

**ATTI PARLAMENTARI**

**XVI LEGISLATURA**

---

# **CAMERA DEI DEPUTATI**

---

**Doc. XCVII  
n. 3**

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

**(Anno 2009)**

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

**Presentata dal Ministro della salute**

**(BALDUZZI)**

---

**Trasmessa alla Presidenza il 19 gennaio 2012**

---

**PAGINA BIANCA**

**I N D I C E**

PREMESSA .....	<i>Pag.</i>	5
1. L'attività del Ministero della Salute .....	»	6
2. L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) .....	»	23

**PAGINA BIANCA**

### **PREMESSA**

La presente relazione è predisposta ai sensi dell’articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135. Gli argomenti ivi contenuti sono raggruppati in due capitoli nei quali sono riportate, rispettivamente, le attività svolte dal Ministero e quelle effettuate dall’Istituto superiore di sanità.

Le attività svolte dal Ministero sono illustrate con riferimento ai settori della informazione, della prevenzione e dell’assistenza e dell’attuazione di progetti. Sono, inoltre, riportate le attività svolte dalla Commissione nazionale per la lotta contro l’AIDS.

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

## 1. L'ATTIVITA' DEL MINISTERO DELLA SALUTE

### INTRODUZIONE

L'attività del Ministero della salute nell'anno 2009 è stata svolta nel segno della continuità rispetto a quanto fatto negli anni precedenti e contestualmente anche della innovazione ed ideazione di nuovi progetti di studio e ricerca; tra le attività riconducibili al Ministero vi sono anche quelle poste in essere dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS, descritte in un apposito paragrafo, con l'indicazione dei lavori svolti e dei documenti predisposti come previsto dalla legge n. 135/1990.

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

Anche per l'anno 2009 il Ministero, in ottemperanza alla legge 5 giugno 1990 recante "Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS", che prevede, tra l'altro, la realizzazione di iniziative di comunicazione, ha avviato una campagna informativo-educativa per la prevenzione dell'AIDS.

Con la campagna informativa-educativa del 2009 il Ministero si è prefissato di contrastare l'abbassamento dell'attenzione della popolazione italiana nei confronti del problema AIDS e di promuovere una assunzione di responsabilità nei comportamenti sessuali e, soprattutto, di incentivare i giovani adulti (30-40 anni), di qualunque orientamento sessuale, italiani e stranieri, ad effettuare il test HIV.

Il target primario è stato individuato nei cosiddetti "inconsapevoli", vale a dire da coloro i quali non essendosi sottoposti al test ignorano la propria sieropositività, infettano gli altri attraverso i rapporti sessuali e ricevono una diagnosi tardiva della malattia. Secondo le stime, infatti, più della metà dei soggetti con una nuova diagnosi di AIDS ignora di essere infetto.

La campagna è stata ampia ed articolata, in particolare è stata pianificata su diversi strumenti:

- Annunci stampa sulle principali testate quotidiane e periodiche
- Affissione dinamica (bus nelle principali città italiane)
- Spot TV sulle principali emittenti nazionali e sui circuiti di videocomunicazione degli aeroporti e delle metropoli
- Spot radio sulle principali emittenti radiofoniche
- Approfondimenti informativi on line sul portale del Ministero [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)

- Numero verde aids 800 861 061 operante presso l'Istituto Superiore di Sanità

Testimonial della campagna in tutte le sue declinazioni è stato il famoso attore Valerio Mastandrea, che ha prestato il suo volto familiare anche per lo spot curato dal noto regista Ferzan Ozpetek. Nello spot, Mastandrea cammina accanto a gente comune (uomini, donne) in un contesto di ordinaria quotidianità proprio per sottolineare come oggi l'infezione sia diffusa presso un nuovo target.

"Aids: la sua forza finisce dove comincia la tua. Fai il test!", è l'esortazione scelta come slogan della campagna che si traduce nell'invito concreto a non abbassare la guardia e a fare il test.

**COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS:**

La Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) ha svolto, su specifiche e contingenti questioni che sono state poste alla sua attenzione, un'attività di consulenza, in particolare, in ordine: alle iniziative programmate nell'ambito dell'attività informativa sull'AIDS, alla sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, all'utilizzo del test anti HIV, agli indirizzi della ricerca in materia di AIDS, all'utilizzo dei farmaci antiretrovirali per l'HIV, alla qualità della vita delle persone con HIV/AIDS, e alle persone sieropositive o malate di AIDS ristrette in carcere.

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

Nel corso del 2009, la CNA e la Consulta hanno cominciato a lavorare alle '*Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG-HIV)*'. L'obiettivo è quello di fornire elementi di guida per la prescrizione della terapia antiretrovirale e per la gestione dei pazienti HIV-positivi agli infettivologi, agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente in trattamento, nonché fornire un solido punto di riferimento per le associazioni di pazienti, gli amministratori, i decisori politici e comunque tutti gli attori coinvolti da tale problematica a diverso titolo.

La CNA, con il contributo del Centro Nazionale Trapianti (CNT), ha stilato il documento "*Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+*", che, fra le proposte operative ravvisa l'opportunità che vengano elaborati e implementati pacchetti formativi rivolti agli infettivologi di tutte le Unità Operative di Malattie Infettive, perché approfondiscano la conoscenza dei Trapianti in tali particolari condizioni, favoriscano l'accesso dei pazienti alle liste trapianti nel momento più idoneo e acquisiscano il necessario expertise multidisciplinare necessario per il follow-up, in cooperazione con i Centri Trapianto (CTx) ovvero con l'ISS e con gli Assessorati Regionali Sanità.

La Commissione opera per 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, lavorando in collegamento e con la collaborazione della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS.

La CNA e la Consulta delle Associazioni hanno lavorato in sinergia a documenti di riferimento quali:

- 1) “*Aggiornamento delle tabelle indicative delle percentuali di invalidità civile nei soggetti con HIV/AIDS*”.
- 2) “*Documento sui test sierologici per HIV volto a definire il periodo finestra sulla base dei test di laboratorio attualmente disponibili in Italia*”.
- 3) “*Discriminazione all’accesso alle attività lavorative*”.
- 4) “*Assistenza carceraria alle persone HIV +*”, quest’ultimo sottolinea le difficoltà del passaggio dell’assistenza sanitaria in tale ambito dal Sistema Penitenziario al Servizio Sanitario Nazionale”.

#### Qualità della vita delle persone con HIV/AIDS

In considerazione dei dati epidemiologici relativi all’andamento dell’infezione HIV/AIDS per l’anno 2009 e degli elementi scaturiti, nel corso dei lavori della Commissione Nazionale per la lotta contro l’AIDS, il Ministero della Salute ha individuato la necessità di realizzare dei progetti mirati alla prevenzione dell’infezione HIV/AIDS, che vengono di seguito illustrati.

Negli ultimi anni, tra i clinici e i ricercatori impegnati nel trattamento della malattia da HIV, si è sviluppato un sempre maggiore interesse allo studio e al monitoraggio della qualità della vita della persona HIV+. La Health Related Quality of Life (HRQoL) permette di valutare lo stato di salute del paziente attraverso la sua stessa percezione della propria condizione di salute. L’integrazione del punto di vista clinico con quello del paziente è necessaria ad una valutazione complessiva e più affidabile dello stato di salute, basata non soltanto sulla diagnostica clinica, strumentale e di laboratorio, ma anche su valutazioni soggettive direttamente espresse dal paziente.

E’ oggi possibile misurare con strumenti specifici e validati, centrati sulla valutazione del paziente stesso, concetti come lo stato di salute complessivo, la presenza di specifici sintomi o la presenza e l’intensità del dolore, e concetti molto complessi, come la qualità della vita, misura multidimensionale che fa riferimento a tutti gli aspetti dello stato di benessere o malestere (fisico, psicologico e sociale) dell’individuo.

Nella reale pratica clinica, infatti, spesso le misure standard rilevate alla visita medica o attraverso gli esami strumentali e di laboratorio potrebbero non essere in grado di valutare la condizione quotidiana di un paziente affetto da una patologia cronica o invalidante. Un aspetto fondamentale è, quindi, quello di valutare l’impatto delle terapie tenendo conto della percezione dello stesso paziente della variazione della sintomatologia e del proprio benessere.

Particolarmente rilevante può essere quindi valutare, in un’ottica centrata sul paziente, le terapie di più recente introduzione. Nel trattamento dell’infezione da HIV stanno entrando nella pratica clinica nuovi farmaci antiretrovirali (inibitori della fusione, inibitori dell’integrasi, antagonisti del co-

recettore CCR5) basati su un differente meccanismo d'azione rispetto alle tre classi principali di farmaci antiretrovirali (IP, NRTI, NNRTI) finora disponibili. Questi farmaci rappresentano, per molti pazienti già trattati con i farmaci appartenenti alle tre classi principali, terapie di salvataggio con buoni presupposti di riposta terapeutica. Le informazioni disponibili sulla efficacia di questi nuovi farmaci nella reale pratica clinica, al di fuori del contesto degli studi clinici, sono limitate e può essere quindi interessante valutarne l'uso e gli effetti mediante studi osservazionali. L'obiettivo principale di questo studio è quello di valutare con strumenti validati la HRQoL nelle persone con infezione da HIV già trattati (o resistenti a) con farmaci antiretrovirali appartenenti alle tre classi principali (IP, NRTI, NNRTI), che iniziano una terapia con farmaci di diversa classe (inibitori della fusione, inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5).

Lo studio NIAQoL “*Studio pilota per valutare se le nuove terapie antiretrovirali di recente introduzione possano essere efficaci nel modificare gli elementi che influenzano la qualità della vita delle persone con infezione da HIV*”, è stato realizzato utilizzando uno studio multicentrico di coorte (NIA-Nuovi Inibitori Anti-HIV) che si è proposto di analizzare i dati, raccolti nella routine della pratica clinica, provenienti da pazienti con infezione da HIV già trattati con farmaci appartenenti alle tre classi principali (IP, NRTI, NNRTI), che iniziano una terapia con farmaci di diversa classe (inibitori della fusione, inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5, ecc). L'utilità di associare una valutazione approfondita della qualità della vita ad uno studio di coorte appena iniziato è evidente dal punto di vista della fattibilità e realizzabilità.

Lo studio NIAQoL si propone di analizzare in modo specifico le informazioni centrate sulla valutazione del paziente, quali:

- Valutare l'impatto dei nuovi regimi di trattamento su misure di qualità della vita paziente-centrate.
- Valutare l'impatto dei nuovi regimi di trattamento sulla lipodistrofia e sulle alterazioni metaboliche.
- Analizzare le variabili associate con il cambiamento (miglioramento/peggioramento) della qualità della vita, al fine di evidenziare quale sottogruppo di pazienti potrebbe meglio giovansi, in termini di miglioramento della qualità della vita, dell'utilizzo dei nuovi farmaci.
- Valutare l'impatto sulla qualità della vita di eventuali reazioni avverse correlabili al trattamento.
- Valutare il rapporto tra qualità della vita ed efficacia della terapia in termini di risposta immunologica-virologica.
- -Valutare la terapia in termini di costi diretti e QALY (Quality Adjusted Life Years).

Per il raggiungimento degli obiettivi sono stati utilizzati due questionari autosomministrati, per la valutazione della HRQoL e già validati: un questionario generico (EQ-5D) e un questionario

specifico per la popolazione HIV+ (ISSQoL). È stata anche valutata la possibilità di associare altri strumenti (questionari) orientati a sintomi e segni specifici come la Hpodistrofia (pur cercando di non "appesantire" troppo l'impegno richiesto al paziente con conseguente perdita di "aderenza" allo studio).

Il ruolo partecipato della persona nella gestione della propria salute fornisce un contributo significativo e sostanziale al SSN per la tutela della salute pubblica. Il crescente ricorso, nella valutazione della salute, ad “esiti riportati dai pazienti”, o come più frequentemente riportati in letteratura, “Patient Reported Outcomes” (PROs), riflette l’evoluzione avvenuta negli ultimi anni nella medicina con il passaggio da una visione della salute basata esclusivamente sulla prospettiva del medico e su valutazioni strumentali, ad una medicina centrata anche sul paziente, sulle sue aspettative e sui suoi reali bisogni. I PROs permettono di descrivere, misurare e valutare lo stato di salute del paziente attraverso la sua stessa percezione della propria condizione di salute, rivestendo un ruolo fondamentale sia nella ricerca che nella pratica clinica.

Per lo svolgimento dello studio sono state previste le seguenti fasi di lavoro:

- arruolamento: la procedura di arruolamento dei pazienti è stata centralizzata presso l’ISS (nell’ambito dello studio osservazionale NIA);
- follow-up: la raccolta dei dati ha coinciso con la cadenza delle visite cliniche di routine presso i centri. La cadenza minima di raccolta dei dati è stata semestrale, e quella raccomandata trimestrale;
- report periodici: con cadenza trimestrale è stato fornito un report contenente un’analisi descrittiva dei dati raccolti da tutti i centri clinici partecipanti al progetto;
- stesura di articoli: sono stati elaborati lavori scientifici con lo scopo di diffondere i dati oggetto di studio.

Lo studio pilota NIAQoL ha avuto una durata iniziale di un anno. Alla fine di questo periodo saranno valutati i risultati preliminari, ed eventualmente disegnata una seconda fase mirata alla valutazione di ulteriori aspetti clinici, sociali ed economici, con l’obiettivo finale di metter su una rete stabilizzata di monitoraggio e intervento sul territorio riguardante gli aspetti di qualità della vita delle persone con HIV.

L’Istituto Superiore di Sanità è stato il coordinatore dello studio. I pazienti arruolati alla coorte NIA hanno fatto riferimento ad alcuni centri clinici italiani. È stato previsto il contributo di circa 20 centri clinici distribuiti a Nord, Centro, Sud del territorio nazionale.

Nel corso dell’anno 2009 si sono evidenziati tre importanti indicazioni a livello europeo circa la lotta all’AIDS, indicazioni che hanno necessitato di uno studio e di un approfondimento

riguardo la complessità nella raccolta dei dati da parte degli organismi italiani, pubblici e del Terzo Settore, che si occupano di questa tematica, al fine di analizzare, confrontare ed implementare l'offerta, dando una collocazione adeguata al nostro Paese nello scenario europeo. Per questo motivo è stato affidato all'ISS Centro Nazionale AIDS, coinvolgendo anche il COA, il progetto: *'L'Italia in Europa: studio nazionale su un set di indicatori ECDC'*.

La nuova strategia di lotta all'AIDS suggerita dall'Unione Europea per il quinquennio 2009/2013 contiene principi e misure generali per contrastare la diffusione dell'HIV/ AIDS e suggerisce strategie di intervento ai Paesi Membri.

In particolare la Commissione Europea ritiene che l'HIV/AIDS debba essere ritenuta ancora oggi una priorità nelle politiche sanitarie, individuando in efficaci strategie di prevenzione, in particolare nell'uso del preservativo e nelle politiche di riduzione del danno, gli elementi fondanti per contrastare la pandemia. Viene ribadita la volontarietà del test anti HIV e la necessità che questo sia accompagnato dal counselling, così come vanno combattuti a livello culturale ed informativo la discriminazione e lo stigma nei confronti delle persone sieropositive. Da ultimo l'invito ad individuare, all'interno delle popolazioni vulnerabili, i gruppi a maggior rischio e su questi intervenire con programmi mirati.

Gli obiettivi globali della strategia possono riassumersi in:

- ridurre il numero di nuovi casi di HIV in tutti i Paesi europei entro il 2013;
- migliorare l'accesso alla prevenzione, alle cure e all'assistenza;
- migliorare la qualità della vita delle persone colpite dall'HIV/AIDS e delle persone maggiormente vulnerabili a tale malattia nell'UE e nei Paesi limitrofi.

Obiettivo generale del progetto è il raccordo e l'implementazione di un sistema di monitoraggio e raccolta dati nazionali relativi agli indicatori sociali HCDC. Obiettivi specifici sono: 1. individuare tra gli indicatori richiesti dall'ECDC per il monitoraggio della Dichiarazione di Dublino quelli sui quali i dati italiani sono più carenti o assenti, con particolare attenzione agli indicatori sociali ed implementare azioni volte a superare il gap; migliorare la qualità e numerosità dei dati raccolti a livello nazionale, anche attraverso la costruzione e compilazione di un questionario da sottoporre ad enti pubblici, associazioni di volontariato, di pazienti in stretta collaborazione con le agenzie pubbliche. 2. acquisire e valorizzare i risultati dei progetti imputati alla Consulta con i fondi delle L. finanziarie 2007-2008-2009 al fine del monitoraggio e della raccolta dei dati relativi, agli indicatori.

Attraverso i progetti finalizzati ad individuare strategie per favorire l'accesso al test HIV, per attuare campagne efficaci di comunicazione, per favorire la diagnosi, terapia e presa in carico per le persone con HIV più vulnerabili o ristrette in carcere e per ridurre lo stigma, acquisire dati specifici ed estendere al territorio nazionale le prassi più efficaci.

### Persone sieropositive o malate di AIDS ristrette in carcere

Le problematiche connesse all'infezione HIV/AIDS ed alle patologie correlate investono a tutt'oggi la realtà delle carceri del nostro Paese. Secondo le statistiche ministeriali al 30 giugno 2009 erano 26.118 i detenuti tossicodipendenti e secondo il direttivo della Camera penale di Bologna a giugno 2009 erano circa 3.000 le persone ristrette affette da HIV, di cui il 15% in AIDS conclamata. Va considerato che il test HIV è volontario e che solo il 30% dei detenuti provenienti dalla libertà vi si sottopone (rapporto sui Diritti Globali 2009). Con il DPCM dell'aprile 2008 la competenza della sanità penitenziaria è stata trasferita al S.S.N. e, dunque, alle Regioni, concludendo il percorso iniziato nel 1999 con l'emanazione del decreto legislativo n. 230.

Attualmente, è compito delle Regioni tutelare la salute dei cittadini, ivi compresi quelli ristretti in carcere. La tutela della salute comprende azioni di prevenzione. È stata nominata una Commissione interministeriale che ha emanato delle Linee guida, volte a permettere il raggiungimento della parità di trattamento in materia di assistenza sanitaria tra cittadini liberi e cittadini privati della libertà.

È stato, pertanto, affidato al Dipartimento Scienze Giuridiche della Facoltà di Giurisprudenza di Torino che ha lavorato con i gruppi della Consulta che hanno azioni e relazioni con gli Istituti Penitenziari italiani lo ‘*Studio sull'efficacia dei programmi di prevenzione rivolte alle persone sieropositive o malate di AIDS ristrette in carcere*’.

Da anni la Consulta Nazionale AIDS richiama l'attenzione sulla necessità di garantire l'accesso alle terapie farmacologiche e la continuità delle stesse ad ogni persona reclusa affetta da HIV/AIDS, ma il dato esperenziale evidenzia non solo come questo obiettivo non sia ancora stato raggiunto, ma anche come l'accesso alle terapie sia alquanto differente fra i diversi territori della nazione.

Il quadro della malattia è andato modificandosi notevolmente nel corso degli anni grazie sia alle conoscenze scientifiche sia alla ricerca farmacologica che ha prodotto molecole in grado di contrastare l'azione del virus e l'evoluzione della malattia.

Esiste, ancora oggi, un approccio; terapeutico non omogeneo sul territorio riguardo le persone ristrette in carcere e non va dimenticato che esiste ancora una notevole resistenza da parte dei detenuti a sottoporsi al test HIV oltre al fatto che molte persone ristrette non assumono regolarmente la terapia prescritta ai fine di ottenere la scarcerazione per incompatibilità. Parimenti va considerato lo scarso livello di informazione delle persone detenute e degli operatori penitenziari non appartenenti all'ambito sanitario circa l'infezione, la malattia, l'importanza dell'aderenza e della continuità terapeutica.

Le Malattie Infettive in carcere sono quelle maggiormente rilevate, con oltre il 40% delle diagnosi, ed hanno superato, negli ultimi due decenni, le patologie psichiatriche che rappresentano il 27% delle diagnosi.

Dati rilevati dalla Letteratura internazionale indicano come la prevalenza di detenuti affetti da infezione da HIV/AIDS sia del 7,5%, quella relativa ai portatori di HBsAg del 6,7% e che oltre la metà dei giornalmente residenti sono anti-HBcAgIgG positivi, il 38% sia anti-HCV positivo, il 17,9% risult i positivo alla Intradermoreazione secondo Mantoux ed il 6,9% sia la proporzione di detenuti con sierologia positiva per Lue.

Non sono disponibili dati controllati su altre patologie sicuramente diffuse in tale ambito, quali le infezioni dell'apparato respiratorio, le malattie sessualmente trasmesse, la pediculosi e la scabbia.

Il controllo delle Malattie infettive in carcere non significa solo diagnosi e cura delle persone ristrette; l'ambiente carcerario è, in realtà, un osservatorio epidemiologico che spesso consente una lettura precoce degli eventi che possono manifestarsi nella popolazione generale. Appare verosimile che fornendo un buon livello di educazione sanitaria a tutti i ristretti, divenga più alta la proporzione di persone che, una volta tornata in libertà, sarà consapevole della propria patologia e disposta a curarsi e ad assumere stili di vita tesi a limitarne la diffusione. In tal senso appare auspicabile la partecipazione a progetti di aggiornamento e formazione di tutto il personale che opera in ambito carcerario.

I problemi emergenti correlati all'infezione HIV ed all'AIDS nell'ambito carcerario possono essere ricondotti a diversi fattori quali:

- il sovraffollamento degli istituti di detenzione
- la discontinuità di tipo informativo/formativo in merito all'iniezione HIV, all'AIDS ed alle patologie ad essa correlate versus detenuti e personale penitenziario
- differente modalità di presa incarico e conseguenti tipologie di interventi rivolti alle persone detenute tossicodipendenti
- insufficiente attenzione a garantire il regime dietetico necessario per l'efficacia delle terapie
- mancata o insufficiente garanzia della continuità terapeutica per le persone in AIDS al momento dell'entrata in carcere, nei trasferimenti da un istituto all'altro e durante la detenzione
- insufficiente garanzia di accesso alle indagini specialistiche necessarie ed alle indagini di monitoraggio sull'efficacia della terapia
- mancanza di protocolli volti a garantire la continuità delle cure per la popolazione straniera affetta da HIV/AIDS al momento della dimissione.

Il progetto si è posto come obiettivo generale quello di individuare dei modelli di intervento finalizzati a garantire parità di trattamento tra cittadini liberi e cittadini detenuti e proporre la stesura di documenti ad hoc in collaborazione con gli organismi preposti. Gli obiettivi che sono stati perseguiti sono stati quelli di attuare una ricerca quantitativa e qualitativa condotta su un campione rappresentativo di carceri presenti nel territorio nazionale al fine di monitorare le modalità di recepimento del DPCM nelle varie Regioni per ciò che attiene alla tutela della salute delle persone affette da HIV/AIDS. Inoltre, ci si è posti l’obiettivo di individuare possibili strategie utili a rendere efficaci i programmi di prevenzione e cura rivolti ai cittadini detenuti anche al fine del superamento delle criticità rilevate. Tali strategie non possono prescindere da una formazione specifica per gli operatori penitenziari al fine di fornire loro le conoscenze specifiche necessarie a garantire la tutela della salute delle persone detenute affette da HIV e patologie correlate.

#### **LO STIGMA: DISCRIMINAZIONI SOCIALMENTE TRASMISSIBILI**

Può essere utile partire da una definizione di stigma: ad una caratteristica, reale o percepita, si associa una connotazione negativa, con conseguente evitamento e discriminazione di chi possiede tale caratteristica. Le persone che hanno questi attributi sono escluse dalla piena partecipazione alla società.

Essere discriminati ha effetti diretti sull’accesso a condizioni di vita paritarie rispetto al complesso della popolazione in ambito sociale, lavorativo e, nel caso particolare dell’HIV, così come delle altre discriminazioni a carico di soggetti ammalati, in ambito sanitario. Essere portatori/trici di uno stigma ha effetti anche sulla condizione psichica e fisica della persona e compromette la propria immagine a livello sociale ed individuale e la personale capacità di attivare risorse positive nel condurre la propria esistenza. È utile anche ricordare che essere portatori/trici di uno stigma genera uno stato ansioso cronico che porta ad un’attivazione continua che potrebbe influenzare il sistema immunitario. Lo stigma inoltre non genera disagio solo in chi lo subisce, ma anche nei familiari e caregiver.

Chi è portatore di uno stigma si scontra quindi con barriere pertinenti relazioni interpersonali e scelte politiche e normative.

Esistono inoltre parti della popolazione portatrici di un doppio o plurimo stigma, come donne, in particolare se anziane, omosessuali, transessuali, immigrati e disabili fisici e psichici. Si tratta di soggetti che oltretutto spesso vivono identità collettive contraddittorie che aumentano il senso di disagio e di inadeguatezza.

È interessante osservare come le branche della sociologia che si sono occupate di questo tema storicamente sono la sociologia della devianza, anche a causa di un errore di collocamento delle riflessioni in merito, ma anche, più recentemente e più correttamente, la sociologia sanitaria.

Inoltre come segnalato da UNAIDS e dalle più importanti ricerche in campo internazionale, lo stigma ha implicazioni non solo di carattere sociale, ma anche in funzione preventiva, dal momento che UNAIDS stessa indica che Stigma e discriminazione associati ad HIV e AIDS non solo rendono insopportabile la vita per milioni di persone affette da questa patologia (PLWHA), sono inoltre considerati la più potente barriera alla prevenzione dell'infezione. Hanno inoltre la capacità di accrescere le disuguaglianze sociali - specialmente quelle relative al genere, all'orientamento sessuale e alla razza. Laddove esiste stigma, le persone spesso preferiscono non conoscere la loro condizione sierologica. Ciò può portare al rischio di una più rapida progressione dell'infezione per gli stessi individui con HIV/AIDS, e a quello della trasmissione del virus ad altri. Il fenomeno dello stigma sociale connesso alla condizione sieropositività si è posto fin dalla comparsa dell'infezione, all'inizio degli anni '80, allorquando sembrava che questa malattia colpisce in modo quasi esclusivo alcuni gruppi sociali considerati minoritari ed emarginati, (tossicodipendenti, omosessuali, prostitute). Subito si disse, da più parti, che l'HIV colpisce solo persone che tengono comportamenti "devianti" rispetto alla generalità della popolazione e che pertanto chi ne è affetto è classificabile in uno di tali gruppi, con pochissime eccezioni. Il consolidarsi di queste credenze ha prodotto, negli anni, moltissimi danni alla collettività, da un lato ingenerando in molti l'illusoria convinzione di essere immuni dal rischio di contagio, e dall'altro incoraggiando o consolidando vecchi luoghi comuni riguardo a talune categorie di persone, accusate di essere responsabili della diffusione dell'infezione, con ciò riattizzando ed aggravando antichi pregiudizi mai sopiti.

Al contempo le campagne di informazione e prevenzione, non indirizzandosi in modo efficace verso numerose categorie di persone che ne avrebbero dovuto beneficiare (adolescenti, studenti universitari), hanno mancato di spiegare la propria efficacia divulgativa su larghi strati della popolazione, che risulta ad oggi inconsapevole della reale pericolosità di determinati comportamenti e/o pratiche. L'effetto di questa disinformazione è stato nel tempo devastante, non solo dal punto di vista della coesione sociale e dell'aggravarsi del pregiudizio nei confronti dei già citati gruppi, ma anche dal lato delle politiche di salute pubblica e dell'informazione, che da molti anni ormai hanno cessato di divulgare un messaggio adeguato alle dimensioni ed alle reali caratteristiche del fenomeno HIV/AIDS in Italia. L'effetto di ciò è stato e continua ad essere, da un lato, l'attivarsi di un meccanismo di rimozione collettiva del problema, e dall'altro l'aggravarsi della condizione di isolamento e degli effetti di esclusione di cui sono vittime le persone affette da questa patologia.

La maggior parte degli eventi discriminatori che si compiono nel nostro paese costituisce violazione delle norme, generiche (Dlgs 196/03) o di specie (legge 5 giugno 1990 n.135) dettate per proteggere la riservatezza dei dati sanitari e per prevenire le discriminazioni nella scuola, nei

luoghi dove si praticano attività sportive, nelle strutture sanitarie ed assistenziali e sul posto di lavoro.

La diretta conseguenza dello stigma è la non visibilità delle persone affette da HIV/AIDS, che nella maggior parte dei casi tendono a nascondere la propria condizione sul posto di lavoro, in famiglia e più in generale in tutti i contesti in cui si esplica la vita sociale.

Ciò produce isolamento, senso di esclusione e fa sì che la eventuale emersione della notizia della propria sieropositività sia vissuta come una grave minaccia alla propria possibilità di vivere come un normale cittadino.

La necessità di dissimulare produce, nella maggior parte dei casi, una intrinseca debolezza della persona con HIV/AIDS, che è più esposta degli altri alla discriminazione altrui. L'esigenza di non rivelare apertamente la propria condizione fa sì che, ove vi sia una aperta discriminazione o un comportamento volto ad emarginare la persona con HIV/AIDS, questa, nella maggior parte dei casi, rinunci preventivamente ad attivare le tutele che la legge pone a difesa dei suoi diritti, finendo così col subire la discriminazione.

Per contrastare un processo lesivo della persona e della società è del tutto evidente la necessità di approfondire i meccanismi attraverso cui lo stigma persiste e viene trasmesso, con particolare riferimento alle fasce più deboli della popolazione a partire da un contesto teorico attento ai mutamenti e alle trasformazioni registratisi dall'esordio della malattia ad oggi che ci deve rendere consapevoli dell'importanza di monitorare con attenzione i fenomeni sociali che intervengono a modificare la percezione e la riproduzione di dinamiche di discriminazione. In assenza di continuità il rischio è quello di validare azioni correttive non più fondate su dati di realtà e di non implementare prassi in grado di contrastare con efficacia la discriminazione e le sue conseguenze.

Pertanto, è stato affidato al Dipartimento di Psicologia Applicata dell'Università di Padova il Progetto: *Lo stigma: discriminazioni socialmente trasmissibili*". Gli obiettivi generali del progetto sono:

- definire il concetto di stigma per un corretto aggiornamento dei fenomeni di macro e micro discriminazione
- valutare l'impatto della discriminazione conseguente lo stigma sociale di cui sono portatori i pazienti HIV positivi
- individuare azioni capaci di contrastare i fenomeni di discriminazione con specifica attenzione alle fasce più deboli della popolazione.

La rilevazione della percezione dello stigma, sue caratteristiche e ambiti di discriminazione, è stata attuata attraverso un questionario e interviste semistrutturate a campione stratificato di pazienti HIV positivi, familiari e persone che condividono l'ambiente di vita ed affettivo dei suddetti pazienti.

## PROGETTO ESTHER ITALIA 2009

Il Programma ESTHER è stato ideato nel 2001 dal Ministro degli Esteri francese Bernard Kourchner. Prevedeva la possibilità che centri clinici di Paesi Europei potessero "gemellarsi" con altrettanti Centri clinici africani, per portare avanti progetti comuni di assistenza ai malati affetti da HIV. Il Progetto si è esteso a diversi Paesi Europei, inclusa l'Italia che ha da subito partecipato attivamente, anche grazie ad un finanziamento del Ministero della Salute all'Istituto Superiore di Sanità, che ha coordinato l'impegno del nostro Paese (con 32 centri inizialmente partecipanti).

Le attività dei Centri italiani a livello africano sono state diverse e molto apprezzate. La maggior parte dei Centri Clinici italiani ha beneficiato di importanti co-finanziamenti perché, ovviamente, il finanziamento erogato dall'ISS è stato purtroppo esiguo, anche se è servito e serve tuttora a mantenere in rete i singoli progetti. Inoltre esperti e professionisti sia dell'ISS che dei centri associati al programma rappresentano, sempre più spesso, l'Italia in ambito internazionale (vedi Global Fund, EDCTP) e ciò costituisce un valore aggiunto del programma. Va sottolineato come l'ISS e il personale dei centri coinvolti abbiano portato avanti soprattutto un'attività di formazione in loco, attraverso le missioni del proprio personale nei paesi africani. Tale attività rinforza la capacità progettuale e scientifica italiana in ambito internazionale.

Va segnalata l'integrazione sempre maggiore del programma nazionale con la rete europea di ESTHER. Il programma Esther è organizzato in modo diverso nei vari paesi europei. In alcuni è una entità con personale dedicato e un budget di milioni di Euro, in altri costituisce un programma al quale viene dedicata l'attività di un volontario. Vi sono obiettivi comuni quali il partenariato tra Ospedali, e la presa in cura completa e continuativa dei pazienti (che comprende anche aspetti psico-sociali). Meno chiari sono i temi relativi alla nutrizione, capacity building e income generating activities. Inoltre il ruolo della ricerca clinica e/o operativa viene interpretato in modo differente dai diversi gruppi. Rimane aperta la discussione se, oltre all'HIV, includere altre malattie come prioritarie e se creare o meno una segreteria europea con partecipazione alle spese.

Sono stati evidenziati vari livelli di cooperazione possibili in Europa tra cliniche che lavorano nello stesso paese, per scambi di programmi di formazione, soluzioni pratiche ed eventualmente anche coordinamento di missioni tra gruppi con interessi simili in paesi diversi, come nel caso di progetti di ricerca su coorti diversi o per avere campioni più numerosi nei paesi partners, presentandosi come network ESTHER sia alle autorità che ad altre NGO presenti sul territorio, nonché ad eventuali fornitori ed organismi internazionali (Global fund, UNAIDS etc).

A partire dall'anno 2000, sono state implementate un certo numero di iniziative (Global Fund, Pepfar, Programma Speciale dell'OMS) con l'obiettivo di supportare la lotta contro le malattie della povertà (AIDS, tubercolosi e malaria) che stavano devastando il Sud del Mondo, in particolare

l’Africa Sub-sahariana. Queste iniziative hanno ridisegnato le attività di cooperazione internazionale nel settore della Salute.

Grazie a questi interventi, alla fine del 2007, circa 3 milioni di persone affette da infezione da HIV nel mondo erano sottoposte a terapia antiretrovirale (HAART). Tale valore rappresenta un significativo progresso rispetto agli anni precedenti, reso possibile essenzialmente grazie allo sforzo senza precedenti della comunità internazionale. Tuttavia, tale valore rappresenta solo il 31% delle persone affette da infezione da HIV che avrebbero necessità di ricevere la HAART secondo i criteri internazionalmente accettati. Le Nazioni Unite (UNAIDS) e la Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno dunque promosso l’obiettivo dell’accesso universale alla terapia antiretrovirale per il 2010. Il concetto di accesso deve essere considerato in termini ampi, non solamente riferito alla terapia farmacologica ma esteso a comprendere la sensibilizzazione della popolazione, i servizi diagnostici, il monitoraggio della efficacia e della tossicità ed i servizi di assistenza sociale all’individuo ed al nucleo familiare. Purtroppo la accessibilità completa allo spettro completo di servizi alla persona non è garantita in un gran numero di Paesi a risorse limitate a causa di (i) inadeguatezza delle risorse economiche individuali e collettive, (ii) inadeguatezza delle risorse umane qualificate, (iii) inadeguatezza delle risorse strutturali, (iv) inadeguatezza in generale del sistema sanitario nel suo complesso e, non da ultimo (v) sistema di autofinanziamento dei sistemi sanitari governativi basati sulla contribuzione individuale spesso inaccessibile da parte del singolo cittadino bisognoso.

Tali limitazioni appaiono oggi il principale ostacolo alla lotta contro la infezione da HIV/AIDS, così come contro tutte le cause di morbilità e mortalità evitabili, nei Paesi a risorse limitate. Il maggiore problema che ci si trova ad affrontare oggi è quello di continuare gli aiuti ‘verticali’ ai Paesi del Sud del Mondo, considerando tuttavia la necessità di rinforzare e riorganizzare i sistemi sanitari, che rappresentano l’unica garanzia di continuità nella lotta alle grandi malattie che devastano il Sud del Mondo.

Il contributo italiano all’alleanza europea ESTHER (alla quale partecipano attualmente dieci Paesi Europei) intende andare oltre l’aiuto puntuale di singole realtà progettuali specifiche, seppure queste rappresentano certamente un punto qualificante dell’intervento, per tentare una sintesi conoscitiva dell’approccio di sanità pubblica in essere nelle differenti realtà nazionali dove i singoli interventi sono localizzati. Il nostro Paese, è in effetti presente in diverse realtà locali, attraverso numerosi ospedali che sono gemellati con ospedali e strutture assistenziali di numerosi Paesi africani.

Gli obiettivi principali del Progetto Esther italiano 2009/2010 sono di descrivere il sistema sanitario del Paese in cui l’intervento si localizza, con la definizione dei livelli di assistenza, le previdenze sociali eventualmente in essere e la entità della contribuzione individuale secondo la

strategia del ‘cost recovery’. Altro obiettivo è descrivere la epidemia di infezione da HIV/AIDS nel Paese oggetto dell'intervento, contestualizzandola nell'ambito dei principali indicatori sanitari e socio-economici. Inoltre, descrivere le modalità di lotta contro la infezione da HIV nel Paese oggetto dell'intervento a livello dei Sistemi Sanitari locali, in particolare le modalità di erogazione dei servizi di screening, presa in carico terapeutica, monitoraggio laboratoristico e assistenza sociale dei soggetti affetti da infezione da HIV in età adulta e pediatrica. Ulteriore obiettivo è contribuire alla lotta alla infezione da HIV/AIDS a livello locale, fornendo assistenza ai sistemi di presa in carico locale, sia in termini di assistenza medica ma anche a livello dell'organizzazione sanitaria con interventi tangibili finalizzati (i) alla formazione del personale locale, (ii) al miglioramento della diagnosi precoce ed alla presa in carico delle persone affette da infezione da HIV/AIDS, (iii) alla definizione di modelli pilota di intervento e di somministrazione della terapia. Il complesso dei dati desunti dai differenti progetti finanziati da ESTHER Italia potrà consentire una ricognizione del ventaglio di strategie poste in essere dai singoli Governi dei Paesi a risorse limitate per fronteggiare la epidemia di HIV.

La analisi della situazione potrà suggerire modalità innovative di supporto alla lotta contro l'HIV/AIDS in questi Paesi, sia in termini di progettualità sanitarie che di assistenza tecnica all'approccio di sanità pubblica che di formazione, realizzando al contempo un potenziale beneficio per il sistema sanitario nel suo complesso.

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

La legge 135/90 ha stanziato £ 2.100 miliardi per un programma di costruzione e di ristrutturazione dei reparti di ricovero per malattie infettive, per la realizzazione di spazi per attività di ospedale diurno e per il potenziamento dei laboratori di virologia, microbiologia e immunologia.

La legge 492/1993 ha modificato il provvedimento, responsabilizzando le regioni nel completamento del programma stesso.

La legge 23 maggio 1997 n. 135 ha disciplinato le modalità di ridestinazione dei finanziamenti stanziati dalla legge 135/90 per i reparti di malattie infettive, residuati alla data del 31 agosto 1996, estendendone l'utilizzo anche a strutture extraospedaliere.

Ai fini dell'utilizzo della somma residua pari a £ 464.688.231.592, questo Ministero, in data 10 giugno 1997, ha inviato alle Regioni e alle province autonome una lettera circolare con la quale, considerato il carattere di urgenza del Programma, ha stabilito il termine di 30 giorni per la trasmissione delle richieste di finanziamento per la realizzazione urgente di strutture ospedaliere a completamento del programma ex lege 135/1990 per i reparti di malattie infettive nonché per garantire strutture per malati di A.I.D.S. alternative all'ospedale.

Sulla base delle richieste di finanziamento delle regioni, il Dipartimento della programmazione di questo Ministero ha formulato la proposta di riparto, approvata con deliberazione CIPE in data 6 maggio 1998, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n.169 del 22 luglio 1998. Con tale delibera, il CIPE ha assegnato alle regioni interessate la somma di £ 270.861.646.433, accantonando la restante somma di £ 193.806.585.159 in relazione alla evoluzione della programmazione regionale in materia di investimenti di edilizia sanitaria, con particolare riferimento ai programmi delle Regioni Sicilia e Campania.

Le verifiche dell'attuazione di detta delibera sono state effettuate da questo Ministero, a seguito della devoluzione delle competenze da parte del CIPE. Gli interventi risultano quasi tutti completati o in avanzato stato di realizzazione come rappresentato nella relazione al Parlamento relativa all'anno 2003.

Nel corso del 2003 si è proceduto ad una serie di incontri con le Regioni per una verifica dello stato di attuazione delle opere pianificate nell'ambito degli Accordi di programma e di quelle previste con altri canali di finanziamento, con l'intento di offrire un solido sostegno, in particolare alle Regioni in ritardo, per superare le criticità riscontrate e migliorare la programmazione strategica degli interventi, garantendo, altresì, l'ottimizzazione delle risorse erogate dallo Stato.

Verificata la possibilità di fruire ancora delle risorse residue della Delibera CIPE 1998 attraverso la contrazione di mutui con oneri a carico dello Stato, ha provveduto a predisporre la proposta di riparto dell'accantonamento citato, di £ 193.806.585.159, pari a Euro 100.092.747, da trasmettere al CIPE.

La proposta di riparto ha preso in considerazione, da una parte, la documentazione trasmessa dalle Regioni Campania e Sicilia, e dall'altra, l'esigenza prioritaria di rilievo nazionale di rispondere alle emergenze sanitarie in tema di malattie infettive.

Le due regioni hanno espresso la volontà di venire incontro alle esigenze di una programmazione seria e condivisa e si sono impegnate a sistematizzare i rispettivi programmi AIDS in coerenza con la programmazione regionale e tenuto conto del programma straordinario degli investimenti ex art. 20 L. 67/88.

Qualora dette Regioni non rispettino il termine fissato, i finanziamenti si intenderanno revocati e potranno essere ripartiti per ulteriori esigenze del Programma, d'intesa con la Conferenza Stato Regioni.

Sul FSN 2009 sono stati accantonati, in ottemperanza alla legge n. 135/90, euro 49.063.000,00 finalizzati all'espletamento dei corsi di formazione e di aggiornamento per il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti che ricoverano ammalati di AIDS, nonché all'attivazione di servizi per il trattamento domiciliare, rispettivamente per euro 18.076.000,00 e euro 30.987.000,00.

Si propone di ripartire la suddetta quota con gli stessi criteri utilizzati nel passato:

- quota per la formazione: numero di posti letto di day-hospital e di degenza ordinaria previsti ad inizio anno per le malattie infettive (fonte: Ministero della salute, SIS, anno 2008) e numero dei casi di AIDS (fonte: ISS, rapporto COA anno 2008 aggiornamento 31/12/2008), pesati rispettivamente per il 70% e per il 30%;
- quota per il trattamento domiciliare: numero posti di assistenza domiciliare previsto dalla L. 135/90 e numero dei casi di AIDS, rilevato come sopra, pesati in parti uguali.

A norma della vigente legislazione vengono escluse dalla ripartizione le regioni Sardegna, Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia e le province autonome di Trento e di Bolzano, mentre per la regione Siciliana sono state operate le previste riduzioni, di cui al comma 830 della articolo 1 della legge 296 del 27 dicembre 2006, pari al 49,11 %.

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

### PROGRAMMI E INTERVENTI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' MIRATI ALLA LOTTA ALL'AIDS – 2009

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

Le attività dell'ISS nell'anno 2009, nel campo della prevenzione e della lotta contro l'AIDS, possono essere raggruppate in due grandi categorie:

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

**II. Attività di ricerca**, attuata sia 1) tramite la gestione amministrativa di Progetti di ricerca finanziati dall'ISS con il Programma Nazionale AIDS, sia 2) mediante finanziamenti, da parte dell'ISS o di altri enti o Istituzioni, nazionali ed internazionali, di progetti di ricerca presentati e condotti dai ricercatori dell'ISS.

Il primo meccanismo finanzia progetti svolti sia dai ricercatori ISS, sia da altre strutture di ricerca nazionali (dell'Università e del Servizio Sanitario Nazionale), tramite il Programma Nazionale AIDS, con l'obiettivo di svolgere attività identificate come prioritarie per potenziali ricadute applicative per il controllo ed il trattamento dell'AIDS.

Con il secondo meccanismo, i ricercatori dell'ISS compiono le proprie attività attingendo da fondi non derivanti dal Programma Nazionale AIDS, come, per esempio, i progetti finanziati dalla commissione europea (Progetti Europei) o i progetti i cui fondi derivino da altre Istituzioni (WHO, Global Fund, European Developing Countries Clinical Trial Partnership [EDCTP], Global Vaccine Enterprise (GVE), Bill & Melinda Gates Foundation, NIH...etc) o Ministeri (Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Ministero degli Affari Esteri, Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca).

Infine, l'ISS è impegnato in altre attività nel campo dell'HIV/AIDS che vanno dalla consulenza alla formazione, al supporto ad altri centri o Istituti.

## **ATTIVITA' DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO IN ISS**

### **1. Il Registro AIDS (RAIDS)**

In Italia, la raccolta dei dati sui casi di AIDS è iniziata nel 1982. Nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale al quale pervengono le segnalazioni dei casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche del Paese. Con decreto 28/11/86 n. 288 l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Attualmente l'AIDS rientra nell'ambito delle patologie infettive di classe III, ovvero è sottoposta a notifica speciale.

Dal 1982 al dicembre 2009 sono stati notificati 61.537 casi di AIDS. Di questi il 77,3% erano di sesso maschile, l'1,2% in età pediatrica o con un'infezione trasmessa da madre a figlio e l'8,2% stranieri. In totale a dicembre 2009, 39.253 (63,8%) pazienti risultavano deceduti per AIDS.

Nel 2009 sono stati notificati 1191 nuovi casi di AIDS. L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti, sia maschi, sia femmine, mostra un aumento nel tempo. L'andamento dei tassi d'incidenza per anno di diagnosi mostra un incremento dei casi fino al 1995, seguito da una rapida diminuzione fino al 1999 e negli anni successivi il numero dei casi diagnosticati subisce un rallentamento. Inoltre, si nota un aumento della proporzione dei casi attribuibili alla trasmissione sessuale e una diminuzione di quella delle altre modalità di trasmissione. Solo il 33,5% dei malati ha fatto uso di terapie antiretrovirali.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani, e stranieri, e confluiscono, per singoli records, alla banca dati europea. Il COA (Centro Operativo AIDS) dell'ISS provvede alla diffusione di un aggiornamento annuale dei dati sui nuovi casi di AIDS che viene pubblicato sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità (reperibile nel sito [www.iss.it](http://www.iss.it)).

Il Registro serve da base per una serie di studi collaterali, quali:

- A) Lo studio sistematico del ritardo di notifica, che ha permesso di correggere il trend e fornire dati maggiormente accurati ed aggiornati;
- B) La verifica dei decessi per AIDS (Codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, che permette la stima della sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza. I risultati di questo studio hanno suggerito che meno del 10% dei casi di AIDS non viene notificato al RAIDS e che la sopravvivenza delle persone con AIDS a 2 anni dalla diagnosi è più che raddoppiata in seguito all'introduzione delle HAART nel 1996, passando dal 31% negli anni 1990-1995, al 66% nel periodo 1996-1998, per raggiungere il 75% nel 2006. È stato rilevato, inoltre, il persistere di un rischio di morte più alto nei casi di età superiore ai 50 anni, nei tossicodipendenti e nei casi di AIDS affetti da linfomi non-Hodgkin (soprattutto i linfomi primitivi cerebrali). Rispetto alle donne della popolazione generale affette da carcinoma della

cervice uterina, le donne con AIDS presentano ancora una aspettativa di vita inferiore – una osservazione che indica la necessità di intensificare ulteriormente gli sforzi per la diagnosi precoce di questo tumore nelle donne.

## **2. Sorveglianza dell'infezione da HIV**

Le limitate conoscenze dell'effetto delle nuove terapie sulla durata dell'infezione, la mancanza di dati precisi sull'uso dei farmaci antiretrovirali e sulle eventuali differenze nei singoli sottogruppi, rendono problematica la stima della curva epidemica delle infezioni da HIV. I dati dei sistemi locali di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che diversamente dai dati sui casi di AIDS non sono influenzati dall'accesso alle terapie antiretrovirali né dall'aumento della sopravvivenza dei pazienti con AIDS, forniscono oggi delle informazioni essenziali sull'epidemia di HIV nel nostro Paese.

Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali, con Decreto in data 31.03.2008 (GU n. 175 del 28.07.08), ha promosso l'attivazione del sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, provvedendo ad aggiungere l'infezione da HIV all'elenco della Classe III delle malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria. Come indicato nel decreto, l'Istituto Superiore di Sanità ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare tali dati e di assicurare un pronto ritorno delle informazioni.

Già da vari anni alcune regioni e province si sono organizzate in modo autonomo e hanno raccolto informazioni sulle nuove diagnosi di infezione da HIV, inviandole periodicamente al COA.

Le regioni che, ad oggi, hanno istituito un sistema di sorveglianza sono: il Lazio (dal 1985), il Veneto (dal 1988), il Friuli-Venezia Giulia (dal 1985), il Piemonte (dal 1999), la Liguria (dal 2001), la Puglia (dal 2007), le Marche (dal 2007), l'Emilia-Romagna (dal 2008) e la Valle d'Aosta (dal 2008); inoltre sono disponibili i dati delle province autonome di Trento (dal 1985), di Bolzano (dal 1985) e delle provincie di Sassari (dal 1997) e di Catania (dal 2007). In attesa di dati nazionali sui casi di infezione da HIV, i casi segnalati da queste regioni e province non rappresentano certamente tutti i casi di nuove infezioni da HIV, ma possono fornire un'utile indicazione sulla diffusione dell'HIV nel nostro paese e su alcuni cambiamenti temporali dell'epidemia da HIV in Italia. Nel 2008, gli abitanti di regioni e province in cui è stato attivato un sistema di sorveglianza rappresentano la metà (50,5%) della popolazione totale italiana e i casi di AIDS osservati in queste aree corrispondono anch'essi alla metà del totale delle segnalazioni effettuate a livello nazionale. Nel periodo 1985-2008 sono state riportate, nelle 13 regioni/province, 42.747 nuove diagnosi di infezione da HIV (30.297 maschi, 12.436 femmine, 14 genere non noto). Nel 2008 sono state segnalate 2.012 nuove diagnosi di infezioni.

L'incidenza totale di nuove diagnosi nel 2008 è stata del 6,7 per 100.000 residenti; l'incidenza più bassa è stata osservata nella provincia autonoma di Bolzano, mentre quella più alta nella regione Emilia-Romagna.

L'incidenza delle nuove diagnosi ha visto un picco di segnalazioni nel 1987, per diminuire fino al 1998 e stabilizzarsi successivamente. Questo andamento è stato simile tra maschi e femmine. Tuttavia la proporzione di donne è aumentata progressivamente negli anni: il rapporto maschi/femmine che era di 3,5 nel 1985 è di 2,9 nel 2008.

Similmente a quanto precedentemente riportato tra i casi di AIDS, anche tra le nuove diagnosi di infezione da HIV si osserva un aumento dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione (aumentata da 23 anni nel 1986 a 37 anni nel 2008), nonché un cambiamento analogo delle categorie di trasmissione: la quota di tossicodipendenti è diminuita dal 74,6% nel 1985 al 7,7% nel 2008, mentre i casi attribuibili a trasmissione sessuale (eterosessuale e omosessuale) nello stesso periodo sono aumentati dal 7,8% al 75,7%.

Per una parte delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV, che nel 2008 è arrivata al 16,6%, non è stato possibile stabilire la modalità attraverso la quale è stata contratta l'infezione.

#### Commento

La diminuzione dell'incidenza dei casi di AIDS osservata a partire dalla metà del 1996 sembra ormai tendere alla stabilizzazione. Nel 2009 i casi di diagnosi attesi (tenendo conto del ritardo di notifica) sono praticamente gli stessi di quelli del 2008.

Come suggerito da alcune simulazioni (con dei modelli matematici) sull'andamento dei casi di AIDS, la repentina diminuzione di casi verificatasi negli ultimi anni non è attribuibile a una riduzione delle nuove infezioni da HIV, ma soprattutto all'effetto delle terapie antiretrovirali combinate. Tale effetto è stato osservato in tutte le categorie di trasmissione. Tuttavia, è necessario sottolineare che l'accesso alle terapie prima dell'AIDS è ritardato o addirittura assente nelle persone che non sono a conoscenza della propria sieropositività HIV.

Al momento attuale, quindi, le limitate conoscenze sulla durata dell'effetto delle nuove terapie, la mancanza di dati precisi sull'uso dei farmaci antiretrovirali e sulle eventuali differenze di accesso alla terapia nei singoli sottogruppi, rendono più problematica la stima della curva epidemica delle infezioni da HIV basata sui casi di AIDS.

Viceversa, i dati dei sistemi locali di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che diversamente dai dati sui casi di AIDS non sono influenzati dall'accesso alle terapie antiretrovirali né dall'aumento della sopravvivenza dei pazienti con AIDS, forniscono oggi delle informazioni essenziali sull'epidemia di HIV nel nostro Paese. Tali dati rivelano che, dopo un massimo di infezioni verificatosi alla fine degli anni '80, vi è stata una progressiva diminuzione dei nuovi casi

di infezione fino alla fine degli anni '90. Successivamente il numero di nuove infezioni si è stabilizzato, ma negli ultimi anni appare in aumento in alcune zone; questo andamento potrebbe preludere a una riattivazione dell'epidemia in varie aree del nostro Paese.

Le caratteristiche di coloro che oggi si infettano con l'HIV sono completamente diverse da quelle di coloro che si infettavano dieci o venti anni fa: non si tratta più di persone giovani e prevalentemente tossicodipendenti, ma di adulti maturi che si infettano attraverso i rapporti sessuali. Tra questi la maggior parte delle donne acquisisce l'infezione da un partner che sapeva di essere HIV-positivo. Negli anni è aumentata progressivamente la quota di soggetti che scopre di essere infetta solo in fase avanzata di malattia, costituendo quindi, a loro insaputa, una possibile fonte di diffusione del virus. Si stima che circa un quarto dei soggetti HIV-positivi in Italia non sappia di essere infetto e più della metà dei soggetti con AIDS ignori la propria sieropositività al momento della diagnosi di AIDS, principalmente persone che hanno acquisito l'infezione attraverso rapporti, sia omosessuali, sia eterosessuali.

L'incidenza di HIV appare elevata in alcune province e regioni (Emilia-Romagna e Lazio), ove è attivo un sistema di sorveglianza HIV, ma non è possibile sapere come si collochino questi dati nell'ambito di un quadro nazionale che purtroppo non è ancora disponibile. Questi risultati sottolineano la necessità di implementare interventi informativi e preventivi anche nei confronti di popolazioni non appartenenti alle classiche categorie a rischio per HIV.

È quindi necessario non abbassare la guardia e rafforzare, a livello nazionale, i sistemi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV che costituiscono una fonte insostituibile di informazioni sulle dinamiche attuali di diffusione dell'infezione.

### **3. L'Unità Operativa "Telefono Verde AIDS"**

L'Unità Operativa "Telefono Verde AIDS", da oltre ventidue anni opera all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, integrando l'attività di counselling telefonico per l'HIV/AIDS con quella della ricerca in campo psico-socio-comportamentale, del coordinamento di Reti nazionali, nonché con quella della formazione su aspetti riguardanti la comunicazione efficace e il counselling e della consulenza scientifica su tematiche relative alla prevenzione dell'infezione da HIV nella popolazione generale e in target specifici.

#### **Attività di counselling telefonico per l'HIV/AIDS**

Nell'ambito degli interventi di informazione personalizzata sull'infezione da HIV, il counselling si è rivelato un valido strumento operativo. Tale metodo, che coinvolge un operatore opportunamente

formato e una persona/utente, è caratterizzato dall'applicazione di conoscenze specifiche, di qualità personali, di abilità, quali l'ascolto attivo e l'empatia, nonché di strategie e tecniche comunicative del professionista finalizzate all'attivazione e alla riorganizzazione delle potenzialità (empowerment) della persona. Ciò per rendere possibili scelte e cambiamenti in situazioni percepite come difficili dall'individuo stesso o per affrontare, in modo attivo, problemi e difficoltà che lo riguardano.

Quanto sopra riportato è alla base dell'attività di HIV/AIDS counselling telefonico erogata dall'Unità Operativa “Telefono Verde AIDS” (TVA). Tale Unità, istituita nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e co-finanziata dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità, ha costituito la prima esperienza di “AIDS helpline” pubblica, a copertura nazionale, impegnata nella prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV rivolta alla popolazione generale italiana e straniera. Da marzo 2007 a dicembre 2008 è stato, infatti, attivo, all'interno del TVA, un Servizio di counselling telefonico “transculturale” che con l'apporto di mediatori linguistico-culturali, opportunamente formati ha consentito di rispondere in sette lingue (inglese, francese, romeno, spagnolo, arabo, cinese e russo) anche a quelle persone straniere, presenti in Italia, che non parlassero la lingua italiana.

L'Equipe coordinata da un responsabile scientifico, psicologo, nel 2009 ha visto la collaborazione di ricercatori e consulenti con diverse professionalità e un collaboratore tecnico di ricerca.

L'impatto positivo di tale impostazione è da ricercare nell'opportunità di erogare all'utente, attraverso un colloquio specialistico mirato e non direttivo, informazioni scientifiche trasformate in messaggi personalizzati, utili per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per la diminuzione del disagio, nonché per permettere l'attuazione di lifeskills finalizzate ad evitare comportamenti a rischio.

L'HIV/AIDS counselling telefonico è svolto in anonimato e gratuitamente, dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle ore 18.00.

Tale intervento proposto dall'equipe del Telefono Verde AIDS consente all'utente di esprimere dubbi, perplessità, paure e di ricevere informazioni conformi alle sue reali necessità e rappresenta una vera e propria relazione professionale tra un operatore, con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche e una persona/utente che esprime una richiesta, un bisogno, una necessità.

Dal giugno 1987 a dicembre 2009, il TVA ha ricevuto un totale di 650.612 telefonate; di queste il 73,4% sono pervenute da utenti di sesso maschile.

La distribuzione per classi di età evidenzia che 507.849 (78,1%) telefonate sono state effettuate da utenti di età compresa tra i 20 e i 39 anni (il 47,6% ha un'età tra i 20 e i 29 anni e il 30,5% tra i 30 e i 39 anni).

Per quanto riguarda la distribuzione geografica delle telefonate, dal Nord ne sono giunte 303.700 (46,6%), dal Centro 185.224 (28,5%), dal Sud 115.725 (17,8%), dalle Isole 40.695 (6,3%). Per 5.268 (0,8%) telefonate l'informazione è mancante. Il calcolo dei tassi delle telefonate (per 100.000 abitanti) per aree geografiche evidenzia che dalle regioni del Centro Italia sono pervenute la maggior parte delle telefonate.

I gruppi di utenti più rappresentati sono persone, non tossicodipendenti, che hanno avuto contatti eterosessuali (355.589 - 54,7% del totale, in tale numero sono inclusi anche i clienti di prostitute che ne rappresentano circa 1/4) e persone che non hanno avuto fattori di rischio (NFDR) (199.231, 30,6%). La restante proporzione riguarda persone che dichiarano di essere:

- omo-bisessuali 39.217 (6,0%)
- sieropositivi 23.611 (3,6%)
- tossicodipendenti 4.785 (0,7%)
- emotrasfusi 2.052 (0,3%)
- volontari vaccino anti TAT 2.354 (0,4%).
- altro/non indicato 23.733 (3,7%)

Il numero totale dei quesiti formulati agli esperti del TVA è di 1.704.540 e riguarda in particolar modo (52,4%) due argomenti specifici:

- modalità di trasmissione 458.522 (27,0%)
- informazioni sul test 433.053 (25,4%)

Il totale delle telefonate che hanno usufruito dell'intervento di counselling telefonico nel solo anno 2009 è riportato nella tabella 1.

**Tabella 1. Sintesi dei dati relativi all'attività di counselling telefonico svolta nell'anno 2009**

		<i>Numero</i>	<i>Percentuale (%)</i>
<i>TOTALE TELEFONATE</i>		22.885	
<i>TOTALE QUESITI</i>		62.471	
<i>SESSO</i>	Maschi	20.151	88,1
	Femmine	2.734	11,9
<i>CLASSE D'ETA' PIU' RAPPRESENTATA</i>	20-39 anni	18.139	79,3
<i>DISTRIBUZIONE</i>	Nord	10.592	46,3
<i>PERCENTUALE PER</i>	Centro	6.722	29,4
<i>AREE GEOGRAFICHE</i>	Sud	4.093	17,9
	Isole	1.468	6,4
	Non Indicato	10	0,0
<i>DISTRIBUZIONE</i>	Eterosessuali	14.713	64,4
<i>PERCENTUALE PER</i>	NFDR	5.934	25,9
<i>GRUPPI DI UTENTI</i>	Omo-bisessuali	1.356	5,9
	Sieropositivi	617	2,7
	Volontari vaccino anti TAT	134	0,6
	Tossicodipendenti	72	0,3
	Emotrasfusi	55	0,2
	Altro/Non Indicato	4	0,0
<i>DISTRIBUZIONE</i>	Modalità trasmissione	21.687	34,8
<i>PERCENTUALE PER</i>	Informazioni sul test	12.540	20,1
<i>GRUPPI DI QUESITI</i>	Aspetti psicosociali	11.385	18,2
	Disinformazione	9.088	14,5
	Prevenzione	2.301	3,7
	Sintomi	2.518	4,0
	Virus	1.613	2,6
	Terapia e Ricerca	586	0,9
	Vaccino TAT	318	0,5
	Altro	435	0,7

- Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal “Rapporto Attività di Counselling telefonico Giugno 1987 – Dicembre 2009”. Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: [tvaids@iss.it](mailto:tvaids@iss.it)

## **ATTIVITA' DI RICERCA IN ISS**

L'attività ISS di ricerca sull'AIDS comprende: 1) la ricerca intramurale ed extramurale, finanziata dal Programma Nazionale AIDS; 2) la ricerca finanziata dall'ISS al di fuori del Programma Nazionale AIDS (per es. i Progetti finalizzati e i Progetti per Giovani Ricercatori, finanziati dal Ministero della Salute) o finanziata da Programmi di diverse Istituzioni nazionali ed internazionali per attività specifiche svolte dall'ISS.

### **1. Il Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS**

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo d'assoluta preminenza nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai ricercatori italiani. Grazie anche al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori d'alta qualità, molto attivi ed inseriti nei circuiti internazionali, i quali hanno realizzato laboratori di ricerca d'elevato livello.

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 dalle autorità politiche del Paese, ha usufruito, all'inizio, di investimenti di significativa entità, mantenuti allo stesso livello, con periodicità annuale, fino alla metà degli anni '90. Purtroppo, dalla fine degli anni '90, l'entità del finanziamento si è costantemente ridotta e, soprattutto, ha perso la periodicità annuale. Gli effetti dello scarso finanziamento del Programma Nazionale AIDS porteranno inevitabilmente, ad una più bassa qualità della ricerca italiana sull'AIDS e, potenzialmente, ad un ruolo di secondo piano dell'Italia nella scienza biomedica in campo internazionale. Si aggiunga, inoltre che, nel periodo 2006-2008, non sono stati stanziati nuovi fondi, mentre nel 2009 è stato indetto un call for proposal per nuovi progetti o per la continuazione di progetti in corso. Tuttavia, alla fine del 2009, nessuna decisione in merito ai progetti da finanziare, presentati regolarmente, era ancora arrivata.

Dal 2009, l'ISS non è più coordinatore del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS. Il coordinamento è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

La struttura del Programma, per il biennio 2009-2010, in macroaree, è la seguente:

1. Epidemiologia
2. Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
3. Clinica e terapia
4. Infezioni opportunistiche

Nonostante l'assenza di finanziamenti dal 2006, nel 2009 alcuni progetti del Programma Nazionale AIDS sono proseguiti grazie all'abnegazione e all'impegno personale dei ricercatori ISS. Tra gli argomenti più rilevanti si segnalano:

#### Epidemiologia dell'HIV/AIDS

*Studi sulla storia naturale dell'infezione da HIV.* Nel 2009 è proseguito uno studio di coorte su persone di cui si conosce la data della sieroconversione (Italian Seroconversion Study) (finanziato nell'ambito del Programma AIDS), con i seguenti obiettivi:

- stimare la distribuzione dei tempi di incubazione dell'AIDS e della sopravvivenza nelle persone con infezione da HIV;
- identificare i determinanti di progressione clinica (indicatori clinici o marcatori di laboratorio in grado di predire l'evoluzione della malattia da HIV);
- valutare l'effetto sulla popolazione delle nuove terapie antiretrovirali e la proporzione di pazienti in terapia. Tale studio è strettamente collegato ad altri progetti di carattere europeo (il progetto CASCADE che comprende altre 22 studi di pazienti HIV). In questo ambito lo studio italiano ha dato un contributo particolare per valutare l'effetto della immunodepressione pre-terapia sulla risposta immunologica.

*Utilizzo del test di avidità per la diagnosi di infezioni recenti in individui infettati da diversi sottotipi di HIV.* Nel corso del 2009 sono proseguiti gli studi, condotti dal Reparto “Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo” del Centro Nazionale AIDS, iniziati nel 2005, per valutare l'incidenza dell'infezione da HIV tramite la determinazione dell'indice di avidità (AI) in individui italiani ed africani. Essendo relativamente economico e standardizzato, il saggio AI viene utilizzato nei paesi in via di sviluppo per stime di prevalenza ed incidenza dell'infezione da HIV in popolazioni definite, in particolare in Sudafrica e Swaziland. In questi paesi sono proseguiti, nel 2009, gli studi di collaborazione mirati a determinare l'incidenza di infezione da HIV in popolazioni selezionate nell'ambito degli studi preliminari a futuri trial clinici per la valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia di vaccini contro l'HIV/AIDS.

Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS.

Nel corso del 2009 sono proseguiti gli studi per analizzare le modificazioni del tropismo virale, il ruolo patogenetico di mutazioni/delezioni nei geni regolatori o strutturali, presenti in pazienti infettati con HIV e l'interazione tra proteine strutturali e regolatrici di HIV, nell'ambito delle strategie di indagine mirate a comprendere i meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV, condotte nel Centro Nazionale AIDS. Tali studi sono ritenuti di basilare importanza per sviluppare approcci vaccinali preventivi e terapeutici e per l'ideazione di nuovi farmaci antiretrovirali.

Infine, alla luce della aumentata incidenza di linfomi in pazienti con HIV, sono continuati studi in vitro ed in modelli preclinici sul ruolo di HIV nella insorgenza delle neoplasie associate e non a co-infezione con EBV, iniziati negli anni precedenti.

Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV

Nel campo della ricerca clinica e della terapia della malattia da HIV i principali progetti portati avanti anche per l'anno 2009 sono stati:

*Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza*

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, coordinato dall'ISS, è stato avviato nel 2001 allo scopo di definire la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV in gravidanza. E' infatti ben noto che l'infezione da HIV, oltre che attraverso i rapporti sessuali e il sangue, può trasmettersi da madre a neonato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento, con un rischio che è considerevolmente più elevato rispetto al rischio di trasmissione sessuale, e che, in assenza di interventi preventivi, è di circa il 20%. Questo rischio può però essere abbattuto attraverso l'applicazione di misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza, svolgimento del parto mediante cesareo elettivo, e sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale. In presenza di questi interventi, il rischio si riduce di circa dieci volte, e attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione da madre a neonato non supera il 2%. Poiché la somministrazione di farmaci anti-HIV rappresenta uno dei cardini preventivi contro la trasmissione dell'HIV da madre a neonato, è quindi raccomandato che tutte le donne HIV-positive in gravidanza ed i neonati nelle prime settimane di vita ricevano farmaci anti-HIV. La somministrazione di farmaci in queste particolari circostanze presenta però potenziali rischi sia per la madre sia per il neonato, ed è quindi importante un continuo monitoraggio dei loro effetti. Per approfondire questa delicata tematica, è stato avviato nel 2001 un piano di sorveglianza nazionale, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale, e che ha raccolto negli ultimi otto anni dati di esito relativi ad oltre 1200

gravidanze, permettendo di tracciare un quadro aggiornato della situazione generale su HIV e gravidanza in Italia.

I dati raccolti hanno complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti. I risultati ottenuti indicano che anche nel nostro paese l'applicazione delle misure preventive sopra indicate ha portato i tassi di trasmissione dell'infezione da madre a neonato a livelli inferiori al 2-3%, in linea con altri paesi europei, senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

Esiste peraltro la necessità di continuare la sorveglianza e di migliorare ulteriormente l'assistenza alle donne grida con infezione da HIV, in quanto questo particolare scenario è complicato da vari fattori, che comprendono:

- Un alto tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza (nel 25% delle gravidanze con HIV la diagnosi di HIV avviene in gravidanza). Questo riscontro, se da una parte indica una buona "cattura" di casi di HIV non precedentemente diagnosticati attraverso lo screening per HIV in gravidanza, d'altro canto indica la necessità di strategie più efficaci di screening fra le donne in età fertile non ancora grida per una diagnosi più precoce dell'infezione;
- L'elevato tasso di gravidanze non pianificate (non meno della metà fra le donne con HIV), che si associa frequentemente alla esposizione in epoca periconcezionale a farmaci controindicati o non ottimali per l'uso in gravidanza;
- La continua introduzione nella pratica clinica di nuovi antiretrovirali in assenza di informazioni sulla loro sicurezza d'uso in gravidanza. Si segnala a questo proposito la recente introduzione nella pratica clinica di due nuove classi di farmaci, inibitori dell'integrasi e del corecettore CCR5, per i quali i dati di sicurezza in gravidanza sono praticamente nulli.
- La presenza residua, sia pure in misura limitata, di casi di trasmissione, attribuibili a vari motivi, fra cui il mancato svolgimento del test per tutta la gravidanza. Questo fenomeno indica fortemente la necessità di assicurare una più ampia copertura applicativa del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con più difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

I dati raccolti indicano quindi, sia pure nell'ambito di un generale andamento positivo del controllo della trasmissione verticale dell'HIV in ambito nazionale, alcuni punti di auspicabile miglioramento: appare necessario da una parte insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, 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. Parallelamente, 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.

*Studi sulla prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate*

Nel corso del 2009 sono proseguiti gli studi volti ad ottimizzare le strategie di prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate.

Come detto precedentemente, nei paesi industrializzati la profilassi con farmaci antiretrovirali durante la gravidanza, l'utilizzo del taglio cesareo e l'abolizione dell'allattamento materno hanno ridotto i tassi di trasmissione al di sotto del 2%. Diversa è invece la situazione nei paesi con risorse limitate dove devono essere messe a punto strategie di profilassi semplificate e che tengano in considerazione la necessità dell'allattamento materno in relazione ai tassi di morbilità e mortalità associati all'allattamento artificiale in quei paesi.

Gli studi in ISS, che inizialmente sono stati rivolti a definire regimi antiretrovirali brevi, sostenibili nei contesti dei paesi con risorse limitate, si sono recentemente indirizzati a mettere a punto strategie che possano consentire l'allattamento al seno ma che non siano associate al rischio di trasmissione del virus. In particolare si è lavorato sull'ipotesi che la somministrazione di una profilassi antiretrovirale alle donne durante la gravidanza e durante l'allattamento possa rappresentare una strategia efficace. È stato disegnato uno studio clinico su larga scala per determinare se una combinazione di 3 farmaci antiretrovirali somministrata dal secondo trimestre di gravidanza e per 6 mesi dopo il parto è in grado di ridurre significativamente la trasmissione associata all'allattamento e se la strategia è sicura e ben tollerata sia dalla madre sia dai bambini. Lo studio, in collaborazione con il progetto DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition) della Comunità di S. Egidio, viene effettuato in due ospedali del Malawi: uno in area urbana (a Blantyre) e uno in area rurale (nelle vicinanze di Lilongwe). Sono state arruolate 300 donne e circa 150 sono state seguite fino a 12 mesi dopo il parto. Il follow-up continuerà fino a quando tutte le donne e i bambini arruolati avranno raggiunto i 24 mesi di follow-up dopo il parto. Al momento, tra le donne che hanno seguito il protocollo, si sono verificati pochissimi casi di trasmissione supportando l'ipotesi della validità di questa strategia. Inoltre, nelle donne e nei bambini dello studio non si sono riscontrati significativi problemi di tossicità.

I risultati di questo studio potranno fornire informazioni rilevanti per definire le strategie preventive per la trasmissione verticale nei paesi con risorse limitate.

**2. Altre attività di ricerca in ISS finanziate dall'ISS o da altri enti (nazionali ed internazionali)**

Queste attività si riferiscono a progetti finanziati dall'ISS o da altre Istituzioni, nazionali o internazionali nel 2009 al di fuori del Programma Nazionale AIDS, nei quali l'ISS è leader e promotore, o collaboratore. Tali programmi si prefiggono di incentivare lo sviluppo industriale dei risultati e delle innovazioni derivanti dagli stessi programmi, nonché fornire indicazioni sugli aspetti psico-socio-comportamentali presenti nell'infezione da HIV e nell'AIDS e, quindi, di promuovere la coesione europea sia nell'ambito della ricerca scientifica che industriale. Le attività di ricerca sono, di seguito, sommariamente descritte.

*Progetti Europei*

Alcuni progetti, finanziati dall'UE, vedono l'ISS come coordinatore o come partner.

**AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP).** L'AVIP è un Progetto Integrato (IP) europeo, coordinato dal Centro Nazionale AIDS (ISS), finanziato nell'ambito del VI Programma Quadro (FP6), che comprende gruppi di ricerca di 6 paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia ed Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. Dal 2007 il progetto è stato ampliato con l'inclusione di nuovi gruppi di ricerca in Sudafrica ed in Swaziland, prendendo il nome di AVIP/Targeted Third Countries (AVIP/TTC). Gli obiettivi del progetto consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici e nella conduzione di trial clinici di fase I con tali approcci in Europa e nel potenziamento delle capacità cliniche e di laboratorio di siti selezionati in Sudafrica e in Swaziland allo scopo di costruire le basi necessarie alla conduzione di trial clinici avanzati (fasi II e III) con vaccini contro l'HIV/AIDS.

Nel 2009, in virtù dell'estensione di un anno concessa da parte della Commissione Europea si sono completate le attività previste nel Progetto.

Nell'ultima relazione riguardante la valutazione complessiva del progetto, i revisori incaricati dalla Commissione Europea hanno fornito giudizi estremamente lusinghieri su tutte le attività svolte dal Consorzio. Tutte le acquisizioni ottenute grazie agli studi specifici del Progetto AVIP rappresentano un'importante base allo scopo di implementare trials vaccinali di fase II voltati a controllare l'infezione da HIV in Europa e nei Paesi Africani.

**Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases (MUVAPRED).** E' un "Innovative Project" (IP) finanziato dalla Comunità Europea, coordinato da Novartis e del quale il Centro Nazionale AIDS è un importante partner. Lo scopo del progetto (chiuso nel Novembre 2009) è stato quello di sviluppare approcci innovativi per vaccini contro l'HIV e la tubercolosi somministrabili per via mucosale, utilizzando, come immunogeni, antigeni validati in programmi vaccinali

precedentemente condotti. Il Centro Nazionale AIDS ha contribuito per la parte riguardante l’HIV, con un approccio di immunizzazione combinata con proteina Tat e ΔV2-Env (Env deleto della regione V2) di HIV su primati non umani. La Combinazione Tat/ ΔV2-Env si è dimostrata immunogenica e in grado di controllare significativamente la replicazione virale nella fase acuta dell’infezione sia a livello sistematico, sia, in modo particolare, a livello mucosale (rettale) e tessuti linfoidi (linfonodi). Parallelamente alla sperimentazione preclinica, nel 2009 sono iniziate ricerche sulla caratterizzazione di anticorpi antivirali prodotti da linee cellulari B derivate da scimmie immunizzate e protette (MUVAPRED Exploration Grant). E’ intenzione del Centro Nazionale AIDS continuare tali studi per identificare attività antivirali (ADCC, ADCVI, Neutralizzazione) che siano particolarmente rilevanti nella patogenesi dell’infezione da HIV e che possano costituire la base teorica per l’ideazione e lo sviluppo di nuovi interventi terapeutici in modelli preclinici e clinici. Al tempo stesso, tale ricerca permetterà di identificare nuovi epitopi delle cellule B, importanti per lo sviluppo di antigeni vaccinali di nuova generazione.

**European Vaccines and Microbicides Enterprise(EUROPRISE).** EUROPRISE è un “Network of Excellence” (NoE) finanziato dalla Comunità Europea, il cui obiettivo principale è quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l’HIV/AIDS e dei microbicidi allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l’infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il Centro Nazionale AIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità Europea nell’ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 Istituzioni di 22 paesi diversi. Il Centro Nazionale AIDS, partecipa in due “Workpackages”, condividendo esperienze e metodologie di lavoro sul modello animale dei primati non umani e partecipando allo standardizzazione/sviluppo di protocolli di saggi di neutralizzazione e di valutazione degli effetti antivirali di anticorpi non Env-associati. Inoltre, come contributo di nuove conoscenze in campo vaccinale, il CNAIDS, nel meeting di Budapest (Nov. 2009), ha presentato dati di sicurezza immunogenicità ed efficacia ottenuti in un trial preclinico su primati non umani immunizzati con un sistema innovativo di veicolazione di proteine (Tat) basato su micro particelle biologicamente inerti.

**European AIDS Treatment Network(NEAT).** Il NEAT è un progetto europeo proposto e coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell’ISS. Il progetto rappresenta la risposta italiana all’esigenza di costruire una piattaforma comune per le strategie terapeutiche nell’infezione da HIV in Europa. La ricerca europea in questo campo si avvale, infatti, di centri di eccellenza, che negli ultimi 25 anni hanno conseguito risultati di alto valore scientifico e hanno contribuito in maniera sostanziale ai grandi successi che hanno cambiato la storia di questa malattia. IL NEAT ha

l’obiettivo di integrare e armonizzare tra loro queste risorse ed energie, “capitalizzandole” nel contesto di un network permanente. La costruzione di una rete stabile rappresenta, infatti, il presupposto per condurre grandi studi clinici non profit e indipendenti che rispondano alle principali domande della terapia antiretrovirale: quando e come iniziare il trattamento, quando e come cambiarlo, come affrontare una terapia di lungo termine.

Nell’ambito di questo programma, un obiettivo essenziale del NEAT è il coinvolgimento di paesi, in particolare quelli dell’ex Unione Sovietica, con minore esperienza e risorse più limitate, che devono essere messi nelle condizioni di raggiungere rapidamente gli standard di qualità di nazioni con più antica tradizione scientifica e di ricerca.

Il NEAT è arrivato al suo terzo anno di attività, essendo iniziato nel 2007. Il network è formato da 44 istituzioni partners, appartenenti a 16 paesi europei, che sono rappresentative della ricerca su HIV/AIDS in Europa. Queste istituzioni possono a loro volta coinvolgerne altre, di minore rilevanza internazionale ma comunque importanti a livello nazionale. Ne deriva una struttura complessa ma funzionale, articolata in “workpackages” (aree di interesse generale: dal “trial management” all’ “education and training” all’ “immunology”, ecc) ai quali partecipano oltre 450 ricercatori e 350 centri affiliati, rappresentativi di agenzie pubbliche, università, organizzazioni non-governative, istituzioni. La “governance” di questa complessa struttura è affidata a uno Steering Committee europeo e ad altri due comitati, l’uno più prettamente scientifico e l’altro più prettamente di “governance”, costituiti da esperti mondiali nel settore. Uno staff all’Istituto Superiore di Sanità, costituito da personale tecnico-scientifico e amministrativo e coordinato dal Dipartimento del Farmaco, è preposto al coordinamento di tutto il progetto e delle sue attività.

Nell’ambito della ricerca clinica, gran parte delle risorse del network sono dedicate al NEAT 001, uno studio clinico non profit, multicentrico, multinazionale, nel quale efficacia e sicurezza di due regimi antiretrovirali innovativi (tenofovir/emtricitabina + darunavir e raltegravir+darunavir) sono valutate in 800 persone HIV+ che iniziano la terapia antiretrovirale. I paesi europei coinvolti nel NEAT 001 sono 15 e i centri clinici oltre 90. Attualmente il protocollo dello studio (e dei relativi sottostudi) è stato sottoposto alle autorità competenti per l’approvazione in tutti i paesi partecipanti; le procedure operative sono state scritte e validate e tutte le attività preliminari all’inizio dell’arruolamento sono in fase di conclusione. Grazie ad accordi con le aziende produttrici dei farmaci previsti dallo studio, questi verranno forniti gratuitamente per tutta la durata dello studio (96 settimane). L’inizio degli arruolamenti è atteso entro giugno 2010; lo studio finirà quando l’ultimo paziente arruolato avrà completato le 96 settimane di follow-up.

Sempre nell’ambito della ricerca clinica, il network ha individuato il tema della coinfezione HIV/virus dell’epatite C come un aspetto patogenetico di grande interesse. È stato così disegnato lo studio PROBE (PRospective OBservational) C, uno studio di coorte su circa 200 soggetti HIV+ con

un’epatite acuta da virus dell’epatite C. Questo studio risponde all’esigenza di raccogliere dati su epidemiologia, storia naturale e modalità di trattamento di una epidemia emergente e ancora non ben caratterizzata, quella dell’epatite acuta da virus C nella popolazione omosessuale HIV+.

Infine, nell’area ricerca clinica si collocano anche gli “Integration Grants”, che consistono nel finanziamento di progetti di ricerca (in alcuni casi già in corso) nei quali sono coinvolti più partners di diversi paesi europei.

I principi informatori dell’Unione Europea, cioè “Integrazione” e ”Armonizzazione” sono alla base anche del programma di “Education & Training” del NEAT, nell’ambito del quale sono stati finanziati 27 corsi su aspetti diversi dell’infezione da HIV (confezione HIV/HCV, training su aspetti laboratoristici e clinici dell’infezione da HIV, Good Clinical Practices e problemi regolatori) e 4 posizioni di Master o PhD presso istituzioni partners.

**EARNEST Trial.** Nel 2009 è stato approvato il finanziamento da parte dell’ EDCTP (European Developing countries Clinical Trials Partnership) del Trial EARNEST (Europe – Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy). EARNEST è coordinato dal Medical Research Council inglese e l’ISS è uno dei 5 partner europei partecipanti. Lo studio ha l’obiettivo di valutare diverse strategie per la seconda linea di terapia per i pazienti con infezione da HIV nei paesi in via di sviluppo. E’ stato infatti ritenuto prioritario in questo momento condurre un trial strategico con questo obiettivo, dal momento che la necessità di un trattamento di salvataggio aumenterà considerevolmente nei prossimi anni, in considerazione del gran numero di pazienti che iniziano in questi anni una terapia antiretrovirale nei paesi con risorse limitate. Inoltre il recente sviluppo di nuove classi di farmaci ha aumentato le possibilità di disegnare regimi terapeutici potenzialmente efficaci.

Il trial arruolerà 1200 pazienti in fallimento (in base a criteri clinici e immunologici) e valuterà l’efficacia di 2 regimi innovativi (inibitore della proteasi + inibitore della integrasi o inibitore della proteasi in monoterapia). I pazienti saranno seguiti per 144 settimane e l’endpoint principale sarà rappresentato dalla proporzione dei pazienti nei vari bracci dello studio con risposta clinica e immunologica. Lo studio ha anche l’obiettivo di creare un network per la conduzione di trial clinici nei siti partecipanti (7 siti in 3 paesi dell’Africa sub-sahariana: Uganda, Zimbabwe e Malawi).

Nell’ambito del trial l’ISS, oltre a partecipare al Coordinamento generale dello studio, sarà anche co-responsabile (insieme ai membri del team di uno degli ospedali ugandesi) del sottostudio sulle secrezioni genitali che ha l’obiettivo di determinare, nei vari gruppi di trattamento, l’impatto virologico (in termini di replicazione virale e profilo di resistenze) e i livelli dei farmaci nelle secrezioni genitali.

**AIDS & Mobility - National Focal Point italiano.** Il Progetto, coordinato nel nostro Paese dall'Unità Operativa Telefono Verde AIDS dell'ISS, si colloca all'interno di un più ampio Progetto Europeo che vede la responsabilità scientifica e il coordinamento, a partire dal 2007 del gruppo tedesco Ethno-Medical Centre di Hannover- (EMZ)). L'obiettivo generale è quello di realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV/AIDS per le popolazioni "mobili", nei paesi dell'Unione Europea, attraverso l'istituzione all'interno di ogni Stato, di un National Focal Point (NFP)

A tale struttura è affidato il compito di:

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

Il National Focal Point italiano costituito da oltre 60 esperti appartenenti a strutture pubbliche e non, di 13 differenti regioni, conduce numerosi studi e progetti di ricerca concernenti la promozione e la tutela della salute delle persone immigrate nello specifico ambito delle malattie infettive. Inoltre, svolge attività di formazione per gli operatori socio-sanitari e attività di consulenza per il Ministero della Salute.

#### *Studi Finanziati dalla ricerca corrente ISS*

**Studio di coorte NIA (Nuovi Inibitori Anti-HIV).** Nell'ultimo anno si è ampliato nella pratica clinica l'uso di alcuni nuovi farmaci anti-HIV che si basano su meccanismi alternativi di inibizione della replicazione dell'HIV (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5). Questi nuovi farmaci appaiono particolarmente promettenti sia come regimi di salvataggio terapeutico destinati a pazienti nei quali le comuni terapie hanno perso efficacia terapeutica, sia come componenti di regimi di prima linea in pazienti che devono iniziare il trattamento anti-HIV. Peraltro, le informazioni disponibili sulla efficacia e sulla tossicità a lungo termine di questi nuovi farmaci nella reale pratica clinica, al di fuori del contesto degli studi clinici, sono tuttora limitate. Per valutare questi aspetti in un contesto di pratica clinica è stato avviato uno specifico studio di coorte, coordinato dall'ISS, su circa venti centri clinici nazionali della durata minima prevista di 3 anni. Lo studio ha come obiettivi la valutazione della risposta immunologica, clinica e virologica ai nuovi regimi di trattamento antiretrovirale, l'identificazione dei motivi di interruzione della terapia e delle caratteristiche di tossicità e la potenziale identificazione delle migliori modalità di utilizzo e di associazione di questi farmaci. I dati preliminari, basati su oltre 200 pazienti, oltre metà dei quali

hanno raggiunto 12 mesi di follow up, indicano una buona tollerabilità e una favorevole risposta al trattamento in pazienti che hanno limitate possibilità terapeutiche con i farmaci precedentemente disponibili, suggerendo che l'introduzione di questi nuovi farmaci sia in grado, attraverso l'ampliamento delle possibilità terapeutiche, di migliorare ulteriormente la prognosi a lungo termine nei pazienti con HIV.

**Studio NIAQoL.** Prosegue l'attività di ricerca del NIAQoL, studio diretto a valutare l'efficacia dei nuovi regimi terapeutici antiretrovirali nel modificare gli elementi che influenzano la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) delle persone con infezione da HIV. Lo studio si inserisce all'interno della ricerca multicentrica di coorte NIA (descritta precedentemente) ed analizza i dati, raccolti nella routine della pratica clinica, provenienti da pazienti con infezione da HIV già trattati con farmaci appartenenti alle tre classi principali (IP, NRTI, NNRTI) e che hanno iniziato una terapia con farmaci di diversa classe (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5, ecc). Sono stati finora raccolti i dati relativi alle misure di HRQoL, misurata attraverso tre questionari standardizzati (EQ-5D, ISSQoL, ABCD), per circa 200 persone. Particolare attenzione è stata dedicata all'effetto di specifici quadri patologici, come la lipodistrofia, correlabili all'uso dei farmaci. Analisi preliminari descrittive sia sui dati di arruolamento che di follow-up verranno a breve presentati. Le analisi di valutazione saranno anche integrate con le misure cliniche, immunologiche e virologiche raccolte nello studio.

**Studio dell'impatto della terapia antiretrovirale a livello della mucosa intestinale.** Studi recenti hanno evidenziato che l'infezione da HIV è caratterizzata da una massiva deplezione di linfociti CD4 a livello della mucosa intestinale. E' stato dimostrato che nelle fasi acute dell'infezione più dell'80% delle cellule CD4 della mucosa intestinale, deputate alla difesa immunitaria, vengono infettate ed eliminate dal virus. Nel corso della malattia, la continua replicazione del virus a livello intestinale danneggia l'epitelio, causando rilascio di prodotti microbici (come i lipopolisaccaridi), che, entrando nel circolo sanguigno causano immunoattivazione a livello sistematico. E' stato recentemente ipotizzato che l'immunoattivazione cronica generalizzata, dovuta alla disregolazione della mucosa intestinale, possa essere responsabile della progressione della malattia nei pazienti infetti da HIV. Al momento nessuno studio longitudinale ha valutato l'impatto della terapia antiretrovirale sulla replicazione del virus HIV e sulla immunoriconstituzione nel distretto gastroenterico. Nel corso del 2009 è stato pertanto intrapreso uno studio clinico longitudinale volto a valutare, nei pazienti naive che entrano in trattamento, la capacità della terapia antiretrovirale di controllare, a livello della mucosa intestinale, la replicazione di HIV e a determinare il suo effetto sul recupero funzionale e numerico dei linfociti T CD4. Questo studio fornirà nuove informazioni

sulla patogenesi dell'infezione da HIV che potranno essere utili nel disegnare nuove strategie terapeutiche.

*Progetti finanziati con altri fondi*

**Il Counselling Telefonico nella Prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse.**

Obiettivo: sperimentare e promuovere un intervento di prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) attraverso l'attività di counselling telefonico svolta dagli esperti dell'Istituto Superiore di Sanità. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. (CCM, Ministero della Salute, 2009).

**Progetto di ricerca per l'individuazione e la sperimentazione di modelli di intervento atti a migliorare l'adesione al test di screening HIV attraverso il contributo delle Associazioni facenti parte della Consulta di Lotta all'AIDS.** Obiettivo: individuare strategie efficaci per facilitare l'accesso ai servizi di screening HIV e sperimentare modelli di intervento specifici rivolti a target esposti a comportamenti a rischio in relazione al trend epidemiologico dell'infezione da HIV. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dall'equipe Telefono Verde AIDS. (Legge Finanziaria dicembre 2006 n.296 art. 1, comma 809, Ministero della Salute).

**Promozione e tutela della salute della persona straniera attraverso l'individuazione, la sperimentazione e la valutazione di percorsi di salute nell'ambito delle malattie infettive.**

Obiettivo: identificare, sperimentare e promuovere una metodologia di intervento rivolta a persone straniere con problematiche sanitarie legate alle malattie infettive. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dall'equipe Telefono Verde AIDS. (Fondi CCM - Ministero della Salute, 2008).

**Migrazione: sistema di accoglienza verso la popolazione immigrata dei servizi sanitari e verifica dell'osservanza del diritto alla salute di queste popolazioni.** Obiettivo: descrivere lo stato di salute della popolazione straniera e di specifici target, fornire una panoramica della legislazione nazionale e delle politiche regionali, nonché individuare buone prassi assistenziali con particolare attenzione alla fruibilità dei servizi, infine valutare i percorsi formativi attivati sui temi sanitari. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dall'equipe Telefono Verde AIDS. (Capitolo 4100/22, 2006, Ministero della Salute)

**National Focal Point italiano – Coordinamento Rete Nazionale.** Obiettivo: individuare bisogni e aspetti di criticità riguardanti la salute delle popolazioni migranti in riferimento all'infezione da HIV e all'AIDS. (No finanziamento)

**Rete dei Servizi Telefonici AIDS.** Obiettivo: Coordinamento della Rete costituitasi tra 21 Servizi telefonici italiani (governativi e non), presenti in Italia, impegnati in attività di prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV e dell'AIDS. (No finanziamento).

**Sperimentazione clinica di Fase II del vaccino basato sulla proteina Tat e studi propedeutici in Italia.** In studi preclinici nelle scimmie, condotti presso il Centro Nazionale AIDS dell'ISS da circa 10 anni, si è dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua ed induce una risposta immune specifica ed efficace, in quanto in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS in qualità di Sponsor ha condotto e concluso, nel 2005, una sperimentazione clinica di Fase I (verifica dell'assenza di tossicità) in Italia, in individui sieronegativi (approccio preventivo, *ISS P-001*) e sieropositivi (approccio terapeutico, *ISS T-001*), del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat. I risultati hanno dimostrato la sicurezza della preparazione vaccinale a differenti dosi e l'elevata capacità di questo vaccino di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia antincorpale, sia cellulo-mediata)

Il follow up degli studi di Fase I, preventivo e terapeutico, è stato esteso nel tempo (fino a 6 anni dopo la prima immunizzazione) negli studi osservazionali (cioè senza altri interventi terapeutici) ISS OBS P-001 ed ISS OBS T-001 rispettivamente, al fine di monitorare parametri chiave quali la sicurezza a lungo termine e la persistenza delle risposte Tat-specifiche umorali e cellulari, informazioni queste ultime essenziali per valutare sia la necessità che la tempistica di eventuali richiami vaccinali. Tali studi di follow-up sono ancora in corso e prevedono visite periodiche ogni 6 mesi per una durata complessiva di altri 3 anni.

Al fine di completare e validare le diverse piattaforme cliniche, laboratoristiche ed etico-sociali necessarie alla conduzione degli studi di fase II, e soprattutto per valutare nel tempo le caratteristiche della progressione dell'infezione con o senza trattamento anti-retrovirale, sono stati anche attivati dal 2007 due studi osservazionali, di durata quinquennale, su soggetti HIV positivi in HAART o asintomatici non in trattamento farmacologico (rispettivamente ISS OBS T-002 ed ISS OBS T-003) per lo studio delle risposte immuni nell'infezione naturale e in corso di terapia farmacologica (sono previste visite periodiche trimestrali con valutazioni immuno-virologiche nei cinque anni di osservazione previsti negli studi). Gli studi osservazionali, erano in corso nel 2009 ed erano stati arruolati 127 soggetti nel protocollo ISS OBS T-002 (Clinicaltrials.gov NCT01024556) e

60 individui nell'ISS OBS T-003 (Clinicaltrials.gov NCT01029548). I dati raccolti forniscono un contributo di estrema rilevanza per la comprensione dei meccanismi immunologici di protezione innescati da risposte immuni contro la proteina Tat nell'infezione naturale ed in corso di terapia antiretrovirale. Tali studi sono essenziali per comparare gli effetti delle diverse classi di farmaci allo scopo di migliorare il trattamento terapeutico dei soggetti infettati, e, quindi, per guidare in maniera razionale le scelte del SSN in termini di costo-beneficio per il paziente.

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti negli studi di fase I, il Programma di sviluppo clinico del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat è proseguito con l'attivazione della sperimentazione clinica di Fase II, denominata ISS T-002 (EudraCT number: 2007-007200-16). Lo studio clinico di fase II, randomizzato e in aperto, ha l'obiettivo di valutare l'immunogenicità (endpoint primario) e la sicurezza (endpoint secondario) dell'immunizzazione terapeutica basata sulla proteina Tat biologicamente attiva del virus HIV-1 in soggetti HIV-1 positivi, in trattamento efficace con HAART, con numero di linfociti T CD4+ >400 cellule/ $\mu$ L, carica virale <50 copie/mL nei 6 mesi antecedenti lo screening e nadir di linfociti T CD4+ >250 cellule/ $\mu$ L, antecedente l'inizio della terapia con HAART. Tale studio, anch'esso finanziato dal Ministero della Salute, è stato attivato nel 2008 ed è attualmente in corso in 10 centri clinici italiani (Ospedale Amedeo di Savoia, Torino; Fondazione S. Raffaele, Milano; Università degli Studi di Milano - Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano; "Spedali Civili", Brescia; Azienda Universitaria Policlinico di Modena, Modena; Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Ferrara; Ospedale S.M. Annunziata, Firenze; IRCSS San Gallicano, Roma; Ospedale S. Maria Goretti, Latina; Università degli Studi di Bari "Ospedale Policlinico Consorziale", Bari).

Nel 2009 sono stati valutati per l'inclusione nello studio 141 soggetti di cui 84 sono stati arruolati, possedendo i requisiti previsti dai criteri di inclusione/esclusione. I risultati ottenuti fino ad oggi confermano che l'immunizzazione con la proteina Tat è innocua ed immunogenica e, soprattutto, indicano che questa vaccinazione è in grado di ridurre significativamente quegli aspetti di disgregazione immunologica e di infiammazione che resistono alla terapia HAART, promuovendo il ritorno del sistema immunitario all'omeostasi.

Si preme sottolineare che il vaccino che l'ISS sta sviluppando è stato totalmente finanziato dall'Istituto fino alla conclusione della fase I, a partire dagli studi di base e passando per le sperimentazioni precliniche (topi, scimmie).

**Accordo ISS-Chiron (Novartis).** Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron Corporation (recentemente acquisita dalla Novartis) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS, comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Chiron/Novartis, è

la creazione di una task force accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron/Novartis e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo dell'ISS è legato all'esperienza pluriennale con il vaccino basato sulla proteina Tat, di cui nel 2005 si è conclusa con successo la sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità e, nel 2009, è iniziata, a pieno regime, la sperimentazione di fase II per la valutazione dell'immunogenicità di un approccio terapeutico. Chiron/Novartis ha concluso la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica ΔV2 Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti cross-clade grazie ad una migliorata esposizione del dominio responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV (Env V3 loop).

L'accordo ISS-Chiron/Novartis prevede studi di tipo traslazionale, dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica, e include quindi anche studi preclinici in primati non-umani per valutare l'efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Chiron/Novartis. Questi studi sono stati portati a termine negli anni precedenti e, sulla base dei risultati ottenuti, si è deciso di effettuare uno studio clinico di sicurezza ed immunogenicità del vaccino combinato Tat ed Env deleteo del dominio V2 (ΔV2 Env). Pertanto, nel corso del 2009 è stata completata la preparazione del dossier per l'autorizzazione di uno studio di fase I in Italia in cui il vaccino Tat sarà utilizzato in combinazione con la proteina ΔV2 Env in soggetti sani ad alto rischio di infezione: il dossier è stato sottomesso alle autorità competenti nel giugno 2009.

**Collaborazione Italia-USA.** Gli studi in ISS sul vaccino basato su Tat hanno permesso accordi per studi in collaborazione i National Institutes of Health (NIH, USA) per lo sviluppo di base e preclinico di nuove strategie vaccinali contro l'HIV/AIDS, realizzati nell'ambito di una collaborazione bilaterale Italia/USA firmata nel Maggio 1998 dall'allora Primo Ministro Italiano, Romano Prodi, e dall'ex Presidente degli Stati Uniti, Bill Clinton, che è stata recentemente rinnovata.

Questi studi, proseguiti per tutto il 2009, rappresentano anche la base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi Istituti ed Istituzioni internazionali.

**Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS.** All'inizio della terza decade dell'epidemia dell'infezione da HIV, l'evidenza dell'impatto sanitario, economico, sociale e politico di questa malattia è sotto gli occhi di tutti. Dati dell'OMS/UNAIDS indicano che alla fine del 2008 era di

circa 33 milioni il numero degli individui con infezione da HIV nel mondo, con circa 3 milioni di nuove infezioni l'anno (<http://www.unaids.org>). Oltre l'80% di questi individui vive in paesi in via di sviluppo, in Asia, America Latina ed Africa, in particolare nella regione sub-sahariana.

Soprattutto in Africa, dove l'epidemia ha potuto diffondersi con facilità, senza essere contrastata, l'impatto dell'infezione ha causato l'indebolimento economico e sociale di molti paesi, oltre a richiedere un pesante pedaggio in termini di vite umane. E' necessario, pertanto, agire globalmente, con un'adeguata politica di prevenzione mondiale. Questo significa da un lato adottare strategie atte a prevenire l'infezione, tramite un'adeguata informazione alla popolazione sulle modalità di trasmissione del contagio e sui comportamenti da seguire per evitare l'infezione e, dall'altro, appoggiare lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV e l'AIDS, l'unica strategia che garantirebbe il controllo della diffusione dell'infezione.

In linea con questi obiettivi, il Programma, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri, prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale sudafricano. In particolare, è previsto lo sviluppo di competenze di "governance" nelle istituzioni governative nazionali e nei relativi staff centrali e periferici responsabili del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS, lo sviluppo di siti in Sudafrica per future sperimentazioni vaccinali, la conduzione di trial clinici terapeutici di fase IIA e IIB con il vaccino Tat in Sudafrica e lo sviluppo di strutture e competenze per la produzione di vaccini in condizioni GMP (Good Manufacturing Practice) somministrabili all'uomo.

Il Progetto è stato avviato nel Gennaio 2008. Il Centro Nazionale AIDS dell'ISS lo coordina in collaborazione con il Ministero degli Affari Esteri e il Department of Health sudafricano e ha implementato le attività del Progetto per il 2009 inviando personale del Centro in loco per organizzare e gestire le attività del programma in associazione alle controparti sudafricane.

**Studi clinici di fase II per il trattamento dei tumori con gli inibitori della proteasi di HIV.** Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) nella terapia dei tumori.

Le nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) e sono spesso associate alla regressione dei tumori nei soggetti trattati (Monini et al., Nat Rev Cancer 2004). Con l'avvento dell'HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti anti-tumorali

indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. Gli studi condotti dal Centro Nazionale AIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP). Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con IND è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale. Questi dati hanno suggerito che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia debulking al fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. È stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della salute è stato inoltre avviato un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della regressione di CIN in donne non infettate da HIV. Il progetto si propone di valutare gli effetti degli HIV-PI in vitro ed in modelli animali per l'avvio di studi nell'uomo. Sono in corso studi preparatori alla sperimentazione clinica per valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nelle aree dove verrà avviata la sperimentazione clinica (Lombardia ed Emilia Romagna). La sperimentazione clinica sarà volta a determinare gli effetti del trattamento sul rischio e sul tempo di progressione del CIN.

## **ALTRE ATTIVITÀ ISS NEL CAMPO DELL'HIV/AIDS**

### **1. Attività di Formazione e Consulenza**

Alcuni ricercatori dell'Unità Operativa "Telefono Verde AIDS" dal 1991 svolgono attività di formazione/aggiornamento e consulenza, intra ed extramurale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico per operatori psico-socio-sanitari del Servizio Sanitario Nazionale, di ONG e di Associazioni di Volontariato impegnati in differenti ambiti. Nel tempo sono stati formati e aggiornati un totale di oltre 8.000 operatori. In particolare, nel 2009 sono stati organizzati e condotti tre percorsi formativi intramurali, tra i quali la prima

edizione (le successive edizioni saranno svolte nell’anno 2010) del Corso “La salute della persona immigrata: comunicazione della diagnosi e presa in carico nelle malattie infettive”, svolto dal 11 al 13 novembre 2009.

A livello extramurale sono stati realizzati 7 corsi in differenti regioni italiane. Inoltre, nell’ambito di tale attività, sono stati avviati interventi di educazione alla salute, intra ed extra murale, rivolti a studenti in collaborazione con Istituti Scolastici, Servizi Territoriali e Università, svolti attraverso incontri seminariali e interventi di peer education.

Nell’anno 2009 l’attività di consulenza è stata svolta con il Ministero della Salute, Università statali, Unicef e trasversalmente con altri Dipartimenti dell’Istituto Superiore di Sanità.

L’attività di consulenza e di formazione nel campo dell’HIV/AIDS è anche portata avanti da diversi ricercatori dell’Istituto, ognuno nell’ambito delle specifiche competenze.

## **2. Attività di supporto ad altri centri ed istituti**

Il Reparto “Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo”, del Centro Nazionale AIDS dell’ISS, svolge da anni attività di supporto e consulenza ad Istituti italiani sulla diagnosi di laboratorio dell’infezione da HIV.

### **PRODUZIONE BIBLIOGRAFICA PIU' RILEVANTE**

Nel corso del 2009, le attività dei ricercatori dell’ISS, nei campi descritti in questa relazione, hanno prodotto lavori pubblicati su riviste nazionali ed internazionali, riportate in Pub-Med, molte delle quali con alto “impact factor”, a testimonianza della qualità della ricerca e dell’intervento condotti in ISS. Alcune tra le più significative pubblicazioni sono riportate di seguito.

1. Fanales-Belasio E., Moretti S., Fiorelli V., Tripiciano A., Pavone-Cossut M.R., Scoglio A., Collacchi B., Nappi F., Macchia I., Bellino S., Francavilla V., Caputo A., Barillari G., Magnani M., Laguardia M.E., Cafaro A., Titti F., Monini P., Ensoli F., and Ensoli B. HIV-1 Tat addresses dendritic cells to induce a predominant Th1-type adaptive immune response which appears prevalent in the asymptomatic stage of infection. *J. Immunol.*, 182:2888-2897, 2009.
2. Monini P., Sgadari C., Grosso M.G., Bellino S., Di Biagio A., Toschi E., Bacigalupo I., Sabbatucci M., Cencioni G., Salvi E., Leone P., and Ensoli B. for the Concerted Action on Kaposi’s Sarcoma (Barillari G., Moracci G., Carratelli L., Gatti G., Brambilla L., Brambati M., Ferrucci S., De Pità O., Pilla M.A., Di Carlo A., Giuliani M., Cottoni F., Cuccuru M.A., Calvieri S., Clerico R., Potenza C., Tirelli U., Simonelli C., Martellotta F., Borghi A., Del Giacco S., Moi L., Piludu G., Sirianni M.C., Campagna M., Sarmati L., Andreoni M., Bianchini G., Sheldon J., Milzer J., Schulz T.). Clinical course of classic Kaposi’s sarcoma in HIV-negative patients treated with the HIV protease inhibitor Indinavir. *AIDS J.*, 23:534-538, 2009.
3. Florese R.H., Demberg T., Xiao P., Kuller L., Larsen K., Summers E.L., Venzon D., Cafaro A., Ensoli B., and Robert-Guroff M. Contribution of non-neutralizing vaccine-elicited antibody activities to improved protective efficacy in rhesus macaques immunized with Tat/Env compared to multigenic vaccines. *J. Immunol.*, 182:3718-27, 2009.
4. Borsetti A., Baroncelli S., Maggiorella M.T., Moretti S., Fanales Belasio E., Sernicola L., Tripiciano A., Macchia I., Michelini Z., Belli R., Farcomeni S., Pavone-Cossut M.R., Negri D., Caputo A., Bellino S., Buttò S., Titti F., Cafaro A., and Ensoli B. Containment of infection in Tat vaccinated monkeys after rechallenge with a higher dose of SHIV89.6P<sub>cy243</sub>. *Viral Immunol.*, 22:117-24, 2009.

5. Longo O., Tripiciano A., Fiorelli V., Bellino S., Scoglio A., Collacchi B., Ruiz Alvarez M.J., Francavilla V., Arancio A., Paniccia G., Lazzarin A., Tambussi G., Tassan Din C., Visintini R., Narciso P., Antinori A., D'Offizi G., Julianelli M., Carta M., Di Carlo A., Palamara G., Giuliani M., Laguardia M.E., Monini P., Magnani M., Ensoli F., and Ensoli B. Phase I therapeutic trial of the HIV-1 Tat protein and long term follow-up. Vaccine (special issue, from the: “6<sup>th</sup> World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy 2008”, Milan, Italy; September 23-September 25, 2008), 27:3306-3312, 2009.
6. Caputo A., Castaldello A., Brocca-Cofano E., Voltan R., Bortolazzi F., Altavilla G., Sparnacci K., Laus M., Tondelli L., Gavioli R., and Ensoli B. Induction of humoral and enhanced cellular immune responses by novel core-shell nanosphere- and microsphere-based vaccine formulations following systemic and mucosal administration. Vaccine, 27:3605-3615, 2009.
7. Voltan R., Castaldello A., Brocca-Cofano E., De Michele R., Triulzi C., Altavilla G., Tondelli L., Laus M., Reali E., Gavioli R., Ensoli B., Caputo A. Priming with a very low dose of DNA complete with cationic block copolymers followed by protein boosts elicits broad and long-lasting antigen-specific humoral and cellular responses in mice. Vaccine, 27:4498–4507, 2009.
8. De Maria A., Ugolotti E., Rutjens E., Mazza S., Radic L., Faravelli A., Koopman G., Di Marco E., Costa P., Ensoli B., Cafaro A., Mingari M.C., Moretta L., Heeney J., Biassoni R. NKp44 expression, phylogenesis and function in non-human primate NK cells. Int. Immunology, 21:245-255, 2009. [I.F. 3.181]
9. Cafaro A., Macchia I., Maggiorella M.T., Titti F., and Ensoli B. Innovative approaches to develop prophylactic and therapeutic vaccines against HIV/AIDS. In: Pharmaceutical Biotechnology (Guzman C.A. and Fuerstein G. Eds.), Chapter No. 14, pp. 189-242, Publisher: Landes Bioscience/Eurekah, USA, 2009.
10. Caputo A., Gavioli R., Bellino S., Longo O., Tripiciano A., Francavilla V., Sgadari C., Paniccia G., Titti F. Cafaro A., Ferrantelli F., Monini P., Ensoli F., and Ensoli B. HIV-1 Tat-based vaccines: an overview and perspectives in the field of HIV/AIDS vaccine development. Int. Reviews Immunol., 28:285–334, 2009.

11. Barillari G., Toschi E., Sgadari C., Monini P. and Ensoli B. The formation of new blood vessels in Kaposi's sarcoma. *In: The Research Signpost* (Kaposi Sarcoma: A model of Oncogenesis, 2010; Stebbing J., Pantanowitz L., Dezube B. Eds.), Publisher: The Research Signpost, USA, Chapter 6, pp. 101-122, 2009.
12. Nappi F., Chiozzini C., Bordignon V., Borsetti A., Bellino S., Cippitelli M., Barillari G., Caputo A., Tyagi M., Giacca M., and Ensoli B. Immobilized HIV-1 Tat protein promotes gene transfer via a transactivation-independent mechanism which require binding of Tat to viral particles. *J. Gene Med.*, 11:955–965, 2009.
13. Ensoli B., Fiorelli V., Ensoli F., Lazzarin A., Visintini R., Narciso P., Di Carlo A., Tripiciano A., Longo O., Bellino S., Francavilla V., Paniccia G., Arancio A., Scoglio A., Collacchi B., Ruiz Alvarez M.J., Tambussi G., Tassan Din C., Palamara G., Latini A., Antinori A., D'Offizi G., Giuliani M., Giulianelli M., Carta M., Monini P., Magnani M., and Garaci E. The preventive phase I trial with the HIV-1 Tat based vaccine. *Vaccine*, 28:371–378, 2009.
14. Bellino S., Francavilla V., Tripiciano A., Paniccia G., Arancio A., Fiorelli V., Scoglio A., Collacchi B., Campagna M., Lazzarin A., Tambussi G., Tassan Din C., Visintini R., Narciso P., Antinori A., D'Offizi G., Giulianelli M., Carta M., Di Carlo A., Palamara G., Giuliani M., Laguardia M.E., Monini P., Magnani M., Ensoli F., and Ensoli B. Parallel conduction of the phase I preventive and therapeutic trials based on the Tat vaccine candidate. *Recent Rev. Clin. Trials*, 4:195-204, 2009.
15. Buttò S. and Ensoli B. AIDS: aggiornamenti epidemiologici e terapeutici sulla sindrome da immunodeficienza acquisita. *Enciclopedia Treccani*, accettato nel 2009.

16. Pezzoli M.C., El Hamad I., Scarcella C., Vassallo F., Speziani F., Cristini G., Scolari C., Suligoi B., Luzi A.M., Bernasconi D., Lichtner M., Cassarà G., Manca N., Carosi G., Castelli F., and the PRISHMA Study Group (Grassi E., Ricci A., Rodella A., Affronti M., Prestileo T., Baglio G., Buttò S., Cacciani L., Colucci A., Cuomo R., Gallo P., Regine V., Vullo V.). HIV Infection among illegal migrants, Italy, 2004–2007. *Emerging Infectious Diseases*, 15: 1802-04, 2009.
17. Suligoi B., Quaglio G., Regine V., Ramadani N., Bertinato L., Cami A., Dentico P., Volpe A., Figliomeni M., Camoni L., Putoto G., Rezza G. Seroprevalence of HIV, HSV-2, and Treponema pallidum in the Kosovarian population. *Scand J Infect Dis.*, 41:608-13, 2009.
18. Camoni L., Federico B., Capelli G., Regine V., Salfa MC., Nicoletti G., Canuzzi P., Magliocchetti N., Rezza G., Suligoi B.; SERT Study Group. Few Italian Drug Users Undergo HIV Testing. *AIDS Behav.*, 2009 Oct 6.
19. Camoni L., Regine V., Colucci A., Conte ID., Chiriotto M., Vullo V., Sebastiani M., Cordier L., Beretta R., Fiore JR., Tateo M., Affronti M., Cassarà G., Suligoi B. Changes in at-risk behavior for HIV infection among HIV-positive persons in Italy. *AIDS Patient Care STDS*, 23:853-8, 2009.
20. Camoni L., Federico B., Capelli G., Salfa MC., Regine V., Nicoletti G., Canuzzi P., Magliocchetti N., Suligoi B.; Gruppo di Studio sui SERT. Proportion of drug users in treatment who have never undergone serological testing for HIV, HBV and HCV and correlates of failure to undergo testing: Italy, 2005-2007 *Ann Ig*, 21:315-27, 2009.
21. Serraino D., Dal Maso L., De Paoli A., Zucchetto A., Bruzzone S., Camoni L., Suligoi B. On changes in cancer mortality among HIV-infected patients: is there an excess risk of death from pancreatic cancer? *Clin Infect Dis.*, 49:481-2 2009.
22. Serraino D., Zucchetto A., Suligoi B., Bruzzone S., Camoni L., Boros S., De Paoli A., Dal Maso L., Franceschi S., Rezza G. Survival after AIDS diagnosis in Italy, 1999-2006: a population-based study. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 52:99-10, 2009.
23. Camoni L., Regine V., Salfa MC., Nicoletti G., Canuzzi P., Magliocchetti N., Rezza G., Suligoi

- B; Sert Study Group. Prevalence and correlates of infection with human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among drug users in Italy: a cross-sectional study. Scand J Infect Dis., 41:520-3, 2009.
24. Guy R, Gold J, Calleja JM, Kim AA, Parekh B, Busch M, Rehle T, Hargrove J, Remis RS, Kaldor JM; WHO Working Group on HIV Incidence Assays. Accuracy of serological assays for detection of recent infection with HIV and estimation of population incidence: a systematic review. Lancet Infect Dis., 9:747-59, 2009.
25. Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, Russo A, Intrieri T, Vercelli M, Zambon P, Tagliabue G, Zanetti R, Federico M, Limina RM, Mangone L, De Lisi V, Stracci F, Ferretti S, Piffer S, Budroni M, Donato A, Giacomin A, Bellù F, Fusco M, Madeddu A, Vitarelli S, Tessandori R, Tumino R, Suligoi B, Franceschi S; Cancer and AIDS Registries Linkage (CARL) Study. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. Br J Cancer., 100:840-7, 2009.
26. Zucchetto A, Bruzzone S, De Paoli A, Regine V, Pappagallo M, Dal Maso L, Serraino D, Rezza G, Suligoi B. AIDS and injecting drug use: survival determinants in the highly active antiretroviral therapy era. Epidemiol Prev., 33:184-9, 2009.
27. Raimondo M, Camoni L, Regine V, Salfa MC, Suligoi B. L'HIV nella popolazione straniera in Italia. Notiziario Ist. Super. Sanità, 22:11-14, 2009.
28. Camoni L, D'Amato S, Pasqualini C, Regine V, Salfa MC, Raimondo M, Pompa MG, Suligoi B. La sorveglianza dell'infezione da HIV: proposta per una scheda di raccolta dati più dettagliata. Notiziario Ist Super Sanità 2009;22(5):11-15.
29. Muratori C, Bona R, Ruggiero E, D'Ettorre G, Vullo V, Andreotti M, Federico M. DC contact with HIV-1-infected cells leads to high levels of Env-mediated virion endocytosis coupled with enhanced HIV-1 Ag presentation. Eur J Immunol., 39:404-16, 2009.
30. Olivetta E., Mallozzi C., Ruggieri V., Pietraforte D., Federico M., Sanchez M. HIV-1 Nef induces p47phox phosphorylation leading to a rapid superoxide anion release from U937 human monoblastic cell line. J. Cell. Biochem., 106: 812-822, 2009.

31. C. Muratori, E. Ruggiero, A. Sistigu, R. Bona and M. Federico. Human Immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease inhibitors block cell-to-cell HIV-1 endocytosis in dendritic cells. *J. Gen. Virol.*, 90:2777-87, 2009.
32. G.B. Kyey, C. Dinkins, A.S. Davis, E. Roberts, S.B. Singh, C. Dong, L. Wu, E. Kominami, T. Ueno, A. Yamamoto, M. Federico, A. Panganiban, I. Vergne and V. Deretic. Autophagy pathway intersects with HIV-1 biosynthesis and regulates viral yields in macrophages *J. Cell. Biol.*, 186: 255-268, 2009.
33. C. Muratori, L.E. Cavallin, K. Ktatzel, A. Tinari, A. De Milito, S. Fais, P. D' Aloja, M. Federico, V. Vullo, A. Fomina, E. A. Mesri, F. Superti, and A.S. Baur. Massive secretion by T cells is caused by HIV Nef in infected cells and by Nef transfer to bystander cells. *Cell Host & Microbe*. 6: 1-13, 2009.
34. P. Di Bonito, F. Grasso, S. Mochi, L. Petrone, E. Fanales-Belasio, A. Mei, A. Cesolini, G. Laconi, H. Conrad, H. Bernhard, C.J. Dembek, A. Cosma, S.M. Santini, C. Lapenta, S. Donati, C. Muratori, C. Giogi, and M. Federico. Anti-tumor CD8+ cell immunità elicited by HIV-1 based Virus-Like Particles incorporating HPV-16 E7 protein. *Virology*. 395, 45-55, 2009.
35. Ridolfi B, Catone S, Sgarbanti M, Sernicola L, Battistini A, Parolin C, Titti F, Borsetti A Generation of a human immunodeficiency virus type 1 chronically infected monkey B cell line expressing low levels of endogenous TRIM5alpha. *J Cell Physiol*, 221:760-5, 2009.
36. Mee ET, Berry N, Ham C, Sauermann U, Maggiorella MT, Martinon F, Verschoor EJ, Heeney JL, Le Grand R, Titti F, Almond N, Rose NJ. Mhc haplotype H6 is associated with sustained control of SIVmac251 infection in Mauritian cynomolgus macaques. *Immunogenetics*, 61:327-39, 2009.
37. Titti F., Hammer DS, HIV/AIDS vaccine: rumors and lights on T cell-based vaccine. *Fut Virology*, 4:121-126, 2009.
38. Baroncelli S, Galluzzo CM, Pirillo MF, Mancini MG, Weimer LE, Andreotti M, Amici R, Vella S, Giuliano M, Palmisano L. Microbial translocation is associated with residual

- replication in HAART-treated HIV+ subjects with<50copies/ml HIV-1 RNA. J. Clin. Virol., 46:367-70, 2009.
39. Andreotti M, Galluzzo CM, Guidotti G, Germano P, Altan AD, Pirillo MF, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Comparison of HIV type 1 sequences from plasma, cell-free breast milk, and cell-associated breast milk viral populations in treated and untreated women in Mozambique. AIDS Research and Human Retroviruses, 25:707-11, 2009.
40. Palmisano L, Galluzzo CM, Giuliano M. The importance of testing genotypic resistance in proviral DNA of patients fully responding to highly active antiretroviral therapy. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 51:233-4, 2009.
41. Palmisano L, Giuliano M, Galluzzo CM, Amici R, Andreotti M, Weimer LE, Pirillo MF, Fragola V, Bucciardini R, Vella S. The mutational archive in proviral DNA does not change during 24 months of continuous or intermittent highly active antiretroviral therapy. HIV Med., 10:477-81, 2009.
42. Palmisano L, Giuliano M, Bucciradini R, Andreotti M, Fragola V, Pirillo MF, Weimer LE, Mancini MG, Vella S. Modifications of residual viremia in human immunodeficiency virus-1-infected subjects undergoing repeated highly active antiretroviral therapy interruptions. J. Med. Microbiol., 58:121-4, 2009.
43. Pinnelli C, Floridia M, Cingolani A, Visconti E, Cavaliere AF, Celentano A, Tamburini E. Effect of HCV infection on glucose metabolism in pregnant women with HIV receiving HAART. HIV Clin. Trials, 10:403-12, 2009.
44. Floridia M, Tamburini E, Anzidei G, Tibaldi C, Guaraldi G, Guerra B, Meloni AM, Vimercati A, Molinari A, Pinnelli C, Dalzero S, Ravizza M; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. AIDS Patient Care STDS, 23:147-52, 2009.
45. Meloni A, Tuveri M, Floridia M, Zucca F, Borghero G, Gariel D, Melis GB. Pregnancy care in two adolescents perinatally infected with HIV. AIDS Care, 21:796-8, 2009.
46. Baroncelli S; Tamburini E, Ravizza M, Dalzero S, Tibaldi C, Ferrazzi E, Anzidei G, Fiscon M, Alberico S, Martinelli P, Placido G, Guaraldi G, Pinnelli C, Floridia M; Italian Group on

Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. AIDS Patient Care STDS, 23:513-20, 2009.

47. Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Ciaffi S, Codeluppi M, Bonora S, Di Benedetto F, Masetti M, Floridia M, Baroncelli S, Pinetti D, Bertolini A, Gerunda GE, Esposito R. Efficacy and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease. Infection, 37:250-5, 2009.
48. Bonora S, Nicastri E, Calcagno A, Gonzales de Requena D, D'Ettorre G, Sarmati L, Palmisano L, Vullo V, Di Perri G, Andreoni M. Ultrasensitive assessment of residual HIV viremia in HAART-treated patients with persistently undetectable plasma HIV-RNA : a cross-sectional evaluation. J. Med. Virol., 81:400-5, 2009.
49. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Turriziani O, Andreotti M, Massetti P, Rizza C, Vella S, Antonelli G, Mastroianni CM, Vullo V. The absence of HIV mutations in cerebrospinal fluid and in peripheral blood mononuclear cells during a regimen containing Trizivir plus tenofovir. J. Chemother., 21:455-7, 2009.
50. Michelini Z, Negri DR, Baroncelli S, Spada M, Leone P, Bona R, Klotman ME, Cara A. Development and use of SIV-based integrase defective lentiviral vector for immunization. Vaccine, 27:4622-9, 2009.
51. Narciso P, Bucciardini R, Tozzi V, Bellagamba R, Ivanovic J, Julianelli M, Scevola S, Palummieri A, Fragola V, Massella M, Fracasso L, De Vita R. Immediate versus delayed surgical intervention for reconstructive therapy of HIV-associated facial lipoatrophy: a randomized open-label study. AIDS Research and Human Retroviruses, 25:979-87, 2009.