

## **ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO IN ISS**

### **2.1. REGISTRO AIDS**

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. La sorveglianza dei casi di AIDS è gestita dal Centro Operativo AIDS.

Dal 1982 al dicembre 2011 sono stati notificati 63.891 casi di AIDS. Di questi il 77,2% sono di sesso maschile, l'1,2% in età pediatrica o con un'infezione trasmessa da madre a figlio e l'8,9% stranieri. In totale a dicembre 2011, 39.542 (61,9%) pazienti risultavano deceduti per AIDS.

Nel 2011 sono stati notificati 1.260 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 33,7% dei malati ha fatto uso di terapie antiretrovirali (dati relativi ai pazienti con anno di diagnosi > 1995). 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 sotto notifica 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 della 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.

## **2.2. 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 (attualmente denominato Ministero della Salute), 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. La sorveglianza delle nuove diagnosi di infezioni da HIV è gestita dal Centro Operativo AIDS.

La sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che riporta i dati relativi alle persone che risultano positive al test HIV per la prima volta, è stata attivata nel 2010 in tutte le regioni italiane, ad eccezione della regione Sardegna, dove è stata attivata solo nella provincia di Sassari. I dati riportati da questo Sistema di Sorveglianza indicano che nel 2010 sono stati diagnosticati 5,5 nuovi casi di HIV positività ogni 100.000 residenti. L'incidenza è maggiore al centro-nord rispetto al sud-ovest. L'incidenza è di 4,0 nuovi casi tra italiani residenti e 20,0 nuovi casi tra stranieri residenti. Nel 2010 quasi una persona su tre diagnosticate come HIV positive è di nazionalità straniera.

Negli ultimi 12 anni si osserva, nelle aree per le quali il dato è disponibile, una lieve diminuzione dell'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, da attribuire principalmente alla diminuzione di incidenza tra consumatori di sostanze per via iniettiva, mentre l'incidenza è rimasta costante sia per gli eterosessuali che per gli MSM (maschi che fanno sesso con maschi). Nel 2010 la

maggioranza delle nuove infezioni è attribuibile a contatti sessuali non protetti, che costituiscono l'80,7% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 49,8%, MSM 30,9%).

Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2010 hanno un'età mediana di 39 anni per i maschi e di 35 anni per le femmine.

Oltre un terzo delle persone con una nuova diagnosi di HIV viene diagnosticato in fase avanzata di malattia e presenta una rilevante compromissione del sistema immunitario (numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ $\mu$ L). Queste persone che scoprono di essere HIV positive in ritardo (linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ $\mu$ L) hanno mediamente più di 40 anni di età, hanno contratto l'infezione prevalentemente attraverso contatti eterosessuali e sono più spesso stranieri.

Le stime effettuate usando il metodo proposto dall'UNAIDS indicano che il numero delle persone viventi con infezione da HIV (compresi i casi con AIDS e le persone che ignorano di essere infette) è aumentato passando da 135.000 casi nel 2000 a 157.000 casi nel 2010, principalmente per effetto della maggiore sopravvivenza legata alle terapie antiretrovirali che comportano un aumento progressivo del numero delle persone HIV positive viventi.

I cambiamenti relativi che si osservano nel 2010 rispetto al 2000 sono: l'aumento delle infezioni acquisite attraverso contatti sessuali, la diminuzione delle persone che si sono infettate attraverso il consumo di sostanze per via iniettiva, l'aumento di casi in persone straniere, la diminuzione della quota di infezioni in donne e l'aumento di casi in persone con oltre 50 anni di età.

Analogamente ad altre nazioni europee, si stima che un sieropositivo su quattro non sappia di essere infetto. Attualmente, in Italia la principale via di trasmissione è rappresentata dai contatti sessuali non protetti, che tuttavia non vengono sufficientemente percepiti come a rischio, in particolare dalle persone di età matura.

I dati di questi due Sistemi di Sorveglianza sono diffusi annualmente attraverso la pubblicazione nel Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, e attraverso la predisposizione di diapositive riassuntive, usufruibili da tutti e rese disponibili in occasione della Giornata Mondiale di lotta all'AIDS - Primo Dicembre.

I dati italiani delle diagnosi di AIDS e delle nuove diagnosi di infezione da HIV sono inviati periodicamente all'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per un'analisi globale della situazione europea. Vengono pubblicati annualmente nel "Surveillance HIV/AIDS surveillance in Europe" pubblicato dall'ECDC e accessibile dal sito [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu).

Da ottobre 2011 gli ultimi aggiornamenti sull'epidemia da HIV/AIDS nel nostro Paese, materiali e documenti aggiornati sono scaricabili dal sito internet [www.iss.it/ccoa](http://www.iss.it/ccoa).

### **2.3. SORVEGLIANZA NAZIONALE SUL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE IN GRAVIDANZA.**

#### *Progetto finanziato dai Bandi per la ricerca indipendente AIFA*

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-positivo in gravidanza, 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 ha compiuto nel 2011 dieci anni di attività, durante i quali ha raccolto dati di esito relativi ad oltre 1700 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, alle visite e al 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 dell'HIV da madre a neonato, attribuibili a vari motivi, per lo più prevenibili, fra cui prevale il mancato svolgimento del test per tutta la gravidanza. Questo fenomeno indica fortemente la necessità di assicurare una più ampia copertura applicativa del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con maggiore 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, nonché ad 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.

Dal punto di vista della produzione scientifica ed impatto, lo studio rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza, ed una fra le maggiori in abito europeo, con oltre 20 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali e varie collaborazioni internazionali per la

valutazione di aspetti di sicurezza e teratogenicità. I risultati della sorveglianza sono stati periodicamente presentati alla Commissione Nazionale AIDS ed i referenti del progetto costituiscono membri stabili del panel per la definizione delle linee guida per la gestione dell'infezione da HIV.

Si segnala però che nonostante questi aspetti lo studio è attualmente privo di finanziamenti. In passato si sono ottenuti fondi attraverso programmi di finanziamento (Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS e bandi AIFA per la Ricerca Indipendente sui Farmaci), che attualmente non sono disponibili in quanto il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS non ha emesso bandi recenti e il bando AIFA per la Ricerca Indipendente sui Farmaci 2012 non permette di riproporre ricerche già finanziate.

#### **2.4. ATTIVITÀ DI SERVIZIO: HIV/AIDS/IST COUNSELLING TELEFONICO DELL'UO RFC**

L'attività di Counselling Telefonico sull'Infezione da HIV/AIDS e sulle Infezioni a Trasmissione Sessuale (IST) è svolta dal Servizio Telefono Verde AIDS e IST (800.861061) dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione – UO RCF del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (Dip. MIPI) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Da quasi 25 anni l'Unità Operativa RCF opera all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità integrando l'attività di counselling telefonico sull'Infezione da HIV/AIDS (da giugno 2010 anche sulle altre Infezioni a Trasmissione Sessuale) con l'attività di ricerca in campo psico-socio-comportamentale, con l'attività di formazione intra ed extra murale su aspetti riguardanti la comunicazione efficace e il counselling, nonché con l'attività di consulenza scientifica su tematiche relative alla prevenzione delle Malattie Infettive nella popolazione generale e in target specifici (popolazioni migranti) e, infine, con l'attività di coordinamento di Reti (National Focal Point-Infectious Diseases and Migrant - NFP e Rete dei Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico italiani – ReTe AIDS).

#### **Dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico**

Nell'ambito degli interventi di informazione personalizzata sull'infezione da HIV/AIDS e sulle Infezioni a Trasmissione Sessuale, 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/IST counselling telefonico svolto dal Servizio Telefono Verde AIDS e IST collocato all'interno dell'UO RCF del Dip. MIPI dell'ISS. Tale Servizio, istituito nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e co-finanziato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità, ha 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.

Il gruppo di esperti dell' UO RCF, coordinati da un responsabile scientifico, psicologo, anche nel 2011 si è avvalso della collaborazione di ricercatori e consulenti con diverse professionalità, di collaboratori tecnici di ricerca e, periodicamente, di un supervisore esterno.

L'impatto positivo di tale impostazione è da ricercare nell'opportunità di erogare alla persona/utente, attraverso un colloquio specialistico mirato e non direttivo, informazioni scientifiche trasformate in messaggi personalizzati, utili per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per la diminuzione del disagio, nonché per permettere l'attuazione di *life skills* finalizzate ad evitare comportamenti a rischio. L'HIV/AIDS/IST counselling telefonico è svolto in anonimato e gratuitamente, dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle ore 18.00. Gli esperti rispondono anche in lingua inglese, francese, portoghese. Tale intervento, proposto dall'équipe del Telefono Verde, permette all'utente di esprimere dubbi, perplessità, paure, ma anche di ricevere informazioni conformi ai suoi reali bisogni rappresentando 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.

Da giugno 1987 a dicembre 2011, il TVA e IST ha ricevuto un totale di 689.969 telefonate; di queste il 74,2% è pervenuto da utenti di sesso maschile.

La distribuzione per classi di età evidenzia che 537.461 (77,9%) telefonate sono state effettuate da persone di età compresa tra i 20 e i 39 anni (il 46,8% ha un'età tra i 20 e i 29 anni e il 31,1% tra i 30 e i 39 anni).

Per quanto riguarda la distribuzione geografica delle telefonate, dal Nord ne sono giunte 321.670 (46,6%), dal Centro 196.218 (28,4%), dal Sud 123.495 (17,9%), dalle Isole 43.304 (6,3%) e in 5.282 (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 382.182 (55,4% del totale delle telefonate). In tale numero sono

inclusi anche i clienti di prostitute - il 29,0% - e persone che non hanno avuto fattori di rischio (NFDR) 208.208 (30,2%). La restante proporzione riguarda persone che dichiarano di essere:

- omo-bisessuali 41.711 (6,0%)
- sieropositivi 24.514 (3,6%)
- tossicodipendenti 4.816 (0,7%)
- volontari vaccino anti TAT 2.629 (0,4%)
- emotrasfusi 2.072 (0,3%)
- altro/non indicato 23.837 (3,4%).

Il numero totale dei quesiti formulati agli esperti del TVA e IST è di 1.823.662 e riguarda in particolar modo (52,9%) due argomenti specifici:

- modalità di trasmissione 503.933 (27,7%)
- informazioni sul test 460.982 (25,2%).

I dati relativi alle telefonate pervenute nell'anno 2011 sono riportati nella tabella 1.

**Tabella 1. Sintesi dei dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolta nell'anno 2011**

|  |                            | <b>Numero</b> | <b>Percentuale (%)</b> |
|--|----------------------------|---------------|------------------------|
| <b>TOTALE TELEFONATE</b>                               |                            | 18.146        |                        |
| <b>TOTALE QUESITI</b>                                  |                            | 61.246        |                        |
| <b>SESSO</b>   | Maschi                     | 15.876        | 87,5                   |
|  | Femmine                    | 2.264         | 12,5                   |
|  | Transessuale               | 4             | 0,0                    |
|  | Transgender                | 2             | 0,0                    |
| <b>CLASSE D'ETA' PIU' RAPPRESENTATA</b>                | 20-39 anni                 | 13.387        | 73,8                   |
| <b>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER AREE GEOGRAFICHE</b>  | Nord                       | 8.062         | 44,4                   |
|  | Centro                     | 5.376         | 29,6                   |
|  | Sud                        | 3.532         | 19,5                   |
|  | Isole                      | 1.175         | 6,5                    |
|  | Non Indicato               | 1             | 0,0                    |
| <b>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI UTENTI</b>  | Eterosessuali              | 12.691        | 69,9                   |
|  | NFDR                       | 3.650         | 20,1                   |
|  | Omo-bisessuali             | 1.285         | 7,1                    |
|  | Sieropositivi              | 376           | 2,1                    |
|  | Volontari vaccino anti TAT | 33            | 0,2                    |
|  | Tossicodipendenti          | 38            | 0,2                    |
|  | Emotrasfusi                | 16            | 0,1                    |
|  | Altro/Non Indicato         | 57            | 0,3                    |
| <b>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI QUESITI</b> | Modalità trasmissione      | 24.541        | 40,2                   |
|  | Informazioni sul test      | 15.427        | 25,2                   |
|  | Disinformazione            | 8.395         | 13,7                   |
|  | Aspetti psicosociali       | 4.117         | 6,7                    |
|  | Virus                      | 2.520         | 4,1                    |
|  | Prevenzione                | 2.280         | 3,7                    |
|  | Sintomi                    | 2.240         | 3,6                    |
|  | Terapia e Ricerca          | 701           | 1,1                    |
|  | Vaccino TAT                | 379           | 0,6                    |
|  | Altro                      | 646           | 1,1                    |

Come già riportato, da giugno 2010, gli esperti del TVA e IST forniscono informazioni scientifiche e personalizzate alle persone/utenti che pongono quesiti in merito alle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST).

L'analisi delle frequenze assolute e relative dei dati raccolti durante l'attività di IST counselling telefonico si riferisce al periodo 21 giugno 2010 – 31 dicembre 2011. In tale arco temporale sono pervenute, al TVA e IST, 4.296 telefonate durante le quali è stata focalizzata l'attenzione, in modo specifico e preminente sulle IST, attraverso i 18.368 quesiti.

Il 77,1 delle persone che telefonano per chiedere informazioni su tali infezioni hanno un'età non superiore ai 39 anni. Si tratta di una fascia di popolazione di giovani-adulti, infatti il 41,8% ha un'età tra i 30-39 anni, il 33,8% tra i 20 e i 29 anni e 65 telefonate pari all' 1,5% sono pervenute da adolescenti (10 – 19 anni). Poco meno di un quinto (18,0%) 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 (1.903), seguono le regioni del Centro (1.301), del Sud (815) e delle Isole (277).

La raccolta di informazioni, nel più assoluto anonimato, consente di tracciare un profilo tipologico di quanti si avvalgano di un intervento di counselling telefonico sulle 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. 10.697 telefonate)
- Informazioni su esami diagnostico-clinici (n. 3.364 telefonate)
- Disinformazione (n. 1.064 telefonate)
- Sintomi (n. 909 telefonate)
- Prevenzione (n. 904 telefonate)
- Aspetti psico-sociali (n. 703 telefonate)
- Agente eziologico (n. 398 telefonate)
- Altro (n. 329 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 (58,3)*. Informazioni queste indispensabili per la persona al fine di potersi avvalere di strumenti utili per evitare comportamenti a rischio ed attivare processi di empowerment mirati alla tutela della propria salute e di quella dell'intera 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).

**Tabella 2. Sintesi dei dati relativi all'attività di IST counselling telefonico svolta dal 21 giugno al 31 dicembre 2011**

|   |                           | 2010  | (%)  | 2011   | (%)  | Totale | %    |
|---|---------------------------|-------|------|--------|------|--------|------|
| <i>TOTALE TELEFONATE</i>                                      |                           | 1.153 |      | 3.143  |      | 4.296  |      |
| <i>TOTALE QUESITI</i>   |                           | 3.767 |      | 14.601 |      | 18.368 |      |
| <i>SESSO</i>  | Maschi                    | 1.064 | 92,3 | 2.869  | 91,3 | 3.933  | 91,6 |
|   | Femmine                   | 89    | 7,7  | 272    | 8,7  | 361    | 8,4  |
|   | Transex                   | 0     | 0,0  | 1      | 0,0  | 1      | 0,0  |
|   | Transgender               | 0     | 0,0  | 1      | 0,0  | 1      | 0,0  |
| <i>CLASSI D'ETA'</i>  | 10-19                     | 17    | 1,5  | 49     | 0,2  | 66     | 1,5  |
|   | 20-29                     | 375   | 32,5 | 1.075  | 34,2 | 1.450  | 33,8 |
|   | 30-39                     | 504   | 43,7 | 1.288  | 41,0 | 1.792  | 41,8 |
|   | 40-49                     | 210   | 18,2 | 564    | 17,9 | 774    | 18,0 |
|   | 50-59                     | 37    | 3,2  | 109    | 3,5  | 146    | 3,4  |
|   | >59                       | 10    | 0,9  | 48     | 1,5  | 58     | 1,3  |
|   | <i>Non Indicato</i>       | 0     | 0,0  | 10     | 0,3  | 10     | 0,2  |
| <i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER AREE GEOGRAFICHE</i>         | Nord                      | 527   | 45,7 | 1.376  | 43,8 | 1.903  | 44,3 |
|   | Centro                    | 347   | 30,1 | 954    | 30,3 | 1.301  | 30,3 |
|   | Sud                       | 206   | 17,9 | 609    | 19,4 | 815    | 19,0 |
|   | Isole                     | 73    | 6,3  | 204    | 6,5  | 277    | 6,4  |
| <i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI PERSONE-UTENTI</i> | Eterosessuali             | 917   | 79,6 | 2.563  | 81,6 | 3.480  | 81,1 |
|   | Non Fattori Di Rischio    | 133   | 11,5 | 277    | 8,8  | 410    | 9,5  |
|   | Omo-bisessuali            | 97    | 8,4  | 270    | 8,6  | 367    | 8,5  |
|   | Altro                     | 6     | 0,5  | 33     | 1,0  | 39     | 0,9  |
| <i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI QUESITI</i>        | Modalità trasmissione     | 2.614 | 69,5 | 8.083  | 55,4 | 10.697 | 58,3 |
|   | Esami diagnostico-clinici | 520   | 13,8 | 2.844  | 19,5 | 3.364  | 18,3 |
|   | Aspetti psicosociali      | 177   | 4,7  | 526    | 3,6  | 703    | 3,8  |
|   | Prevenzione               | 152   | 4,0  | 752    | 5,2  | 904    | 4,9  |
|   | Disinformazione           | 126   | 3,3  | 938    | 6,4  | 1.064  | 5,8  |
|   | Sintomi                   | 122   | 3,2  | 787    | 5,4  | 909    | 4,9  |
|   | Agente eziologico         | 41    | 1,1  | 357    | 2,4  | 398    | 2,2  |
|   | Altro                     | 15    | 0,4  | 314    | 2,1  | 329    | 1,8  |

\*Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal "Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico, Giugno 1987 – Dicembre 2011". Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: [tvaid@iss.it](mailto:tvaid@iss.it) o scaricato dal sito Internet [http://www.iss.it/binary/urcf/cont/RapportoAttivit di counselling telefonico 1987\\_2011.pdf](http://www.iss.it/binary/urcf/cont/RapportoAttivit%20di%20counselling%20telefonico%201987_2011.pdf)

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

L'attività ISS di ricerca nel campo dell'HIV/AIDS è finanziata dal Programma Nazionale AIDS e da altri Programmi e Organizzazioni ed Istituzioni nazionali ed internazionali, quali il Ministero della Salute, il Ministero degli Affari Esteri, l'AIFA, programmi europei ed extraeuropei. L'attività di ricerca comprende: la ricerca biomedica, i programmi di prevenzione dell'infezione da HIV e le malattie e tumori ad essa associate e la ricerca psico-socio-comportamentale.

#### **3.1. RICERCA BIOMEDICA**

La ricerca biomedica in ISS, nel campo dell'HIV/AIDS, comprende progetti finanziati dal Programma Nazionale AIDS e Progetti finanziati da altri programmi nazionali ed internazionali.

##### **3.1.1. 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 macro aree, 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, i quali dovranno essere completati entro la fine del 2012. Tra gli argomenti più rilevanti si segnalano:

#### Epidemiologia

##### **Studi sulla storia naturale dell'infezione da HIV**

Nel 2011 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 2011 sono continuati gli studi, condotti dal Reparto "Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo" del Centro Nazionale AIDS, per valutare il numero di infezioni da HIV recenti in

differenti popolazioni a rischio di infezione, italiane ed africane, tramite la determinazione dell'indice di avidità (AI). Essendo relativamente economico e standardizzato, il saggio AI viene utilizzato nei paesi in via di sviluppo per stimare contemporaneamente la prevalenza ed il numero di infezioni recenti in popolazioni definite.

### **HIV incidence estimate among individuals with sexually transmitted infections using the HIV avidity index**

Il progetto è uno studio cross-sectional e multicentrico con durata biennale (2011-2012). L'obiettivo è identificare le infezioni recenti da HIV tra gli individui con una IST diagnosticata e stimarne l'incidenza, studiare i determinanti dell'infezione 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, di 5 laboratori di virologia e dell'Istituto Superiore di Sanità come centro coordinatore del progetto.

### *Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini*

Nel corso del 2011 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. Inoltre sono stati effettuati diversi studi preclinici atti a valutare e disegnare nuove strategie vaccinali preventive. Gli studi inseriti in questo sottoprogetto sono ritenuti di basilare importanza per sviluppare approcci vaccinali preventivi e terapeutici e per lo sviluppo 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, che

conferiscono resistenza all'azione degli anticorpi neutralizzanti, vengano preferenzialmente selezionate nel corso della malattia.

Nell'ambito del progetto sono stati arruolati, in Sudafrica ed in Swaziland, 72 individui infettati da HIV a differenti stadi della malattia (24 individui con infezione recente, 24 con malattia cronica e 24 allo stadio tardivo), naïve per la terapia antiretrovirale. L'analisi filogenetica dei virus di HIV ha rivelato che tutti gli individui in studio erano infettati da varianti del sottotipo C di HIV-1, in accordo ai dati di letteratura. Nel corso del 2011 sono state valutate le caratteristiche di sequenza delle 5 regioni variabili della proteina Env gp120, ottenuta da ciascuna variante. I risultati hanno messo in evidenza che la lunghezza della sequenza aminoacidica delle regioni V1 e V4 aumenta in modo statisticamente significativo durante la fase cronica della malattia, se paragonata a quella della fase iniziale. Inoltre i dati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo del numero dei siti potenziali di N-glicosilazione (PNGS), durante la fase cronica, nella porzione C-terminale della regione V1 e una tendenza di questo numero ad aumentare nelle regioni V4 e V2, sempre durante la fase cronica. Infine, è stato evidenziato che la regione V5 acquisisce una maggiore carica positiva nel passaggio dallo stadio cronico allo stadio tardivo della malattia e che questa variazione è statisticamente significativa. I dati hanno portato ad ipotizzare che questi cambiamenti possano correlare allo sviluppo di varianti in grado di resistere alla risposta immune dell'ospite, in particolare all'azione degli anticorpi neutralizzanti.

Questi studi potranno fornire preziose indicazioni per lo sviluppo di un vaccino preventivo, in grado di bloccare 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, coordinato dal Reparto "Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo", del Centro Nazionale AIDS, prevede la caratterizzazione dei sottotipi di HIV circolanti nelle popolazioni di migranti in Italia, nonché 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. Tutto questo 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.

Nel completo anonimato, sono stati arruolati attualmente (dati aggiornati al 2011) 100 pazienti HIV-positivi, provenienti da diversi Centri clinici italiani. La maggior parte dei pazienti proveniva dal Brasile, Nigeria e Marocco. In misura minore erano presenti pazienti dalla Thailandia, Togo, Ucraina,

Burkina Faso, Camerun, Cuba ed Etiopia. L'analisi filogenetica dei virus HIV infettanti, effettuata su coloro che avevano una carica rilevabile di HIV nel plasma, ha rivelato che erano presenti i sottotipi di HIV-1 A, B, C, F, G e J ed una percentuale di sottotipi ricombinanti, non presenti sul territorio nazionale.

Lo studio contribuirà a comprendere le dinamiche dell'infezione da HIV non solo nella popolazione dei migranti in Italia, ma anche nella popolazione italiana.

#### **Evaluation of the HIV-1 Tat protein at physiologically hypoxic conditions**

Scopo del progetto, coordinato dal Reparto "Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia", del Centro Nazionale AIDS, è la determinazione degli effetti della tensione di ossigeno sulle attività biologiche esercitate dalla proteina Tat di HIV-1, in particolare, sulle cellule dendritiche generate a partire dai monociti del sangue periferico e pertanto denominate MDDC. L'importanza di questi studi nasce dall'osservazione che numerose attività biologiche, comprese quelle della proteina Tat, variano a seconda della tensione di ossigeno presente nell'ambiente circostante. Poiché la proteina Tat può essere utilizzata nell'uomo come vaccino preventivo o terapeutico contro l'HIV/AIDS, è essenziale, per gli studi in vitro volti a chiarire i suoi effetti ed il suo meccanismo di azione, mettersi quanto più possibile nelle condizioni degli studi in vivo, dove è noto che la tensione di ossigeno è di molto inferiore a quella utilizzata nei comuni incubatori.

#### **The Env/Tat HIV entry complex: role in HIV infection and impact for vaccine development**

Gli studi, coordinati dal Reparto "Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia" del Centro Nazionale AIDS, hanno evidenziato che le proteine Tat ed Env di HIV-1 (Env è il costituente dell'involucro virale responsabile del legame e dell'internalizzazione del virus nella cellula) formano un complesso stabile che modifica sostanzialmente i) le modalità con le quali il virus entra nella cellula bersaglio, ii) il tipo di cellula preferenzialmente colpita, iii) e la suscettibilità del virus all'attività neutralizzante degli anticorpi. Scopo del progetto è la determinazione del ruolo del complesso Tat/Env nella patogenesi dell'infezione da HIV e le implicazioni di queste nuove acquisizioni sullo sviluppo di vaccini contro l'HIV/AIDS.

#### **Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Non Human Primate Model**

Nel corso dell'infezione con HIV, nonostante vengano prodotti anticorpi neutralizzanti, il virus continua a replicare evadendo con diversi meccanismi le risposte immuni. Il rivestimento esterno Env è caratterizzato da una elevata variabilità e lo sviluppo di un immunogeno che induca anticorpi

con attività neutralizzante contro diversi isolati di HIV, resta ancora problematica. I progressi nella patogenesi dell'infezione da HIV, hanno messo in luce che i geni non strutturali possono essere attori fondamentali nel controllo e nella diffusione dell'infezione. Infatti, anticorpi contro le proteine non strutturali Tat e Nef sono stati associati con la fase asintomatica della malattia e con un ritardo nella progressione clinica. Nell'ambito del presente progetto si è ipotizzato che una combinazione di anticorpi (IgG, IgM) contro le proteine strutturali e non strutturali di HIV, abbia la potenzialità di bloccare l'infezione o di eradicare il virus nei santuari del virus. A tale proposito, il progetto, coordinato dal reparto di "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani", del Centro Nazionale AIDS, ha due obiettivi principali: 1) lo studio delle risposte anticorpali in scimmie vaccinate con Tat e  $\Delta$ V2-Env (una proteina Env recante una delezione nella sua regione V2) di HIV o con antigeni di SIV con particolare riguardo al profilo delle IgG e sottoclassi di IgG e 2) la generazione di anticorpi antivirali ricombinanti (mono- o bi-specifici) per interventi terapeutici (adulti, età pediatrica, gravidanza) a sostituzione o ad ausilio delle correnti terapie antiretrovirali che seppur efficaci, si caratterizzano per la loro potenziale tossicità nei pazienti trattati.

#### **From semen to mucosal infection: an open window for preventative and therapeutic interventions against HIV/AIDS**

L'esposizione vaginale/rettale allo sperma di individui infetti con HIV è ad oggi il maggior rischio di contrarre l'infezione con questo virus. E' pertanto importante espandere ed approfondire le conoscenze dei meccanismi patogenetici conseguenti all'esposizione vaginale o rettale con sperma infettato da HIV, al fine di approntare interventi preventivi o terapeutici per bloccare la trasmissione mucosale dell'infezione. Il tratto genitale maschile (GT), un compartimento immunologicamente separato dal sangue, alberga HIV e rappresenta un potenziale serbatoio virale. Inoltre fattori solubili presenti nel sistema genitale dell'ospite sono ritenuti svolgere un ruolo chiave nella trasmissione virale. In tale ambito, il progetto coordinato dal reparto di "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani", del Centro Nazionale AIDS, ha l'obiettivo di studiare nel modello animale del macaco, la cascata di eventi patogenetici dell'infezione mucosale a partire dal seme fino all'infezione *de novo* della mucosa (inseminazione) con il virus cell-free o cellulo-associato. A questo proposito il lavoro è focalizzato 1) allo studio dello stato del genoma virale (integrato non integrato); 2) alla quantizzazione e caratterizzazione biologico-molecolare del virus presente nel tratto genitale maschile rispetto a quello presente in altri tessuti o sangue. Le nuove conoscenze acquisite da questo lavoro saranno importanti per lo sviluppo di nuove classi di microbicidi,