

tra i 30-39 anni, il 32,5% tra i 20 e i 29 anni e 17 telefonate pari al 1,5% sono pervenute da adolescenti (10 – 19 anni). Poco più di un quinto (21,4%) delle telefonate riguarda adulti tra i 40 e i 59 anni.

Questi dati, sembrano suggerire la necessità di intervenire con azioni di prevenzione delle IST mirate a fasce di popolazione giovanile.

Il maggior numero di telefonate proviene dalle regioni del Nord Italia (527), seguono le regioni del Centro (347), del Sud (206) e delle Isole (73).

La raccolta di informazioni, nel più assoluto anonimato, consente di tracciare un profilo tipologico di quanti si avvalgano di un intervento di counselling telefonico per le IST. Dall'analisi dei dati delle telefonate è possibile distinguere tre principali Gruppi di persone/utenti: eterosessuali, omobisessuali, persone con Nessun Fattore Di Rischio - NFDR.

I quesiti posti dalle persone/utenti e gli argomenti maggiormente affrontati nell'intervento di IST counselling telefonico hanno riguardato le seguenti aree:

- | | |
|---|-----------------------|
| · Modalità trasmissione | (n. 2.614 telefonate) |
| · Informazioni su esami diagnostico-clinici | (n. 520 telefonate) |
| · Aspetti psico-sociali | (n. 177 telefonate) |
| · Prevenzione | (n. 152 telefonate) |
| · Disinformazione | (n. 126 telefonate) |
| · Sintomi | (n. 122 telefonate) |
| · Agente eziologico | (n. 41 telefonate) |
| · Altro | (n. 15 telefonate). |

L'analisi dei dati assoluti e percentuali rileva che l'area informativa di maggiore interesse per le persone/utenti, riguarda *le modalità di trasmissione degli agenti infettivi delle IST* (69,5%). Informazioni indispensabili per la persona al fine di potersi avvalere di strumenti conoscitivi utili per evitare comportamenti a rischio ed attivare processi di empowerment mirati alla tutela della salute del singolo, ma anche della collettività.

L'interesse conoscitivo delle persone/utenti è rivolto anche all'area concernente gli esami diagnostico-clinici necessari per rilevare una IST, quindi, informazioni inerenti a quando effettuare un test diagnostico, a quali strutture pubbliche rivolgersi, con quali modalità accedere ai Centri diagnostico-clinici (impegnativa del medico di medicina generale, eventuale appuntamento, tickets, ecc.) presenti nella propria provincia.

Tabella 2. Sintesi dei dati relativi all'attività di IST counselling telefonico svolta dal 21 giugno al 31 dicembre 2010

		Numero	Percentuale (%)
<i>TOTALE TELEFONATE</i>		1.153	
<i>TOTALE QUESITI</i>		3.767	
<i>SESSO</i>	Maschi Femmine	1.064 89	92,3 7,7
<i>CLASSI D'ETA'</i>	10-19 20-29 30-39 40-49 50-59 >59	17 375 504 210 37 10	1,5 32,5 43,7 18,2 3,2 0,9
<i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER AREE GEOGRAFICHE</i>	Nord Centro Sud Isole	527 347 206 73	45,7 30,1 17,9 6,3
<i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI PERSONE-UTENTI</i>	Etero sessuali Non Fattori Di Rischio Omo-bisessuali Altro	917 133 97 6	79,6 11,5 8,4 0,5
<i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI QUESITI</i>	Modalità trasmissione Esami diagnostico-clinici Aspetti psico-sociali Prevenzione Disinformazione Sintomi Agente eziologico Altro	2.614 520 177 152 126 122 41 15	69,5 13,8 4,7 4,0 3,3 3,2 1,1 0,4

*Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal “Rapporto Attività di Counselling telefonico, Giugno 1987 – Dicembre 2010”.

Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: tvaids@iss.it

ATTIVITA' DI RICERCA IN ISS

L'attività ISS di ricerca sull'AIDS comprende: **1)** la ricerca 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, la decisione in merito ai progetti da finanziare, presentati regolarmente, è arrivata solo nel 2010.

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, 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, alcuni progetti del Programma Nazionale AIDS sono proseguiti grazie all'abnegazione e all'impegno personale dei ricercatori ISS. Nel 2010 è finalmente arrivata la conferma del finanziamento di alcuni progetti. Tra gli argomenti più rilevanti si segnalano:

Epidemiologia dell'HIV/AIDS

Studi sulla storia naturale dell'infezione da HIV. Nel 2010 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 2010 sono continuati 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’infarto 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’infarto da HIV in popolazioni definite, in particolare in Sudafrica e Swaziland. In Swaziland, questi studi, effettuati in collaborazione con il Ministero della Salute dello Swaziland su campioni di siero di donne in gravidanza, raccolti nell’ambito delle attività di sierosorveglianza per l’HIV AIDS per gli anni 2004 e 2006, hanno portato alla conclusione che le ragazze giovani, di età tra i 15 e i 19 anni sono altamente a rischio di infarto da HIV. Sulla base di questi dati si stanno finalizzando accordi con le autorità scientifiche e politiche dello Swaziland per proseguire questo tipo di studi su ulteriori campioni di siero da donne in gravidanza raccolti nell’ambito dei saggi di sierosorveglianza per l’infarto da HIV effettuati negli anni 2008 e 2010, allo scopo di studiare le dinamiche dell’infarto da HIV nella popolazione di donne gravide in un arco di tempo maggiore.

HIV incidence estimate among individuals with sexually transmitted infections using the HIV avidity index. Studio cross-segmentale e multicentrico con durata biennale (2011-2012). L’obiettivo è identificare le infestazioni recenti da HIV tra gli individui con una IST diagnosticata e stimarne l’incidenza, studiare i determinanti dell’infestazione recente da HIV tra i pazienti con una IST, analizzare i sottotipi virali dell’HIV e i pattern della resistenza ai farmaci attraverso tecniche di biologia molecolare.

Prevede la partecipazione di 7 centri clinici e di 5 laboratori di virologia e l’Istituto Superiore di Sanità come centro coordinatore del progetto.

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

Nel corso del 2010 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. Tali studi sono ritenuti di basilare importanza per sviluppare approcci vaccinali preventivi e terapeutici e per l'ideazione di nuovi farmaci antiretrovirali. Alcuni dei progetti finanziati in questo sottoprogetto sono di seguito elencati.

Study on the characteristics of the Env protein from HIV-1 clade C isolates in virus infectivity and resistance to neutralisation

Il progetto, coordinato dal Reparto “Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo” del Centro Nazionale AIDS mira a studiare la variabilità della proteina Env di varianti virali appartenenti a diversi sottotipi di HIV-1, ottenute da pazienti a diversi stadi della malattia, in Sudafrica ed in Swaziland, con lo scopo di capire se varianti con particolari caratteristiche della proteina Env vengano preferenzialmente selezionate nel corso della malattia. Questi studi potranno fornire preziose indicazioni per lo sviluppo di un vaccino in grado di prevenire l'infezione della cellula da parte del virus.

Virological, immunological and genetic studies on HIV-positive Italian citizens and migrant population in Italy

Il progetto, anche esso coordinato dal Reparto “Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo”, prevede la caratterizzazione dei sottotipi di HIV circolanti nelle popolazioni di migranti in Italia ed un'indagine sul numero delle infezioni da HIV recenti e sulle caratteristiche della risposta immunitaria all'infezione da HIV e ad altre malattie infettive in queste popolazioni, allo scopo di studiare le caratteristiche immunopatogenetiche dell'infezione da HIV nelle popolazioni di migranti e di monitorare le possibili dinamiche di introduzione di nuovi sottotipi di HIV nella popolazione generale italiana.

Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV

Nel campo della ricerca clinica e della terapia della malattia da HIV i principali progetti portati avanti anche per l'anno 2010 sono stati:

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

Nel corso del 2010 sono proseguiti gli studi volti ad ottimizzare le strategie di prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate.

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). Tra il 2008 e il 2009 sono state arruolate 300 donne in gravidanza. Nel corso del 2010 le donne e i loro bambini sono stati seguiti con visite mensili per la valutazione clinica, inoltre sono stati raccolti campioni biologici a diversi momenti del follow-up per la valutazione di parametri di sicurezza e di farmacocinetica della terapia antiretrovirale. 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 (previsti per il mese di agosto del 2011). 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.

Studio di coorte NIA (Nuovi Inibitori Anti-HIV).

Nel corso degli ultimi anni si è consolidato 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 raccolti, basati su oltre 300 pazienti, di cui circa 200 hanno raggiunto 12 mesi di follow up, hanno permesso le prime valutazioni preminari, ed 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. Si è inoltre evidenziato che anche nella pratica clinica, al di fuori del contesto sperimentale degli studi clinici, questi farmaci sono in grado di inibire in maniera efficace la replicazione dell'HIV anche in pazienti con una lunghissima storia di precedenti terapie, e che in questo senso i presupposti migliori di efficacia si hanno combinando a questi farmaci appartenenti a nuove classi terapeutiche altri farmaci di nuova generazione delle classi già precedentemente utilizzate.

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. È 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 (traslocazione batterica) causano immunoattivazione a livello sistematico. È 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; 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.

Nel corso del 2010 sono stati arruolati 10 pazienti naive che incontravano i criteri per iniziare la terapia antiretrovirale. Al basale e dopo 6 mesi dall'inizio della terapia sono stati valutati parametri di immunoattivazione e risposte ad antigeni batterici sia da cellule linfocitarie derivanti dal sangue periferico che da biopsie della mucosa intestinale.

I primi dati indicano che la terapia antiretrovirale somministrata per 6 mesi è in grado di ridurre la concentrazione plasmatica di lipopolisaccaridi batterici di origine intestinale riducendo la traslocazione batterica; questa diminuzione è associata sia al recupero di linfociti T CD4+ nella mucosa intestinale sia al ripristino della capacità delle cellule T del sangue periferico e della mucosa intestinale di rispondere ad antigeni batterici. Sono in corso studi virologici che forniranno informazioni sulla efficacia della terapia antivirale nel ridurre la replicazione del virus a livello della mucosa intestinale.

Il completamento di questo studio fornirà nuove informazioni sulla patogenesi dell'infezione da HIV che potranno essere utili nel disegnare nuove strategie terapeutiche.

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 2010 al di fuori del Programma Nazionale AIDS, nei quali l'ISS è leader e promotore, o collaboratore. Le attività di ricerca sono, di seguito, sommariamente descritte.

Studi finanziati dai Bandi per la ricerca indipendente AIFA

Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza. Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, avviato nel 2010 e coordinato dall'ISS, ha l'obiettivo di definire la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV, fotografando la situazione nazionale su HIV e gravidanza. È ormai ben noto che precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza, lo svolgimento del parto mediante cesareo elettivo, e la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione HIV da madre a neonato di circa dieci volte, fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione da madre a neonato non supera il 2%. La somministrazione di farmaci anti-HIV è quindi raccomandata contro la trasmissione materno-fetale dell'HIV per tutte le donne HIV-positive in gravidanza e al parto e per i loro neonati nelle prime settimane di vita.

Per la particolare sensibilità di madre e neonato a potenziali eventi indesiderati, è importante un continuo monitoraggio di questi trattamenti. È con questo obiettivo che è stato avviato nel 2001 il

progetto di Sorveglianza Nazionale sulla Terapia Antiretrovirale in Gravidanza, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale, e che si avvia a compiere nel 2011 dieci anni di attività, durante i quali ha raccolto dati di esito relativi ad oltre 1600 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%, in linea con altri paesi europei, senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

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

- Permane un elevato tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza (in circa un quarto dei casi delle gravidanze con HIV la diagnosi di HIV avviene in gravidanza). Questo riscontro, se da una parte indica una buona "cattura" di casi di HIV non precedentemente diagnosticati attraverso lo screening per HIV in gravidanza, d'altro canto indica la necessità di strategie più efficaci di screening fra le donne in età fertile non ancora gravide per una diagnosi più precoce dell'infezione e per evitare che la diagnosi di infezione da HIV avvenga in una fase così sensibile per la donna.
- Il tasso di gravidanze non pianificate rimane elevato fra le donne con HIV, pari a non meno della metà delle gravidanze, e si associa frequentemente alla esposizione in epoca periconcezionale a farmaci controindicati o non ottimali per l'uso in gravidanza ed a successivi aggiustamenti terapeutici. Sarebbe quindi necessario implementare procedure che favoriscano una migliore assistenza alla pianificazione della gravidanza ed alle visite e counselling preconcezionali.
- Nuovi antiretrovirali sono stati recentemente introdotti nella pratica clinica per il trattamento dell'HIV, ma non esistono informazioni sufficienti sulla loro sicurezza d'uso in gravidanza. Per alcuni importanti farmaci anti-HIV, recentemente diventati di comune uso nel trattamento dell'HIV, come gli inibitori dell'integrasi e del corecettore CCR5, è quindi importante raccogliere ulteriori informazioni.
- Rimangono anche nel nostro paese, sia pure in misura limitata, casi di trasmissione da madre a neonato dell'HIV, attribuibili a vari motivi, per lo più prevenibili, fra cui prevale il mancato svolgimento del test per tutta la gravidanza. Questo fenomeno indica fortemente la necessità di assicurare una più ampia copertura applicativa del test HIV in gravidanza, con

particolare riferimento alle popolazioni con più difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

In breve, i dati raccolti nell'ultimo anno da questo progetto confermano l'andamento già osservato negli anni passati, con un buon controllo della trasmissione verticale dell'HIV nel nostro paese, e limitati eventi avversi della terapia sia nelle madri che nei neonati. Peraltro, si confermano alcuni punti di auspicabile miglioramento già segnalati nelle precedenti relazioni: appare necessario da una parte insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, ed incoraggiare ed implementare una più diffusa e tempestiva applicazione del test HIV non solo fra le donne in gravidanza, ma, in generale, in tutta la popolazione sessualmente attiva. 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.

Progetti finanziati dalla Comunità Europea

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

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, in particolare, partecipa al progetto in due Workpackages (WP), condividendo esperienze e metodologie di lavoro sul modello animale dei primati non umani e partecipando alla standardizzazione e allo sviluppo di protocolli di neutralizzazioni e di valutazione degli effetti antivirali di anticorpi contro proteine regolatorie e strutturali di HIV-1, con particolare riguardo alle loro funzioni effettive. Più specificatamente, gli obiettivi sono volti i) alla valutazione e standardizzazione di reagenti (immunologici, virologici e ematoclinici) e preparazione di SOPs, ii) alla caratterizzazione delle risposte umorali come correlati di protezione in scimmie vaccinate, iii) alla valutazione delle risposte umorali ed iv) allo sviluppo e standardizzazione di nuovi saggi o approcci per rilevare risposte antivirali mediate da anticorpi

(ADCC, ADCVI). Infine, il Centro Nazionale AIDS è tra gli organizzatori di un Workshop EUOPRISE che si terrà a Strasburgo nei giorni 31 Maggio - 1 Giugno 2011.

European AIDS Treatment Network (NEAT). Nell'ambito del VI° Programma Quadro di Ricerca Europeo [FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 “HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network - NETWORK OF EXCELLENCE”], la Commissione Europea (VI° Programma Quadro – DG Reserach and Innovation) ha assegnato all'Istituto Superiore di Sanità, in particolare al Dipartimento del Farmaco, il coordinamento di un esteso Network of Excellence sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa (2007-2012).

Le attività del Network (NEAT – European AIDS Treatment Network) sono focalizzate allo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione, alle terapie immuno-mediate, al trattamento delle confezioni), all'incentivazione delle attività di networking, alla promozione della ricerca translazionale e alla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagisce inoltre con le autorità regolatorie Nazionali ed Europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità e contribuisce ad implementare le nuove direttive Comunitarie sulla sperimentazione clinica, a ottimizzare risorse e infrastrutture e a diffondere tecnologia e norme etiche.

Il Programma Comune delle Attività del NEAT è strutturato in 4 aree principali:

- A) Funzionamento del Network: prevede le attività di gestione del network, come management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità.
- B) Ricerca clinica: conduzione coordinata di attività di ricerca clinica focalizzata in particolare su studi clinici randomizzati.
- C) Promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo.
- D) Diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

Il Network coinvolge 44 Istituzioni partner in 16 Paesi Europei, con oltre 350 centri clinici affiliati. La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità Europea nella ricerca clinica nel settore HIV. Il network clinico e di laboratorio realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare ed accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, complementando l'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Obiettivo secondario del NEAT è quello di tracciare la roadmap per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli stati membri. Nel fare ciò, NEAT prepara il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre

programmi di ricerca integrati, indipendenti ed interdipendenti, rafforzando così il concetto di European Research Area.

Nel 2010, NEAT ha continuato le attività di training focalizzate sulla ricerca clinica nel campo dell'HIV/AIDS e mirate soprattutto ai Paesi dell'Europa dell'EST.

Le attività di ricerca clinica sono portate avanti attraverso gli Integration Grants, che comprendono oltre 20 progetti approvati.

Inoltre, nel 2010 NEAT ha completato tutte le procedure inerenti l'implementazione del primo grande trial randomizzato pan-europeo (NEAT-001) che compara due strategie terapeutiche iniziali di trattamento antiretrovirale e che coinvolge 92 siti clinici in 15 paesi della comunità europea.

È stato realizzato il sito web che descrive le attività di NEAT, oltre che dare un continuo aggiornamento sulle novità nel mondo della ricerca sull'HIV/AIDS (www.neat-noe.org).

Infine, nel 2010, è iniziato, in ambito NEAT, uno studio osservazionale sull'epidemiologia, il decorso naturale e le strategie di trattamento dei pazienti HIV positivi con co-infezione da epatite C in Europa. Questo gruppo collaborativo ha prodotto una imponente quantità di lavori scientifici, oltre che linee-guida europee sul trattamento dell'infezione acuta da HCV in pazienti HIV+.

EARNEST Trial. L'Istituto Superiore di Sanità è uno dei 5 partner europei partecipanti al trial EARNEST (Europe – Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy), finanziato dall' EDCTP (European Developing countries Clinical Trials Partnership) e coordinato dal Medical Research Council (UK). Lo studio ha l'obiettivo di valutare diverse strategie per la seconda linea di terapia per i pazienti con infezione da HIV nei paesi in via di sviluppo. È stato infatti ritenuto prioritario in questo momento condurre un trial strategico con questo obiettivo, dal momento che la necessità di un trattamento di salvataggio aumenterà considerevolmente 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 ugandes) 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.

L'arruolamento è iniziato nell'Aprile 2010 e verrà completato entro la fine di Aprile del 2011. Nel corso del 2010 sono inoltre stati finalizzati il protocollo delle secrezioni genitali e le relative procedure operative. L'inizio dell'arruolamento nel sottostudio è previsto per il mese di Maggio 2011, quando i primi pazienti avranno raggiunto un anno di terapia.

AIDS & Mobility - National Focal Point italiano - (Infectious diseases and migrants). Il Progetto, coordinato nel nostro Paese dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione e Formazione (RCF) 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 attualmente da oltre 70 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 NIAQoL. Prosegue la raccolta dei dati relativi allo studio NIAQoL, mirato a valutare l'efficacia dei nuovi regimi antiretrovirali nel modificare gli elementi che incidono sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) delle persone con HIV. Lo studio si inserisce all'interno di una ricerca multicentrica di coorte (NIA - Nuovi Inibitori Anti-HIV) analizzando dati raccolti nella pratica clinica corrente e provenienti da pazienti con infezione da HIV già trattati con farmaci appartenenti alle tre classi principali (IP, NRTI, NNRTI) e che abbiano iniziato una terapia con

farmaci di diversa classe (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5, ecc). I dati raccolti riguardano misure di HRQoL, rilevate su un campione di circa 200 persone, attraverso tre questionari standardizzati (EQ-5D, ISSQoL, ABCD). Analisi preliminari descrittive, sia sui dati di arruolamento che di follow-up, sono previste in tempi brevi. Le analisi di valutazione saranno integrate da misure derivanti da rilievi clinici, immunologici e virologici effettuati nel corso dello studio.

Patient Reported Outcomes (PROs). L'attività di ricerca sui PROs (esiti riferiti dal paziente) ha l'obiettivo di utilizzare gli outcomes paziente-centrati come parametri di valutazione della salute e degli esiti di interventi sanitari, sia nella ricerca che nella pratica clinica. L'attività formativa operata all'interno del progetto, finalizzata a promuovere la diffusione e l'adeguata applicazione di strumenti PROs, è stata attuata nell'anno 2010 attraverso lo svolgimento di un corso (accreditato ECM), diretto alla formazione di varie figure professionali operanti nella sanità pubblica, motivate ad approfondire la conoscenza dei PROs e le loro modalità di impiego nella ricerca e nella pratica clinica.

Tra le attività di ricerca rientrano la costruzione e la validazione della scala di sintomi *ISS-HIV-Symptoms-Scale*. La lista è direttamente compilabile dal paziente ed utilizzabile nell'ambito della pratica clinica. Lo strumento è stato realizzato attraverso la collaborazione tra ricercatori e persone con infezione da HIV. Il diretto coinvolgimento dei pazienti nelle procedure di elaborazione della lista è di particolare significato metodologico. L'attività di ricerca finora svolta si è sviluppata in diverse fasi, attraverso revisioni accurate della letteratura, confronti tra esperti nel settore, focus group con i pazienti, fino alla stesura definitiva della lista. L'analisi psicométrica dello strumento (analisi di attendibilità e validità), attualmente in corso ha previsto l'arruolamento di 200 pazienti.

Progetto TIDE (ricerca operazionale). Assicurare equità nell'accesso alla terapia e alla prevenzione delle malattie è una delle più complesse sfide della storia della medicina moderna. La riduzione delle diseguaglianze richiede un approccio multisettoriale che affianchi all'aiuto umanitario anche l'aiuto allo sviluppo attraverso progetti di ricerca operazionale. In quest'ottica di salute globale si colloca l'attività di ricerca di un gruppo recentemente istituito presso il Dipartimento del Farmaco dell'ISS (gruppo "Global Health", GH) il cui obiettivo è quello di contribuire alla riduzione delle disparità nelle condizioni di salute delle persone affette dalle maggiori malattie infettive. Il progetto TIDE (Tigray Infectious Disease Epidemiological survey), si colloca tra i progetti di ricerca operazionali del gruppo di GH condotti in Tigrai (regione settentrionale dell'Etiopia). In Etiopia la povertà diffusa, unitamente al basso livello di reddito della popolazione, al basso livello di istruzione, all'accesso inadeguato all'acqua potabile e ai servizi

sanitari in genere, hanno contribuito all'elevato numero di malattie e a uno scarso livello di salute. Il binomio malattie infettive e malnutrizione è il problema sanitario prevalente in Etiopia. Il Progetto TIDE iniziato a novembre del 2010 con durata minima di 3 anni, nasce dalla partnership tra il Tigray Regional Health Bureau (TRHB), l'Università di Mekelle (Mekele University, College of Health Sciences) e l'Istituto Superiore di Sanità ed è in linea con l'Health Sector Development Programme (HSDP) che costituisce la parte sanitaria del più ampio documento relativo al piano per lo sviluppo e la riduzione della povertà dell'Etiopia - the Plan for Accelerated and Sustained Development to End Poverty (PASDEP - 2005/06-2009/10), finalizzato al conseguimento degli Obiettivi di Sviluppo del Millennio. Le attività di questo progetto hanno lo scopo di migliorare la qualità dei dati epidemiologici raccolti sulle principali malattie (MT) del Tigrai (risultato atteso) che contribuiscono in modo determinante all'aumento dei tassi di morbosità e mortalità, così da migliorare la conoscenza del profilo epidemiologico delle MT e far emergere le esigenze sanitarie locali (obiettivo specifico). L'attività centrale del progetto è rappresentata dall'implementazione di un sistema per la sorveglianza periodica delle principali MT, esteso all'intero Tigrai. L'osservatorio epidemiologico ha il compito di raccogliere e analizzare i dati sulle principali MT e di divulgare i risultati alle autorità sanitarie locali, al fine di sviluppare strategie di intervento e di prevenzione che permettano di incrementare il controllo delle malattie.

Progetto ESTHER. L'Alleanza ESTHER è un programma di ricerca operazionale ideato nel 2001 da Bernard Kouchner, co-fondatore di Medecins sans Frontières e attuale Ministro degli Esteri francese. Il programma prevede che centri clinici di Paesi Europei possano gemellarsi con altrettanti Centri Clinici africani in un comune progetto di supporto alla lotta contro le malattie della povertà che devastano il Sud del Mondo, contribuendo in tal modo a perseguire uno degli otto Millennium Development Goals, che prevede la riduzione della diffusione della malattia da HIV e la garanzia d'accesso alle terapie per chiunque ne abbia necessità.

La partecipazione italiana all'alleanza Europea ESTHER, finanziata dal Ministero della Salute e coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, si è basata nel 2010 su una rete di 10 centri clinici italiani "gemellati" con altrettante strutture sanitarie locali dell'Africa sub-sahariana. I centri clinici italiani, in misura diversa e con diverse modalità di approccio alle specifiche problematiche sanitarie locali, hanno finora contributo allo sviluppo del progetto soprattutto attraverso attività assistenziali e didattiche.

ESTHER Italia/Francia: progetto comune in Burkina Faso. Nel 2010 è entrato in fase di pianificazione un progetto di ricerca bilaterale Italia-Francia in Burkina Faso. Il centro italiano coinvolto è rappresentato dall'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università degli studi di

Brescia. L'ISS coordinerà la parte italiana del progetto bilaterale nelle varie fasi di programmazione e attuazione.

Progetti finanziati con altri fondi

Il Counselling Telefonico nella Prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (U.O RCF). 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' Unità Operativa RCF. (CCM, Ministero della Salute, 2009 – anno 2010).

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 (U.O. RCF). 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'Unità Operativa RCF. (Legge Finanziaria dicembre 2006 n.296 art. 1, comma 809, Ministero della Salute) - anno 2010.

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 (U.O. RCF). 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' Unità Operativa RCF. (Fondi CCM - Ministero della Salute, 2008) - anno 2010.

Migrazione e Salute - Migrazione: sistema di accoglienza verso la popolazione immigrata dei servizi sanitari e verifica dell'osservanza del diritto alla salute di queste popolazioni (U.O. RCF) . 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'Unità Operativa RCF (Capitolo 4100/22, 2006, Ministero della Salute) - anno 2010.