica delle nuove diagnosi di HIV e AIDS. Nell'ambito dello studio sono stati esaminati e approfonditi i risultati di un'indagine condotta che aveva come obiettivo quello di descrivere i 21 sistemi regionali di sorveglianza HIV. I risultati della suddetta indagine sono stati fondamentali per definire il contenuto della scheda unificata HIV/AIDS. Nel corso del 2019 è stato elaborato il formato elettronico della nuova scheda unificata. Sono state individuate, sia dal punto di vista informatico che normativo per la tutela della privacy dei dati personali e personali particolari, le soluzioni per il nuovo codice identificativo. È stato, altresì, definito il flusso dei dati, le applicazioni software per la raccolta degli stessi e il formato per garantire

la crittografia dei dati, secondo la certificazione ISO 27001 per la sicurezza delle informazioni e la certificazione ISO per la protezione dei dati personali.

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

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

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 inapproprietezze del sistema ed individuando soluzioni adeguate.

Per questo motivo, a marzo 2017 è nato il presente progetto coordinato dall'ISS (Unità Operativa 1, UO1) in collaborazione con l'Università Sapienza di Roma (Unità Operativa 2, UO2), che ha avuto l'obiettivo di analizzare il percorso diagnostico-assistenziale delle persone con una diagnosi di IST al fine di migliorare l'assistenza sanitaria in questo settore secondo i bisogni assistenziali del cittadino, di garantire la qualità delle cure, di migliorare l'appropriatezza diagnostico-terapeutica e di ottimizzare le risorse economiche.

Il progetto ha previsto due fasi.

- I fase: è stato condotto uno studio retrospettivo che ha coinvolto 4 Unità Operative (UO) di riferimento per la diagnosi delle IST delle strutture universitarie di Torino (UO3), Firenze (UO4), Napoli (UO5) e Palermo (UO6). Ogni UO ha prodotto, utilizzando i dati archiviati di richieste di analisi, un elenco di specialisti infra-struttura, che avevano richiesto accertamenti di laboratorio per le IST nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio.
- II fase: è stato condotto uno studio prospettico che ha portato alla realizzazione di una rete di specialisti infrastruttura (a cui, ciascuna UO di riferimento, ha fatto una formazione ad hoc per partecipare al Progetto). Questi specialisti hanno arruolato persone con una diagnosi confermata di IST e, per ciascun paziente, hanno raccolto (anonimamente) dati socio-

demografici e clinici essenziali e ricostruito, sulla base dell'anamnesi patologica prossima, il percorso già effettuato da ciascuno in termini di visite, indagini microbiologiche e/o sierologiche e terapia per quella particolare IST. Gli specialisti hanno quindi riportato l'esito degli eventuali ulteriori accertamenti diagnostici e dei trattamenti prescritti al paziente, nonché l'efficacia della terapia valutata attraverso il follow-up. Inoltre, a tutti i pazienti inclusi nello studio è stato proposto il test HIV e, in caso di esito positivo, il test di avidità anticorpale per valutare se si trattasse di un'infezione da HIV recente. Tutti i dati sono stati inseriti dagli specialisti in una piattaforma online appositamente creata per il progetto. L'ISS si è occupato del management e dell'analisi dei dati. L'ISS, l'Università Sapienza di Roma e tutte le UO hanno partecipato all'interpretazione e alla discussione dei dati.

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

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

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

Progetto "“Sperimentazione di nuovi modelli organizzativi integrati ospedale-territorio per la prevenzione e il controllo delle IST: percorsi diagnostico-assistenziali agevolati ed offerta di screening gratuiti mirati”

Progetto realizzato con il supporto tecnico e finanziario del Ministero della Salute – CCM 2019. Dipartimento di Malattie Infettive.

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

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

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

1. Studiare e analizzare lo stato dell'arte sulle strategie di controllo e prevenzione delle IST esistenti nelle regioni coinvolte.
2. Individuare i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità di cura ad impronta multidisciplinare.
3. Pianificare e sperimentare, almeno in due siti tra quelli partecipanti, l'attivazione di percorsi diagnostico-assistenziali che riducano le barriere all'accesso ai servizi per le IST.
4. Valutare la priorità, la fattibilità e la sostenibilità dei seguenti interventi di prevenzione: campagne gratuite di screening (dirette in particolare a popolazioni chiave quali giovani, MSM, migranti, donne, persone a rischio per HIV, ecc.), offerta gratuita di specifiche prestazioni diagnostiche ad alto impatto clinico-preventivo, interventi di informazione mirata a popolazioni target.
5. Elaborare un documento tecnico di riferimento che definisca i nuovi modelli organizzativi integrati per la prevenzione e il controllo delle IST, di facile trasferibilità ad altre realtà

geografiche. Divulgare i risultati sia attraverso pubblicazioni scientifiche nazionali ed internazionali che tramite l'organizzazione di un evento finale con la partecipazione di tutte le UO coinvolte nel progetto.

Sono stati organizzati alcuni incontri di lavoro tra l'UO1-ISS e l'UO2-Sapienza, necessari per pianificare il raggiungimento dell'obiettivo specifico 1, come da cronoprogramma.

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

Progetto realizzato con il supporto tecnico e finanziario del Ministero della Salute – Direzione Generale della prevenzione sanitaria”, 2019. Università di Pisa (Dipartimento di Malattie Infettive e unità operativa).

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

Quattro sono gli obiettivi specifici:

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

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

Sono state avviate le procedure per l'espletamento delle necessarie pratiche burocratiche come da cronoprogramma.

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

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

La tubercolosi (TB) resta a livello globale la principale complicanza clinica e la più frequente causa di morte per le persone con infezione da HIV. L'OMS stima che nel 2017 si siano verificati 900.000 casi di TB associata ad HIV pari al 9% del numero globale di casi con circa 300.000 morti che rappresentano il 18% di tutti i decessi dovuti alla TB. Nella regione europea OMS si stimano per il 2016 25.844 casi di TB con positività per HIV, pari al 13.4 % di casi testati, mentre nei soli paesi EU-EEA sui 19.988 casi di TB testati per HIV (69.0% del totale), 895, pari al 4.5% risultavano positivi. In Italia non esistono dati raccolti sistematicamente sull'infezione da HIV tra i pazienti con TB. I dati del registro AIDS mostrano una diminuzione nel tempo del numero assoluto di casi di AIDS con TB alla diagnosi, che passano da 325 nel 1993 a 79 nel 2010. D'altra parte la diminuzione del numero di casi di TB-AIDS è meno spiccata di quella del numero totale di casi di AIDS, e quindi i casi di TB-AIDS passano dal 6.8% del totale nel 1993 all' 11.0% nel 2010. Per migliorare la qualità delle informazioni su questo fenomeno è stato suggerito di sperimentare sistemi basati sul crosslinkage di diversi sistemi di sorveglianza. L'implementazione di strategie efficaci in questo ambito richiede una conoscenza delle caratteristiche della coinfezione HIV-TB nei diversi contesti epidemiologici. In Italia attualmente i dati disponibili sono molto carenti. In primo luogo non esiste una stima affidabile a livello nazionale della prevalenza di infezione da HIV tra le persone con TB e di incidenza della malattia TB tra pazienti con infezione da HIV. La carenza di questi dati rende difficile definire la necessità e la programmazione di eventuali interventi formativi. Questo studio è finalizzato a migliorare la comprensione delle caratteristiche epidemiologiche della TB associata ad HIV tramite il cross linkage di registri esistenti come suggerito nell'ambito di strategie di eliminazione della tubercolosi per paesi a bassa incidenza. A livello nazionale verrà eseguito l'incrocio dei registri delle notifiche di TB, AIDS e infezione da HIV. Tale incrocio permetterà di stimare con buona accuratezza il numero e la proporzione di casi di TB che si verificano in persone con HIV e viceversa, le sue variazioni nel tempo e la tempistica del verificarsi della TB rispetto alla diagnosi di HIV/AIDS, ed all'inizio della terapia anti-HIV. A livello regionale questa analisi potrà essere integrata da un cross-linkage del registro delle notifiche di TB e HIV/AIDS con quello delle SDO che riportano gli ICD di TB, HIV e AIDS, ottenendo così anche informazioni su una possibile sottotifica della TB-HIV associata. Le attività di cross-linkage dei registri avverranno su basi dati esistenti ed accessibili da parte delle UO del progetto. La principale criticità riguarda il rispetto dei principi di privacy per i quali andranno sviluppati protocolli specifici di anonimizzazione dati ed analisi. Inoltre si ritiene che l'avvio di questa attività, in particolare per quanto riguarda il livello centrale, debba avvenire dopo aver acquisito il parere dell'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali.

Il Progetto ha avuto inizio nel 2019, è coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani e ha coinvolto il COA come unità operativa per migliorare la comprensione delle

caratteristiche epidemiologiche della TB associata ad HIV tramite un cross linkage di tre registri: il registro delle notifiche di TB, il Registro Nazionale AIDS e il database nazionale delle nuove infezioni da HIV.

Obiettivo di tale incrocio è stimare con buona accuratezza il numero e la proporzione di casi di TB che si verificano in persone con HIV e viceversa, valutando le sue variazioni nel tempo e la tempistica del verificarsi della TB rispetto alla diagnosi di HIV/AIDS ed all'inizio della terapia anti-HIV.

Durante il 2019, il COA ha affrontato l'aspetto di legittimità del cross linkage tra i suddetti registri. L'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali ha stabilito che, alla luce della normativa vigente in tema di Privacy (Regolamento Generale di Protezione dei Dati Personali (RGPD) UE 2016/679 e Decreto Legislativo 30/6/2003, n. 196), il predetto linkage, ovvero il confronto tra dati personali di categorie particolari, quali quelli relativi allo stato di salute (ex art. 9 RGPD) non è possibile fintanto che non intervenga un Atto Legislativo che ne stabilisca la liceità. Il COA ha elaborato i dati del Registro Nazionale AIDS al fine di studiare l'andamento dei casi di Tuberculosis nelle persone con diagnosi di AIDS in Italia negli ultimi 10 anni (2009-2018). Tale lavoro è stato presentato al XVIII Congresso Nazionale SIMIT 2019.

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

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

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

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

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

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è efficace nel contrastare la replicazione del virus HIV-1 e nell'impedire la progressione della malattia. Essa però non è in grado di eradicare il virus, il quale persiste latente nei “reservoir” cellulari, costituiti prevalentemente da linfociti T CD4⁺ della memoria. Per tentare l'eliminazione dei “reservoir” è stata proposta la strategia “Shock and kill” che prevede una fase iniziale, consistente nell'induzione della replicazione del virus latente in presenza di cART, seguita da una fase successiva volta all'eliminazione delle cellule nelle quali il virus è stato indotto a replicare, mediante l'impiego di farmaci *ad hoc* o ad opera del sistema immunitario. In questo progetto viene valutata la capacità riattivante di composti immunomodulatori e l'effetto sinergico che deriva dalla combinazione degli stessi. La replicazione di HIV-1 dipende infatti dall'attivazione di fattori di trascrizione cellulari prima che il trans-attivatore virale Tat venga sintetizzato. Il progetto ha analizzato il ruolo dei fattori cellulari potenzialmente responsabili della replicazione del genoma virale come AP1, NFAT e NF-κB. Il razionale alla base della scelta è rappresentato da quanto già noto in letteratura circa le vie di trasduzione del segnale coinvolte nella riattivazione dalla latenza del virus nelle cellule T CD4⁺ central memory (T_{CM}) che rappresentano uno dei maggiori reservoir nei soggetti infetti. È stato quindi sviluppato un modello cellulare di latenza, basato sulla linea cellulare JLat 10.6, in grado di mimare una caratteristica delle cellule T_{CM} che è quella di mantenere il fattore cellulare NF-κB, in uno stato di inibizione quasi completa, essendo questo fattore cruciale per la replicazione del virus in cellule T CD4⁺ in attiva proliferazione. Le cellule JLat 10.6 sono state ingegnerizzate ad esprimere un super repressore di NF-κB (IκBα 2NΔ4). Trattamenti convenzionali con composti come la briostatina-1 e l'esametilenbisacetamide (HMBA) o la ionomicina hanno riattivato sinergicamente l'HIV-1 dalla latenza, anche in condizioni in cui l'attivazione di NF-κB è stata repressa. Utilizzando inibitori della fosfatasi calcineurina, e delle chinasi p38 e MEK1/ MEK2 o shRNA specifici, il fattore di trascrizione c-Jun, componente del fattore dimerico Ap1, è stato identificato come un fattore essenziale che media l'effetto di riattivazione sinergica combinata. Inoltre, l'acido acetilsalicilico (ASA), che è un potente inibitore della chinasi IKK-β, responsabile dell'attivazione di NF-κB, non ha diminuito significativamente la riattivazione in un modello di latenza di cellule CD4⁺ T_{CM}. Questi risultati hanno dimostrato che la fase di shock dell'approccio shock-and-kill, può essere raggiunta in assenza di NF-κB, evitando così effetti collaterali indesiderati, essendo NF-κB uno dei principali mediatori cellulari dell'infiammazione. **IMPORTANZA** Un'attivazione sistemica di NF-κB in pazienti con infezione da HIV-1 derivante dalla somministrazione combinata di diversi composti slatentizzanti potrebbe rappresentare un rischio potenziale, specialmente nel caso di un trattamento prolungato. Il nostro studio fornisce un razionale per l'uso di farmaci antinfiammatori, come l'aspirina, in grado di inibire NF-κB in pazienti sottoposti a terapia cART durante l'approccio shock-and-kill, per

evitare potenziali disturbi autoimmuni e infiammatori che possono derivare dalla somministrazione di combinazioni di composti slatentizzanti.

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, in collaborazione con la Duke University (Durham, North Carolina, USA), abbiamo effettuato l'analisi delle risposte immunologiche in seguito a prime-boost con IDLV esprimente Env su 8 scimmie (*Macaca rhesus*). Il dosaggio degli anticorpi mediante saggio ELISA sui sieri raccolti mensilmente dopo la vaccinazione ha evidenziato l'induzione di elevati livelli di IgG anti-Env in tutte le scimmie. I livelli anticorpali hanno raggiunto un picco a 2 settimane dall'immunizzazione e sono diminuiti lentamente in quattro scimmie mentre hanno raggiunto il picco a 4-6 settimane dopo l'immunizzazione in quattro scimmie, dove sono rimasti a livelli più alti. Il boost con IDLV-Env ha aumentato i titoli di IgG anti-Env in tutte le scimmie. La risposta di picco è risultata rilevabile a due settimane dopo il boost e successivamente i livelli anticorpali sono diminuiti lentamente, ma sono rimasti stabili a livelli più alti rispetto al pre-boost (0,5-1 log) ed erano rilevabili

fino a 52 settimane dopo la prima vaccinazione (ultimo punto temporale testato). La presenza degli anticorpi neutralizzanti (NAbs) è stata effettuata utilizzando il ceppo di HIV-1 wild type clade C Tier 1 MW965.26. I risultati indicano che i NAbs contro il virus HIV MW965.26 virus sono stati indotti dopo il boost con IDLV-Env, indicando che l'induzione di NAbs è correlata alla quantità totale di Abs.

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 2019 abbiamo continuato la valutazione degli anticorpi anti-Env. In particolare dopo l'immunizzazione con IDLV, gli animali sono stati immunizzati due volte con la proteina HIV-Env ConM SOSIP in adiuvante MPLA e successivamente due volte con la proteina HIV-Env UFO664 SOSIP in MPLA. Dopo i due boost aggiuntivi con la proteina adiuvata con MPLA ConM SOSIP e i due boost aggiuntivi con la proteina adiuvata con MPLA UFO664 SOSIP, abbiamo valutato la presenza di anticorpi neutralizzanti (nAb) contro lo pseudo-virus MW965.26 Clade C di livello 1A e contro lo pseudo-virus di livello 2 ConS (autologo) e Ce1176_A3 (eterologo) (in collaborazione con Celia LaBranche, Duke University, Durham). Anche l'attività neutralizzante contro il virus pseudo-tipizzato MLV è stata testata come controllo negativo per l'attività inibitoria non specifica dell'HIV nel test. Dopo l'immunizzazione con la proteina ConM SOSIP abbiamo rilevato un'attività nAb di livello 1 a partire dalla sesta settimana che è aumentata dopo ogni boost. Abbiamo rilevato un'attività nAb autologa di livello 2 in due dei cinque animali alla settimana 64 (due settimane dopo il primo boost proteico) che è scesa a livelli non rilevabili prima della seconda immunizzazione con la proteina,

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

SIALON II.

Progetto finanziato dalla Commissione Europea, privo di finanziamento per il 2019. Dipartimento di Malattie Infettive.

Nel 2019 è proseguito il progetto SIALON II – “Capacity building in combining targeted prevention with meaningful HIV surveillance among MSM” che è un progetto Europeo, finanziato dalla Comunità Europea nell’ambito del programma d’azione comunitaria in tema di sanità pubblica (2008-2013), ha avuto come obiettivo l’implementazione e la promozione di sistemi di prevenzione innovativi di sorveglianza dell’infezione da HIV nella popolazione dei maschi che fanno sesso con maschi (MSM). Ha partecipato al progetto un network di istituzioni, rappresentative di 13 Paesi europei, operanti nel settore della sanità pubblica, con esperienza in ambito epidemiologico dell’infezione da HIV; hanno aderito allo studio, inoltre, 18 Organizzazioni non Governative (ONG). Il progetto SIALON II ha visto il coinvolgimento del Centro Operativo AIDS (COA), del Dipartimento di Malattie Infettive, dell'Istituto Superiore di Sanità, in misura maggiore, in veste di divulgatore del progetto e dei suoi risultati.

Nel corso del 2019 si è lavorato sui dati del progetto per indagare i fattori legati alla pratica dei rapporti sessuali anali senza preservativo tra MSM.

Studio su co-infezione HIV-TB in Mozambico.

Progetto privo di finanziamento per il 2019. Centro Nazionale Salute Globale.

La tubercolosi (TB) ha caratteristiche endemiche in numerosi paesi dell’Africa sub-sahariana, e rappresenta 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 al farmaco 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 svolto fra il 2015 ed il 2018 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 soggetti con HIV candidati al trattamento antiretrovirale. Il protocollo diagnostico iniziale, a cui sono sottoposti tutti i soggetti, si basa su 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 nel 2018 il follow up a due anni per la sopravvivenza. L'analisi sui dati diagnostici raccolti, pubblicata nel 2017 sulla rivista *Clinical Infectious Diseases*, ha chiarito i benefici di un approccio 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), ma 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 2018 si è chiuso il follow up dello studio.

È stato pubblicato nel 2018 uno studio di carattere socioeconomico che ha mostrato come l'adozione del test Xpert può incrementare la quantità di casi diagnosticati e ridurre i costi rispetto a protocolli diagnostici alternativi. Nel 2019 è stato pubblicato uno studio sulla valutazione del potenziale ruolo di marcatori di infiammazione (PCR, neopterin, Ip-10) negli algoritmi diagnostici. Nel 2020 è prevista la pubblicazione dell'analisi dell'impatto della applicazione del protocollo diagnostico combinato sulla sopravvivenza, con particolare attenzione alla presenza ed all'effettivo svolgimento del trattamento antitubercolare.

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.

L'arruolamento dei pazienti è terminato nel giugno 2019 e sono stati raccolti 65 campioni di plasma e cellule del sangue da volontari detenuti in cinque strutture penitenziarie distribuite sul territorio nazionale. Gli istituti detentivi si trovano nel Nord Italia (Casa circondariale di Brescia e San Vittore di Milano), Centro Italia (Casa circondariale di Viterbo e Civitavecchia) e Sardegna (Casa circondariale di Sassari).

La popolazione esaminata è per il 69,2% di nazionalità italiana mentre il 30,8% era rappresentato da stranieri.

La sottotipizzazione è stata ottenuta per 53 dei 65 detenuti e l'analisi filogenetica della sequenza della regione PR-RT di HIV ha evidenziato la presenza di diversi sottotipi di HIV e alcune forme ricombinanti. Il sottotipo B è quello più rappresentato essendo presente nel 77% dei detenuti. I sottotipi A, C, F sono rappresentati per il 6%, 2% e 7.5% rispettivamente. Le forme ricombinanti CRF02_AG e CRF06_cpx sono rappresentate per il 6% e 2% rispettivamente. L'analisi di sequenza degli isolati ha mostrato la presenza di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali (Drug Resistance mutations, DRMs) in 10 pazienti detenuti sottotipizzati. Quattro di questi pazienti avevano delle varianti che portavano mutazioni verso farmaci della classe NRTI (M184V/I e L74I); tre pazienti avevano delle varianti che portavano mutazioni dirette verso farmaci della classe NNRTI (K103N e Y188L/G); tre pazienti ospitavano varianti che portavano mutazioni dirette verso farmaci della classe PI (I84V e I50L). Quattro di questi 10 pazienti presentavano mutazioni verso farmaci appartenenti a classi diverse da quelle con cui erano stati trattati.

La grande maggioranza dei detenuti HIV positivi mostrava un'infezione da HBV e/o HCV pregressa o attuale (74%). I valori di prevalenza di co-infezione con HBV, HCV o HBV/HCV erano 18,7%, 31,3% e 50% rispettivamente, più alti rispetto a quelli che risultavano dai dati riportati nelle "case report forms", compilate nei centri clinici per ogni paziente. La co-infezione con HCV era significativamente più frequente nei detenuti italiani rispetto a quelli stranieri (89,1% e 36,3% rispettivamente). L'alta prevalenza di co-infezioni da HBV e HCV nei detenuti HIV positivi indica la necessità di screening e controlli sistematici all'inizio della detenzione e durante la permanenza in carcere. I nostri dati indicano, inoltre, la necessità di attuare studi di monitoraggio continuo all'interno degli istituti detentivi per attuare programmi di prevenzione efficace che limitino la diffusione sia

dell'infezione da HIV, HBV e HCV, sia delle differenti forme genetiche di questi virus e delle varianti con mutazioni di resistenza alle terapie.

Le infezioni sessualmente trasmesse. Come riconoscerle e prevenirle.

Progetto privo di finanziamento per il 2019. Dipartimento Malattie Infettive.

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

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

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

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

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

Nel 2019 si è lavorato alla stesura del volume in lingua inglese.

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

Studio privo di finanziamenti per il 2019. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Lo studio è condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS con l'obiettivo di monitorare le forme genetiche del virus HIV e dei virus HBV e HCV, che spesso co-infettano il soggetto infettato

da HIV, circolanti nella popolazione HIV-positiva autoctona generale italiana e in definite popolazioni “fragili” quali quelle dei migranti, dei tossicodipendenti e dei detenuti in Italia.

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

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

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

I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell’Istituto Superiore di Sanità indicano che in Italia la distribuzione per modalità di trasmissione dell’infezione è passata dal 76,2% dei casi dovuti all’uso di droghe e allo scambio di aghi e siringhe infette, riscontrati alla metà degli anni ’80, al 42,7% dei casi dovuti a pratiche eterosessuali non protette riscontrati alla fine del 2012. I dati indicano anche che la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall’11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2018 è stata del 29,7%.

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

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

In linea con queste attività, sulla base delle attività condotte nell'ambito di progetti precedentemente finanziati, il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS si è fatto promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle forme ricombinanti circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio italiano e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come suggerito dall'Unione Europea e dall'OMS. Lo studio, brevemente di seguito descritto, non gode, nel 2019, di alcuna fonte di finanziamento.

Il progetto è mirato a valutare l'eterogeneità dei ceppi di HIV, HBV e HCV e le varianti di questi virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci per la terapia specifica di queste infezioni nella popolazione di immigrati residenti in Italia, ma anche in altre popolazioni fragili, quali quelle dei tossicodipendenti e dei detenuti. Nell'ambito del progetto sono stati raccolti, attualmente (anno 2019), circa 700 campioni da individui immigrati, detenuti e della popolazione autoctona in differenti centri clinici sparsi sul territorio italiano. L'analisi, ancora in corso, mette in evidenza un'elevata eterogeneità del virus HIV-1 circolante nella popolazione degli immigrati, essendosi riscontrata la presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti (in particolare la forma ricombinante CRF02_AG), presenti, invece, a bassa frequenza quando si considera la popolazione italiana autoctona di individui infettati da HIV. Tuttavia, anche nella popolazione autoctona si osserva un aumento negli anni della frequenza di sottotipi non-B.

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

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

Nel 2019 è iniziata l'analisi dei dati di uno studio su 65 detenuti infettati da HIV, arruolati in diversi centri di detenzione in Italia tra il 2017 e il 2019, sulle caratteristiche cliniche, immunologiche e virologico/molecolari delle infezioni da HIV, HBV e HCV. I risultati di questo studio saranno disponibili nel 2020.

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

RICERCA PSICO-SOCIO-COMPORTAMENTALE

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

I principali Progetti condotti nell'anno 2019 sono qui di seguito sintetizzati.

Progetto “Aggiornamento centri diagnostico-clinici presenti sul territorio italiano”.

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

Il Progetto inizialmente della durata di 12 mesi e avviato ad aprile 2017, in accordo con il Ministero della Salute, ha coinvolto tutte le regioni italiane ed è proseguito anche nel 2019. L'obiettivo è quello di un continuo monitoraggio dell'accessibilità e della fruibilità delle strutture diagnostico cliniche HIV/AIDS/IST, consentendo di avere i riferimenti riguardanti oltre 750 Centri diagnostico-clinici presenti nella banca-dati informatizzata del TV AIDS e IST e del Sito Uniti contro l'AIDS. La finalità generale è quella di poter effettuare invii mirati delle persone/utenti alle strutture sanitarie territoriali, impegnate nella prevenzione, diagnosi e cura dell'infezione da HIV e delle IST.

Al termine della prima fase progettuale è stata messa a punto la scheda di raccolta informazioni per operare una rilevazione standardizzata delle modalità di accesso ai test nei Centri diagnostico-clinici coinvolti. Si è trattato di una procedura innovativa che ha portato alla predisposizione di una

piattaforma informatizzata in grado di immagazzinare le informazioni rese disponibili dai referenti dei Centri.

In tale modo è stata predisposta una procedura e costruito un software di aggiornamento per la banca-dati del TV AIDS e IST, che si collega altresì con il Sito Uniti contro l'AIDS nella pagina "Test HIV", assicurando anche all'utenza del web informazioni sempre aggiornate (<https://goo.gl/ZSwzrx>).

Progetto "Uniti contro l'AIDS Challenge".

Progetto privo di finanziamento svolto dall'UO RCF, Dipartimento Malattie Infettive.

Il Progetto nato dalla collaborazione con l'Azienda Sanitaria Locale Roma/2 nell'ambito dell'area progettuale "Prevenzione AIDS – Problematiche adolescenziali, anno scolastico 2017-2018" l'iniziativa è stata messa a punto e potenziata nell'ambito degli eventi svolti nel 2019 presso l'Istituto Superiore di Sanità: Notte dei Musei, 18 maggio; Notte Europea dei Ricercatori, 27 settembre; Convegno "Una giornata all'Istituto Superiore di Sanità dedicata ai giovani. Istituzioni a confronto per la prevenzione delle Infezioni a Trasmissione Sessuale", 27 novembre.

Il pubblico, soprattutto quello dei più giovani, è stato coinvolto attivamente nella realizzazione di messaggi di prevenzione. I ragazzi sono stati investiti del ruolo a loro ben calzante di peer educator e di motore trainante per la partecipazione di altri coetanei, nonché di genitori/adulti che, sono stati spronati a non avere tabù su argomenti riguardanti il sesso e la sessualità.

Finalità del Convegno è stata quella di attivare un proficuo confronto tra esperti del settore, operatori sociosanitari, docenti, studenti e testimonial, sul ruolo delle Istituzioni pubbliche nell'attivazione di strategie preventive delle IST. Il filo conduttore della Giornata è stato dare informazioni utili nel campo della prevenzione delle IST attraverso interventi in aula, sui social (con il coinvolgimento attivo dei ragazzi sui loro stessi canali di comunicazione e condivisione) e interattivi (con la realizzazione di una scenografia digitale da utilizzare per la condivisione di messaggi di prevenzione). Gli studenti coinvolti nell'organizzazione dell'evento, attraverso la partecipazione al Progetto "Prevenzione AIDS problematiche adolescenziali: anno scolastico 2018/2019" del Servizio per l'HIV e l'AIDS D8 – ASL RM2, hanno presentato il video "I preservativi... non importa come basta che li compri" (<https://www.uniticontrolaids.it/attualita/iniziative.argomento.aspx?arg=TLA-8AD06AC16CA04738#.X2of3mgzZPZ>) e una lettera aperta rivolta ai genitori.

Il Ministro della Salute Roberto Speranza, intervenuto al Convegno, si è rivolto ai ragazzi con il messaggio di non abbassare la guardia sulle IST nonostante i progressi raggiunti grazie alla ricerca; inoltre, ha toccato il tema dell'importanza del Servizio Sanitario Nazionale, bene prezioso per il Paese (<https://www.facebook.com/watch/?extid=3np1BIqDeBsvGybE&v=2674895585887033>).

**Progetto formativo e facilitativo per la realizzazione di una Campagna Social in Umbria
“Questo è il verso”**

Azione progettuale nata all'interno del Laboratorio regionale malattie infettive- Formazione obbligatoria ai sensi della legge n. 135 / 1990, ed in particolare nel modulo formativo “Cantiere di progettazione dei contenuti di una campagna di comunicazione “Giornata AIDS regionale 1° dicembre”, finanziato dalla Regione Umbria.

La campagna “Questo è il verso” è stata realizzata dai peer del Progetto @YAU_lachachetiascolta in collaborazione con la Scuola Umbra di Amministrazione e l'UO RCF, Dipartimento Malattie Infettive dell'ISS. I giovani, facilitati dagli esperti dell'UO RCF, hanno creato uno slogan trasversale, declinato nei vari dialetti umbri. La campagna, composta da immagini, gif animate e un video, è stata presentata al pubblico in occasione del Convegno “Una giornata all'Istituto Superiore di Sanità dedicata ai giovani. Istituzioni a confronto per la prevenzione delle Infezioni a Trasmissione Sessuale” tenutosi il 27 novembre, nonché, opportunamente divulgata sui canali social della Regione Umbria e di tutti i soggetti coinvolti (<https://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-B1C0A2F1FAA04786#.X2ogQWgzZPZ> e <https://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-C943BFB08D2D4067#.X2ogbWgzZPa>).

Survey Telefonica attivata nell'ambito della Campagna Informativa per la lotta contro l'AIDS e per la prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse, promossa dal Ministero della Salute

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

Il 1° agosto 2019 su richiesta del Ministero della Salute, è stata avviata una survey condotta dagli esperti del Telefono Verde AIDS e IST (TV AIDS e IST – 800 861061) al fine di rilevare quanto gli Spot diffusi all'interno della Campagna Informativa per la Lotta contro l'AIDS 2019, promossa dal Ministero della Salute, siano stati visti dalle persone-utenti, che accedono al TV AIDS e IST.

L'indagine, rivolta ad utenti sia di sesso maschile, sia di sesso femminile, con un'età maggiore di 18 anni, si è avvalsa di un breve questionario anonimo, somministrato al termine dell'intervento di HIV/AIDS/IST counselling telefonico, previo consenso informato.

Il questionario composto da 5 item attraverso un codice identificativo, si è interfacciato con la scheda di raccolta dati utilizzata nel colloquio specialistico di counselling telefonico. La survey conclusasi il 31 ottobre 2019 ha coinvolto 782 utenti del TV AIDS e IST.

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

Progetto privo di finanziamento, svolto in accordo con il Ministero della Salute, nonché responsabilità scientifica e coordinamento dell'UO RCF- Dipartimento Malattie Infettive.

Il Progetto avviato a dicembre 2017 e tutt'ora in corso, si svolge in accordo con il Ministero della Salute, all'interno di una convenzione tra il Dipartimento di Studi Linguistici e Culturali Comparati dell'Università Cà Foscari di Venezia e l'Istituto Superiore di Sanità.

L'obiettivo è quello di facilitare la popolazione sorda nell'accesso ad informazioni scientifiche e aggiornate relativamente alle Infezioni Sessualmente Trasmesse attraverso l'istituzione di un indirizzo e-mail dedicato - tvalis@iss.it che affianchi nel tempo il TV AIDS e IST, al quale accedere per un intervento di prevenzione. I contenuti delle e-mail sono tutelati secondo le vigenti leggi in materia di privacy [link <https://goo.gl/agk6hA>].

Progetto “Implementazione della Rete Odontoiatria pubblica e Malattie Infettive”.

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

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

Nel nostro Paese l'odontoiatria è per lo più praticata in ambito privato ed i pochi ambulatori pubblici operanti sul territorio si trovano, nell'attuale contingenza, a fronteggiare situazioni di ridefinizione dei budget e dell'organigramma del personale. L'odontoiatra potrebbe, di fatto, svolgere un ruolo fondamentale nella diagnosi e nella gestione di importanti patologie, tra cui anche quelle infettive, ma spesso si registrano prassi che vedono, da un lato, la raccolta e l'uso improprio dei dati sanitari e dall'altro un atteggiamento diffidente o discriminatorio, specie nei confronti della persona con HIV da parte degli stessi operatori sanitari.

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

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

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

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

A tale struttura è affidato il compito di:

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

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

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

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

L'UO RCF coordina dal 2008 la ReTe AIDS - Network di 14 Servizi impegnati in attività di HIV/AIDS/IST Counselling Telefonico, che condividono i contenuti scientifici inerenti all'infezione da HIV e le altre IST, le modalità di conduzione dell'intervento di counselling telefonico, nonché la scheda informatizzata per la raccolta in anonimato dei dati inerenti gli utenti che si rivolgono agli esperti dei differenti Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico. Nell'anno 2019 sono pervenute al Network ReTe AIDS complessivamente un totale di 19.619 telefonate di cui 12.776 al TV AIDS e IST e 6.843 agli altri Servizi del Network. I dati dettagliati sono riportati in questa medesima Relazione, nella sezione Attività di Servizio 2.2 *HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolto dal Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione - Dipartimento Malattie Infettive.*

L'attività di networking consente un confronto costante con i colleghi impegnati nei differenti Servizi telefonici in merito a situazioni specifiche di utenti con particolari bisogni informativi relativamente alle indicazioni fornite da organismi internazionali e dal Ministero della Salute su tematiche cruciali

come ad esempio il periodo finestra per l'effettuazione del test HIV e la lotta allo stigma per le persone con HIV.

2.3 ATTIVITA' DI FORMAZIONE, INFORMAZIONE, CONSULENZA E CONTROLLO

ATTIVITÀ DI FORMAZIONE, INFORMAZIONE E CONSULENZA

Formazione, informazione e consulenza

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

Alcuni ricercatori dell'UO RCF con specifiche competenze nella metodologia didattica per la formazione e l'aggiornamento di professionisti impegnati nell'area sanitaria svolgono, dal 1991, attività didattica e di consulenza, intra ed extramurale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico in differenti ambiti riguardanti le malattie infettive con particolare riferimento alla prevenzione dell'HIV/AIDS e più in generale delle altre infezioni sessualmente trasmesse. Nel 2019 sono stati pianificati e condotti percorsi di formazione/aggiornamento intra ed extramurali riguardanti il tema delle competenze di base del counselling vis a vis e telefonico per una comunicazione efficace nell'infezione da HIV, nella proposta vaccinale, nella promozione della salute con particolare riferimento alla salute sessuale, nonché in specifici ambiti come l'odontoiatria nelle patologie infettive, le dipendenze da sostanze, la violenza di genere e la migrazione. Alcuni percorsi didattici sono stati condotti nell'ambito della formazione obbligatoria ai sensi della Legge 135/1990.

Nell'anno 2019 l'attività di consulenza è stata svolta oltre che con il Ministero della Salute, anche con Università Statali, Regioni, Aziende Sanitarie Locali e, trasversalmente, con altri Dipartimenti e Centri dell'Istituto Superiore di Sanità.

Infine, l'UO RCF ha partecipato a tavoli di lavoro, eventi, convegni, manifestazioni a livello nazionale e internazionale su temi riguardanti la prevenzione dell'infezione da HIV per specifici target come i giovani, gli MSM, le donne e le persone migranti.

Formazione e informazione

Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Alcuni componenti del Centro per la Ricerca su HIV/AIDS svolgono attività di formazione, sia esternamente, sia internamente l'ISS a personale sanitario, in linea con la legge 135/90 e attività didattica nelle scuole, mirata soprattutto a studenti delle Scuole Secondarie di II grado sulla patogenesi, l'epidemiologia, la cura e la prevenzione dell'infezione da HIV, per una corretta informazione sull'infezione da HIV/AIDS e la promozione dei comportamenti non a rischio di infezione da HIV e delle infezioni ad essa associate. Le attività didattiche hanno carattere periodico,

vengono realizzate entro ogni anno scolastico ed avvengono su diretto invito delle scuole. L'informazione fornita segue schemi predisposti, ma in continuo aggiornamento con il progredire delle conoscenze scientifiche ed avviene sotto forma di lezioni condotte dai ricercatori del Centro da tenere presso la scuola, all'interno del normale ciclo di lezioni scolastiche.

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

Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

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

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

2.4 PUBBLICAZIONI RILEVANTI

Nel corso del 2019, le attività dei ricercatori dell'ISS, nei campi descritti in questa relazione, hanno prodotto lavori pubblicati su riviste internazionali e nazionali, riportate in Pub-Med, molte delle quali con alto "impact factor", a testimonianza della qualità della ricerca, della sorveglianza e dell'intervento condotti in ISS.

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

Si riportano, di seguito, alcune tra le più significative pubblicazioni sull'HIV/AIDS dell'anno 2019 da parte dei ricercatori ISS.

1. Acchioni C, Remoli AL, Marsili G, Acchioni M, Nardolillo I, Orsatti R, Farcomeni S, Palermo E, Perrotti E, Barreca ML, Sabatini S, Sandini S, Parolin C, Lin R, Borsetti A, Hiscott J, Sgarbanti M. Alternate NF- κ B-Independent Signaling Reactivation of Latent HIV-1 Provirus. *J Virol.* 2019 Aug 28;93(18).
2. Anderson J, Audoin B, Spire B, Backes H, Rockstroh J, De Biasi E, Suligoj B, Martinez E, Espacio R. Ending the epidemic - An assessment of HIV policy and recommendation to improve the lives of people living with, and at risk of HIV. Summary of findings from England, France, Germany, Italy and Spain. June 2019. <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/uk/pdf/2019/03/ending-the-hiv-epidemic-european-full-report.pdf>.
3. Baroncelli S, Galluzzo CM, Liotta G, Andreotti M, Mancinelli S, Mphwere R, Bokola E, Amici R, Marazzi MC, Palombi L, Palmisano L, Giuliano M. Immune activation and microbial translocation markers in HIV-exposed uninfected Malawian infants in the first year of life. *J Trop Pediatr* 2019; 65: 617-625.

4. Baroncelli S, Galluzzo CM, Liotta G, Orlando S, Ciccacci F, Andreotti M, Mpwwhere R, Luhanga R, Sagnon Jean-Baptiste, Amici R, Marazzi MC, Giuliano M. IgG abnormalities in HIV-positive Malawian women initiating ART during pregnancy persist after 24 months of treatment. *Int. J. Inf. Dis.* 2019; 88: 1-7.
5. Bucciardini R, Tatarelli P, Haregot Hilawe E, Fragola V, Abegaz T, Lucattini S, Halifom A, Tadesse E, Berhe M, De Castro P, Di Gregorio M, Pugliese K, Terlizzi R, Vella S, Godefay H, and the CASA-project Health Facilities. Gender differences in death and loss to follow-up among HIV-positive patients on antiretroviral therapy in Tigray, Ethiopia. *Ethiop Med J*, 2019, Vol. 57, No. 2.
6. Cafaro A, Tripiciano A, Picconi O, Sgadari C, Moretti S, Buttò S, Monini P, Ensoli B. Anti-Tat immunity in HIV-1 infection: effects of naturally occurring and vaccine-induced antibodies against Tat on the course of the disease. *Vaccines (Basel)*. Aug 26;7(3), 2019.
7. Ciccacci F, Floridia M, Bernardini R, Sidumo Z, Mugunhe RJ, Andreotti M, Passanduca A, Magid NA, Orlando S, Mattei M, Giuliano M, Mancinelli S, Marazzi MC, Palombi L. Plasma levels of CRP, neopterin and IP-10 in HIV-infected individuals with and without pulmonary tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019 Jun 5;16:100107. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100107. eCollection 2019 Aug. PMID: 31720431.
8. Ciccozzi M, Lai A, Zehender G, Borsetti A, Cella E, Ciotti M, Sagnelli E, Sagnelli C, Angeletti S. The phylogenetic approach for viral infectious disease evolution and epidemiology: An updating review. *J Med Virol.* 2019;91(10):1707-1724.
9. Cousin C, Oberkampf M, Felix T, Rosenbaum P, Weil R, Fabrega S, Morante V, Negri D, Cara A, Dadaglio G, Leclerc C. Persistence of Integrase-Deficient Lentiviral Vectors Correlates with the Induction of STING-Independent CD8+ T Cell Responses. *Cell Rep.* 2019;26(5):1242-1257.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.01.025; PMID: 30699352 PMCID: PMC6679900.
10. De Castro P, Bucciardini R, Tatarelli P, Campagnoli M, Abegaz T, Berhe M, Halifom A, Mirra M, Fucili L, Fragola V, Terlizzi R, Pugliese K, Godefay H. Training for community health workers: the first step towards a model of community antiretroviral therapy delivery. *African Journal of Social Work*, Vol. 9, Number 2, 2019.

11. Fantuzzi L, Tagliamonte M, Gauzzi MC, Lopalco L. Dual CCR5/CCR2 targeting: opportunities for the cure of complex disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(24):4869-4886. doi: 10.1007/s00018-019-03255-6.
12. Floridia M, Masuelli G, Tassis B, Tamburrini E, Savasi V, Sansone M, Spinillo A, Liuzzi G, Antoni AD, Dalzero S, Franceschetti L, Simonazzi G, Maso G, Francisci D, Pinnetti C, Ravizza M. Pregnancy Loss in Women with HIV is not Associated with HIV Markers: Data from a National Study in Italy, 2001-2018. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019 Sep 1; 11(1):e2019050. doi: 10.4084/MJHID.2019.050.
13. Grebe E, Facente SN, Bingham J, Pilcher CD, Powrie A, Gerber J, Priede G, Chibawara T, Busch MP, Murphy G, Kassanjee R, Welte A; Consortium for the Evaluation and Performance of HIV Incidence Assays (CEPHIA). Interpreting HIV diagnostic histories into infection time estimates: analytical framework and online tool. *BMC Infect Dis.* 2019 Oct 26;19(1):894.
14. Hayes R, Schmidt AJ, Pharris A, Azad Y, Brown AE, Weatherburn P, Hickson F, Delpech V, Noori T; The ECDC Dublin Declaration Monitoring Network. Estimating the 'PrEP Gap': how implementation and access to PrEP differ between countries in Europe and Central Asia in 2019. *Euro Surveill.* 2019 Oct;24(41):1900598. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.41.1900598. Erratum in: *Euro Surveill.* 2019 Nov;24(46).
15. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Fleminger I, Kirtley S, Williams B, Gouws-Williams E, Ghys PD; WHO–UNAIDS Network for HIV Isolation Characterisation. Collaborators: Abimiku AG, Agwale S, Archibald C, Avidor B, Barbás MG, Barre-Sinoussi F, Barugahare B, Belabbes EH, Bertagnolio S, Birx D, Bobkov AF, Brandful J, Bredell H, Brennan CA, Brooks J, Bruckova M, Buonaguro L, Buonaguro F, Buttò S, Buve A, Campbell M, Carr J, Carrera A, Carrillo MG, Celum C, Chaplin B, Charles M, Chatzidimitriou D, Chen Z, Chijiwa K, Cooper D, Cunningham P, Dagnra A, de Gascun CF, Del Amo J, Delgado E, Dietrich U, Dwyer D, Ellenberger D, Ensoli B, Essex M, Gao F, Fleury H, Fonjungo PN, Foulongne V, Gadkari DA, García F, Garsia R, Gershy-Damet GM, Glynn JR, Goodall R, Grossman Z, Lindenmeyer-Guimarães M, Hahn B, Hamers RL, Hamouda O, Handema R, He X, Herbeck J, Ho DD, Holguin A, Hosseinipour M, Hunt G, Ito M, Bel Hadj Kacem MA, Kahle E, Kaleebu PK, Kalish M, Kamarulzaman A, Kang C, Kanki P, Karamov E, Karasi JC, Kayitenkore K, Kelleher T, Kitayaporn D, Kostrikis LG, Kucherer C, Lara C, Leitner T, Liitsola K, Lingappa J, Linka M, Lorenzana de Rivera I, Lukashov V, Maayan S, Mayr L, McCutchan F, Meda N, Menu E, Mhalu

- F, Mloka D, Mokili JL, Montes B, Mor O, Morgado M, Mosha F, Moussi A, Mullins J, Najera R, Nasr M, Ndembi N, Neilson JR, Nerurkar VR, Neuhann F, Nolte C, Novitsky V, Nyambi P, Ofner M, Paladin FJ, Papa A, Pape J, Parkin N, Parry C, Peeters M, Pelletier A, Pérez-Álvarez L, Pillay D, Pinto A, Quang TD, Rademeyer C, Raikanikoda F, Rayfield MA, Reynes JM, Rinke de Wit T, Robbins KE, Rolland M, Rousseau C, Salazar-Gonzales J, Salem H, Salminen M, Salomon H, Sandstrom P, Santiago ML, Sarr AD, Schroeder B, Segondy M, Selhorst P, Sempala S, Servais J, Shaik A, Shao Y, Slim A, Soares MA, Songok E, Stewart D, Stokes J, Subbarao S, Sutthent R, Takehisa J, Tanuri A, Tee KK, Thapa K, Thomson M, Tran T, Urassa W, Ushijima H, van de Perre P, van der Groen G, van Laethem K, van Oosterhout J, van Sighem A, van Wijngaerden E, Vandamme AM, Vercauteren J, Vidal N, Wallace L, Williamson C, Wolday D, Xu J, Yang C, Zhang L, Zhang R. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: a systematic review, global survey, and trend analysis. *Lancet Infect Dis.* Feb;19(2):143-155, 2019.
16. Lo Presti A, Farcomeni S, Fontanelli Sulekova L, Grieco S, Sernicola L, Baesso M, Maggiorella MT, Angeletti S, Foley B, Ciccozzi M, Taliani G, Borsetti A. Characterization of HIV-1 Subtypes Among South Sudanese Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2019;35(10):968-971.
17. Luzi A M, Colucci A. Proposta di un Modello Operativo per una relazione professionale efficace tra operatore sanitario e persona detenuta mirata alla prevenzione delle malattie infettive. In Mancinelli R, Chiarotti M, Libianchi S (Ed.). *Salute nella polis carceraria: evoluzione della medicina e nuovi modelli operativi.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2019. (Rapporti ISTISAN 19/22).
18. Luzi AM., Colucci A., Gallo P., Dalla Torre R. Incontri informativi sull'infezione da HIV, sull'AIDS e sulle altre IST. In *Catalogo delle attività dell'Istituto Superiore di Sanità (a cura di De Castro P e Salinetti S).* Not Ist Super Sanità 2019;32(1-2) Suppl. 2: 124.
19. Palermo E, Acchioni C, Di Carlo D, Zevini A, Muscolini M, Ferrari M, Castiello L, Virtuoso S, Borsetti A, Antonelli G, Turriziani O, Sgarbanti M, Hiscott J. Activation of Latent HIV-1 T Cell Reservoirs with a Combination of Innate Immune and Epigenetic Regulators. *J Virol.* 2019;93(21).
20. Possenti V, Luzi A M, Colucci A, De Me Bi. Communication and basic health counselling skills to tackle vaccine hesitancy. *Ann Ist Super Sanità* 2019 | Vol. 55, No. 2: 195-199.

21. Regine V, Pugliese L, Boros S, Santaquilani M, Ferri M, Suligo B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2018. *Not. Ist. Super. Sanità.* 2019;32 (10).
22. Sabbatucci M, Salfa MC, Regine V, Pezzotti P, Suligo B. Estimated burden of Chlamydia trachomatis female infection and consequent severe pelvic inflammatory disease, Italy, 2005-2016. *Ann Ist Super Sanita.* 2019 Jul-Sep;55(3):217-223.
23. Sacchetti M, Regine V, Mantelli F, Chini L, Moschese V, Bonini M, Pugliese L, Suligo B, Lambiase A. Allergy screening in a school children-based population. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Jan 25. doi: 10.1111/pai.13024.
24. Salfa MC, Ferri M, Suligo B e la Rete sentinella dei centri clinici e dei laboratori di microbiologia clinica per le Infezioni Sessualmente Trasmesse. *Not. Ist. Super. Sanità* 2019;32(6):3-39.
25. Sgadari C, Monini P, Tripiciano A, Picconi O, Casabianca A, Orlandi C, Moretti S, Francavilla V, Arancio A, Paniccia G, Campagna M, Bellino S, Meschiari M, Nozza S, Sighinolfi L, Latini A, Muscatello A, Saracino A, Di Pietro M, Galli M, Cafaro A, Magnani M, Ensoli F and Ensoli B. Continued Decay of HIV Proviral DNA Upon Vaccination With HIV-1 Tat of Subjects on Long-Term ART: An 8-Year Follow-Up Study. *Front. Immunol.* 10:233. doi: 10.3389/fimmu.2019.00233.
26. Suligo B, De Biasi E. Ending the epidemic - An assessment of HIV policy in Italy and recommendation to improve the lives of those living with, and at risk of HIV. June 2019. (in: <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/uk/pdf/2019/03/ending-the-hiv-epidemic-italian-report.pdf>).
27. Tibaldi C, Masuelli G, Sansone M, Tassis B, Cetin I, Franceschetti L, Spinillo A, Simonazzi G, Vimercati A, Dalzero S, Meloni A, Bernardon M, Frisina V, Polizzi C, Todros T, Martinelli P, Floridia M, Ravizza M; for SIGO-HIV Study Group. Vaginal delivery in women with HIV in Italy: results of 5 years of implementation of the national SIGO-HIV protocol. *Infection.* 2019 Dec; 47(6):981-990. doi: 10.1007/s15010-019-01336-z.
28. Vourli G, Pharris A, Cazein F, Costagliola D, Dabis F, Del Amo J, Delpech V, Díaz A, Girardi E, Gourlay A, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hernando V, Nikolopoulos G, Porter K, Rosińska M,

- Sabin C, Suligoì B, Supervie V, Wit F, Touloumi G. Are European HIV cohort data within EuroCoord representative of the diagnosed HIV population? *AIDS* 2019, 33:133-43.
29. Zanotta N, Campisciano G, Morassut S, Castro-Silva E, Luksa V, Zito G, Luppi S, Martinelli M, Colli C3, De Seta F, Ricci G, Suligoì B, Comar M. Emerging role for *Ureaplasma parvum* serovar 3: Active infection in women with silent high-risk human papillomavirus and in women with idiopathic infertility. *J Cell Physiol.* 2019 Mar 18. doi: 10.1002/jcp.28423.