

### **1.2 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, quali iniziative programmate nell'ambito dell'attività informativa sull'AIDS, la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, l'utilizzo del test anti HIV, gli indirizzi della ricerca in materia di AIDS, l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali per l'HIV.

Tali attività e 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.

#### **Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG) - aggiornamento 2014**

In linea con quanto già fatto in altre nazioni, il Ministero della Salute, dal 2010, rende pubbliche sul suo sito le *“Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG)”*.

Le LG hanno l'obiettivo di fornire elementi di guida sia per la prescrizione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) sia per la gestione complessiva dei pazienti HIV-positivi. Sono dunque rivolte agli infettivologi, agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare della persona con HIV in trattamento, ma anche alle associazioni di pazienti, agli amministratori, ai decisori politici degli organismi di salute pubblica e, più in generale, a tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo, per proporsi come un autorevole punto di riferimento comune.

La partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e alla stesura dei contenuti, fin dalla prima edizione (2010) all'aggiornamento del 2014, ha visto protagonisti diversi organismi istituzionali, numerosi specialisti e le associazioni dei pazienti: le LG, infatti, sono state redatte su mandato del Ministro della Salute, al Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con la Commissione Nazionale per la lotta all'AIDS, la Consulta delle Associazioni per la lotta all'AIDS, la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali e l'Agenzia Italiana del Farmaco che ha messo a disposizione le sue competenze.

Tale ampio coinvolgimento ha avuto, a monte, il razionale di favorire un'ampia condivisione dei contenuti, premessa fondamentale per prevederne una corretta applicazione pratica sul territorio. Inoltre, le stesse LG hanno costituito l'elemento base su cui sono stati redatti i Piani Diagnostico-Terapeutici (PDT) regionali, finalizzati alla razionalizzazione della spesa, a fronte della appropriatezza delle prescrizioni.

La cART è oggi riconosciuta di indubbio beneficio per la persona con HIV per bloccare la replicazione virale, prevenire le complicanze ed evitare la forma conclamata della patologia detta AIDS (Sindrome da Immunodeficienza Acquisita), garantendo così una prospettiva di vita a lungo termine del paziente.

Il trattamento della persona con HIV riduce notevolmente la possibilità di trasmettere l'infezione. In conseguenza, anche se al momento non è possibile eradicare il virus da una persona che ha contratto l'infezione (ossia guarire definitivamente da essa), la diagnosi tempestiva di HIV e la presa in carico dei pazienti da parte delle strutture competenti, oltre che servire alla cura dei pazienti stessi, rappresentano un intervento di sanità pubblica in grado di ridurre la trasmissione del virus.

La cART oggi è basata su un'ampia scelta di farmaci e regimi, che vanno dalle molecole di nuova generazione ai farmaci già in uso da tempo, ancora attivi, ai quali, dopo la scadenza del loro brevetto, si aggiungono i farmaci equivalenti\*.

Per essere efficace ed evitare/ridurre il rischio d'insorgenza di resistenze, deve essere non solo condotta nel rispetto dei principi che ne garantiscono un'efficacia duratura, ma anche personalizzata a seconda delle caratteristiche cliniche, sociali e comportamentali del paziente. La cART richiede un'assunzione quotidiana e assidua dei farmaci, che è stata ed è la chiave del successo terapeutico raggiunto in questi anni. La sua tollerabilità, infine, è un fattore cruciale per la continuità della cura e all'aderenza del paziente.

Le LG, essendo basate su prove di evidenza ricavate dalla letteratura scientifica, e su una valutazione esperta della stessa, consentono di indirizzare la prescrizione e la gestione delle terapie secondo parametri di efficacia e appropriatezza. Gli elevati standard di cura e i notevoli risultati ottenuti dalla cART nel nostro Paese, che ci vengono riconosciuti in tutto il mondo, sono un punto di

---

\*Un farmaco equivalente è una copia del suo farmaco di riferimento (farmaco "di marca" o "griffato") presente sul mercato già da molti anni e il cui brevetto sia scaduto; esso ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento. (Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219). Maggiori informazioni sul sito [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)

eccellenza ascrivibile sia all'elevata qualità della rete delle strutture per le malattie infettive, che da subito si è fatta carico della gestione della patologia, sia alla costante collaborazione tra la rete clinico-assistenziale e le numerose professionalità, anche in ambito istituzionale e sociale, presenti sul nostro territorio.

A tal proposito, oggi è possibile affermare che circa il 90% dei pazienti in trattamento ha raggiunto una carica virale plasmatica non rilevabile, parametro indicatore sia dello stato di salute del paziente (assieme ai livelli di linfociti T CD4+), che attualmente ha una spettanza di vita molto simile a quella di una persona sieronegativa di pari età, sia del potenziale trasmissivo dell'infezione stessa. Al raggiungimento di tale ragguardevole risultato, ha certamente concorso il progetto delle LG del Ministero della Salute, fornendo uno strumento valido - al fine di garantire standard di prescrizione e cura qualitativamente elevati, appropriati e il più possibile omogenei sul territorio nazionale – che, accompagnato ad un percorso di ottimizzazione delle risorse, in alcune regioni ha portato ad una riduzione della spesa farmaceutica pro capite.

L'edizione del 2014, oltre ad avere aggiornato tutte le parti in merito alle evidenze scientifiche disponibili, propone particolari novità sul perché, quando e come iniziare la terapia antiretrovirale di combinazione (cART), sul mantenimento in cura, sul trattamento della coinfezione HIV/HCV a seguito dell'avvento dei nuovi farmaci ad azione diretta contro l'HCV, sui costi della cART e i farmaci equivalenti.

Le LG sono consultabili alla pagina:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2261\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2261_allegato.pdf)

### **1.3 PIANO DI INTERVENTI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS ANNO 2014**

Nel 2014 è stato finanziato il seguente progetto: “*Il monitoraggio epidemiologico molecolare dei sottotipi e delle forme circolanti di HIV quale intervento di prevenzione*”. Il progetto è coordinato dal Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il virus HIV, agente eziologico della Sindrome da Immunodeficienza Acquisita, è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione dei ceppi del virus circolanti. Attualmente, l'HIV viene classificato in tipi, gruppi, sottotipi e sub-sottotipi. Sono noti due tipi di HIV: il tipo 1 (HIV-1) e il tipo 2 (HIV-2). Entrambi i virus sono causa di una immunodeficienza, ma presentano differenze nelle caratteristiche biologiche, nella struttura genomica, nella patogenicità e nella trasmissibilità. L'HIV-1 è il tipo largamente predominante ed è responsabile della pandemia ed è suddiviso nei gruppi M (Major group), O (Outlier), N (New

oppure Non M Non O) e il recentissimo P (Pending the identification of further human cases oppure Putative). La maggior parte delle infezioni, al mondo, è sostenuta da varianti appartenenti al gruppo M di HIV-1. Questo gruppo è ulteriormente suddiviso in sottotipi (denominati A, B, C, D, F, G H, J, K) e sub-sottotipi (A1, A2 e F1, F2, sub-sottotipi dei sottotipi A ed F, rispettivamente). Nelle aree geografiche dove sono presenti multipli sottotipi, due o più di essi possono ricombinarsi tra loro dando origine a forme ricombinanti o CRF (Circulating Recombinant Forms) (Robertson, 2000), o a forme ricombinanti “complesse” (cpx) (<http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/REVIEWS/PEETERS2000/Peeters.html>). Fino a Settembre 2014 sono state identificate almeno 66 CRF e cpx (<http://www.hiv.lanl.gov>).

La distribuzione dei sottotipi e delle CRF di HIV-1 varia a seconda delle aree geografiche. Mentre il sottotipo B è predominante in un’ampia superficie geografica che comprende gli USA, l’Europa e l’Australia; esso è responsabile del 10% del totale delle infezioni da HIV-1. Invece, il sottotipo C prevalente nell’area, più ristretta, della penisola indiana, dell’Africa Australe e del Corno D’Africa, è responsabile di circa il 50% delle infezioni al mondo. Si stima che le CRF, presenti maggiormente in Africa Centro-Occidentale e nell’Est asiatico, siano responsabili di circa il 20% delle infezioni totali (dati aggiornati al 2007) e che, fatto epidemiologicamente rilevante, la frequenza delle infezioni dovute a queste forme sul totale delle infezioni sia andata costantemente crescendo nel tempo.

La distribuzione globale dei ceppi di HIV si evolve in continuazione, attraverso gli scambi commerciali, i viaggi, le missioni militari e le migrazioni. In particolare nei paesi occidentali, compresa l’Italia, le infezioni sostenute da sottotipi non-B sono in continuo aumento.

La presenza di numerosi sottotipi e CRF può avere importanti ripercussioni sulla Sanità pubblica. Varianti di differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di sfuggire alla risposta immune dell’ospite e, soprattutto all’azione dei farmaci antiretrovirali, presentando forme con mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali. Inoltre, i sottotipi e le CRF possono mostrare differenti capacità di essere trasmessi e di causare una differente progressione della malattia. Infine, la variabilità genetica del virus ha un impatto notevole sulla diagnosi di laboratorio infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni sul monitoraggio di routine della presenza del virus nel sangue degli individui sottoposti a terapia antiretrovirale.

I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell’Istituto Superiore di Sanità indicano che in Italia erano presenti, alla fine del 2012 quasi 57.000 persone infettate dal virus HIV. La distribuzione per modalità di trasmissione dell’infezione è passata dal 76,2% dei casi dovuti all’uso di droghe e allo scambio di aghi e siringhe infette, riscontrati alla metà degli anni ’80, al 42,7% dei casi dovuti a

pratiche eterosessuali non protette riscontrati alla fine del 2012. I casi di trasmissione per rapporti omosessuali non protetti sono, attualmente, il 37,9% del totale (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2013). I dati del COA indicano anche che la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2012 è stata del 25,7%. Sempre nel 2012, la distribuzione degli stranieri infettati dal virus per area geografica di provenienza mostra che il 47,2% degli stranieri con una nuova diagnosi di infezione da HIV proveniva dall'Africa, il 25,6% dai Paesi dell'Europa centrale e orientale, il 20,2% dall'America meridionale e il 4,8% dall'Asia (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2013).

Parallelamente all'aumento dei casi di infezione da HIV negli stranieri residenti in Italia si è riscontrato un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B sul totale delle infezioni da HIV nella popolazione italiana, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Dati preliminari, ottenuti con uno studio finanziato dal Ministero della salute, indicano la presenza, nelle differenti popolazioni di migranti del Nord, Centro e Sud Italia, di un rilevante numero di sottotipi di HIV e di forme ricombinanti, anche molto complesse, o addirittura uniche (URFs, Unique Recombinant Forms) e una prevalenza del sottotipo B solamente intorno al 20% (Sanarico et al, in preparazione). I dati italiani sono in linea con quelli degli USA e dell'Europa, che indicano un aumento della proporzione delle infezioni da sottotipi non-B in queste aree.

Il sempre maggiore aumento del numero di sottotipi e CRF nelle aree geografiche del mondo, può essere tenuto sotto controllo solamente tramite una continua sorveglianza delle dinamiche di queste forme, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, l'OMS ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità è parte integrante. Inoltre, le indicazioni dello European Center for Disease Prevention and Control per combattere l'infezione da HIV, prevedono programmi di intervento e di controllo delle varianti virali circolanti a livello locale, sia nella popolazione generale, sia in particolari popolazioni sensibili e maggiormente vulnerabili (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC Technical Report - Migrant health: access to HIV prevention, treatment and care for migrant populations in EU/EEA countries. Stockholm, 2009). In linea con queste indicazioni, molti paesi europei ed extraeuropei, hanno stabilito reti per la sorveglianza molecolare delle varianti circolanti nel territorio.

Il progetto proposto è stato finalizzato alla valutazione dell'eterogeneità delle varianti di HIV nelle popolazioni più sensibili e vulnerabili ovvero, secondo la definizione dell'ECDC, uomini che fanno sesso con altri uomini (MSM), sex workers, migranti, persone che utilizzano droghe iniettabili.

Il progetto si è avvalso della collaborazione dei Centri Clinici già coinvolti ed è stato esteso ad altri Centri attivi sul territorio nazionale, consentendo di sperimentare un network funzionale ad una sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia.

Il progetto si articolava come segue:

**OBIETTIVI:**

1. Raccolta di dati omogenei sul territorio relativi alla variabilità di HIV nelle popolazioni vulnerabili italiane e straniere.
2. Monitoraggio dei sottotipi e delle forme di ricombinanti di HIV nelle popolazioni in studio.
3. Studio, nelle varianti virali, della diffusione delle mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali.

**METODOLOGIA**

Autorizzazione etica

Ciascun centro dovrà proporre lo studio al proprio Comitato etico da cui dovrà ottenere la partecipazione allo studio. I partecipanti allo studio dovranno preventivamente essere informati delle finalità e modalità dello studio e dovranno firmare un consenso informato allo studio.

**PARTECIPANTI**

Campioni di plasma e di sangue intero saranno raccolti da 400 (in totale) individui HIV-positivi appartenenti a popolazioni sensibili e vulnerabili, italiani e stranieri, afferenti a centri clinici dislocati su tutto il territorio italiano. I campioni potranno essere raccolti nell'ambito delle attività di routine del centro clinico. Verrà richiesto un volume di 1,5-2 ml di plasma e di 2 ml di sangue intero da ciascun partecipante. I campioni così raccolti dovranno essere conservati a -80°C o a -20°C fino al momento della spedizione al Centro Nazionale AIDS dove verrà effettuata la sottotipizzazione del virus HIV infettante e verranno identificate le eventuali mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

La gestione dei campioni sarà effettuata in base alle indicazioni fornite attraverso una dedicata "Procedura Standard Operativa" (SOP), fornita dal Centro Nazionale AIDS che descriverà le modalità di raccolta, conservazione e trasferimento dei campioni da ogni Centro Clinico al Centro Nazionale AIDS. I campioni saranno accompagnati da informazioni demografiche, cliniche, immunologiche e virologiche da raccogliere in una dedicata Case Report Form (CRF) che sarà fornita dal Centro Nazionale AIDS ad ogni centro clinico partecipante.

### SOTTOTIPPIZZAZIONE DELLE VARIANTI DI HIV-1

I campioni di plasma e sangue saranno utilizzati per la caratterizzazione dei sottotipi e delle forme ricombinanti. La caratterizzazione in sottotipi e CRF di pazienti con carica virale di almeno 100 copie di RNA/ml sarà effettuata sui campioni di plasma. I campioni di sangue intero saranno utilizzati per la sottotipizzazione solo per i pazienti con viremia molto bassa o non rilevabile.

Da un'aliquota di 1 ml di plasma o di sangue intero sarà amplificata una regione di 1,8 kb comprendente l'intero gene codificante per la Proteasi virale e due terzi del gene codificante per la Trascrittasi Inversa. Le regioni amplificate saranno sequenziate e le sequenze allineate ed analizzate per la sottotipizzazione tramite programmi filogenetici in cui saranno inseriti anche sequenze di ceppi di riferimento (puri e ricombinanti) di differenti sottotipi di HIV appartenenti ai gruppi di HIV-1 M ed O.

### ANALISI DELLE MUTAZIONI DI RESISTENZA

La presenza di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali verrà indagata solamente sugli amplificati ottenuti dal plasma e non dal sangue, poiché le cellule del sangue possono albergare genomi di HIV silenti che non corrispondono alla variante del virus al momento più rappresentata e replicante, che si trova nel plasma. Le mutazioni verranno identificate facendo riferimento allo Stanford University HIV Drug Resistance Database (<http://hivdb.stanford.edu/>; Standford HIV).

### RISULTATI ATTESI

Caratterizzazione delle popolazioni in studio attraverso l'analisi delle informazione demografiche, cliniche, immunologiche e virologiche raccolte.

Monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV tra i casi rilevati di HIV-infetti nelle popolazioni sensibili e vulnerabili.

Identificazione e studio della prevalenza di varianti con mutazioni di resistenza alle diverse classi di farmaci antiretrovirali.

### CRITERI ED INDICATORI PER LA VERIFICA DEI RISULTATI RAGGIUNTI

- Dati relativi alle popolazioni in studio quali: età, sesso, provenienza geografica, fattori di rischio per l'infezione da HIV, terapia antiretrovirale pregressa ed in corso, presenza di co-infezioni, parametri clinici, immunologici e virologici.
- Dati relativi al numero di sottotipi e forme ricombinanti di HIV circolanti tra le popolazioni di in studio;
- Dati relativi al numero e al tipo di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali,

### COERENZA ED INTEGRAZIONE

Il progetto integra attività, precedentemente finanziate dal Ministero della Salute, per le indagini sui sottotipi di HIV circolanti nella popolazione di migranti in territorio italiano; esso permette, inoltre,



di estendere il monitoraggio epidemiologico delle varianti di HIV, già avviato dal CNAIDS in collaborazione con il Ministero della Salute, non solo al target migranti ma anche ad altre popolazioni vulnerabili.

Il progetto è, inoltre, coerente con le raccomandazioni dell'ECDC e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sulla necessità di monitorare, anche attraverso la costituzione di Network, la diffusione dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV. A questo riguardo, lo studio si inserisce nell'attività di monitoraggio a livello globale, condotta dall'OMS, attraverso il "WHO Network for HIV Isolation and Characterisation" che ha il compito di raccogliere informazioni dai numerosi gruppi di ricerca al mondo sulle sequenze dei differenti sottotipi e sulle forme ricombinanti di HIV circolanti nelle diverse aree geografiche. Tra i diversi gruppi di ricerca di cui il Network dell'OMS si avvale c'è anche il Centro Nazionale AIDS dell'ISS. Inoltre, l'OMS sente pressante l'eventualità che varianti di HIV resistenti ai farmaci antiretrovirali possano essere trasmesse ad individui naïve per la terapia. Ciò costituisce un grave problema di Sanità Pubblica poiché la trasmissione di tali virus può contribuire al fallimento della "first line therapy". Per questo motivo, tra le raccomandazioni dell'OMS ai paesi che hanno programmi di terapia antiretrovirale, c'è quella di creare sistemi di sorveglianza delle varianti di HIV, a livello locale, portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali per la prevenzione della trasmissione della resistenza farmacologica.

Le attività del progetto, condotte nelle popolazioni vulnerabili, forniscono una risposta completa alla necessità di fornire all'OMS dati relativi al rilevamento di sottotipi di HIV e di forme ricombinanti virali circolanti in Italia, in diverse popolazioni, nell'ambito del monitoraggio delle varianti virali attuato dal "WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation".

#### PIANO FINANZIARIO GENERALE

RISORSE	Euro
Personale	26.000,00
Beni e servizi	23.000,00
Missioni e Meeting	8.000,00
Pubblicazioni	1.500,00
Spese generali (Overhead)	6.500,00
Totale	65.000,00

***Il progetto è ancora in corso di svolgimento.***

#### **1.4 PROGRAMMA CCM 2014 – AZIONI CENTRALI**

È stato finanziato il Progetto “*Sistema di sorveglianza nazionale HIV e AIDS*”. Con l'introduzione delle terapie antiretrovirali l'epidemia da HIV è profondamente cambiata: l'incidenza di AIDS è diminuita e con essa anche il numero dei decessi. Il numero delle persone sieropositive viventi è in aumento e sono cambiate le caratteristiche delle persone colpite; è aumentata l'età mediana delle persone con AIDS e sono cambiati i fattori di rischio: la proporzione dei casi attribuibili alla tossicodipendenza è in netta diminuzione mentre i contatti eterosessuali sono in aumento.

Un fenomeno emergente è l'incremento delle persone che scoprono di essere sieropositive solo al momento della diagnosi di AIDS, ovvero ad uno stadio di malattia molto avanzato. Questo dato suggerisce che una parte rilevante di persone infette, soprattutto fra coloro che hanno acquisito l'infezione per via sessuale, ignora per molti anni la propria sieropositività: ciò gli impedisce di entrare precocemente in trattamento e di adottare quelle precauzioni che potrebbero diminuire il rischio di diffusione dell'infezione.

Per questo motivo, il 31 marzo 2008 con il DM 178, il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, ha istituito il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV. Tale Decreto inserisce l'infezione da HIV nell'elenco delle malattie a notifica obbligatoria, facenti parte della classe III, dove era già presente l'AIDS.

La sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, a copertura nazionale dal 2010, fornisce informazioni importanti sull'epidemia da HIV nel nostro paese. Negli ultimi anni, si osserva un aumento dell'età alla prima diagnosi di HIV e delle diagnosi tra persone che hanno contratto il virus attraverso rapporti sessuali non protetti. In particolare, si osserva un trend in aumento tra gli MSM (uomini che fanno sesso con gli uomini) tra gli italiani, mentre tra la popolazione straniera prevalgono le nuove diagnosi tra la popolazione eterosessuale. Più della metà delle nuove diagnosi avviene molto tempo dopo l'avvenuta infezione, quando il virus ha già iniziato a danneggiare seriamente il sistema immunitario o dopo la comparsa dei primi sintomi, evidenziando, a trent'anni dall'inizio dell'epidemia, ancora una bassa percezione di rischio di infezione.

##### *Soluzioni proposte sulla base delle evidenze*

Rafforzare e sostenere la sorveglianza epidemiologica delle nuove diagnosi di infezione da HIV e delle nuove diagnosi dei casi di AIDS e le attività ad essa correlate per:

- monitorare la prevalenza e l'incidenza delle nuove diagnosi di HIV e dei casi di AIDS analizzando l'andamento per le caratteristiche socio-demografiche e comportamentali; in particolare tra le

persone maggiormente esposte al rischio e tra le popolazioni più vulnerabili così come richiesto a livello Europeo (Comunicazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento Europeo sulla lotta contro l'HIV/AIDS nell'Unione Europea e nei Paesi vicini 2006-2009 e come richiesto a livello mondiale dall'UNAIDS);

- armonizzare i sistemi di sorveglianza HIV e AIDS secondo i requisiti internazionali come espressamente citato nel documento "Comunicazione della commissione al parlamento europeo SEC (2009) 1403 del 26/10/2009" e come richiesto dall'ECDC;
- intensificare la sorveglianza di seconda generazione e comportamentale per comprendere meglio la dinamica dell'epidemia HIV/AIDS in Italia (UNAIDS, Monitoring the Declaration of Commitment on HIV/AIDS, Guidelines on construction on core indicators).

La continua raccolta di dati sull'infezione da HIV e sull'AIDS permette di migliorare la descrizione della diffusione dell'epidemia da HIV in Italia e di identificare le caratteristiche delle persone che si infettano ogni anno con l'HIV. La diffusione annuale di un Report tecnico, con i dati aggiornati di prevalenza e di incidenza e con indicazioni sui sottogruppi di popolazione a maggior rischio di infezione, consente di informare coloro che devono intraprendere decisioni fornendo indicazioni sui sottogruppi di popolazione su cui concentrare i programmi di prevenzione. La presentazione dei dati a incontri nazionali e internazionali permette di integrare i dati italiani con quelli delle altre nazioni. I due sistemi di sorveglianza si inseriscono in un contesto di attività a livello nazionale, internazionale e comunitario, e costituiscono il punto di riferimento principale per ottimizzare le attività di controllo e i flussi informativi relativi all'infezione da HIV.

Il progetto si articolava come segue:

**OBIETTIVO GENERALE:** Rafforzare e sostenere la raccolta sistematica, analisi, interpretazione dei dati delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS.

Indicatori di risultato:

- Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV e casi di AIDS effettuate in Italia.
- Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e casi di AIDS.
- Analisi delle variabili cliniche e comportamentali presenti nelle due schede di sorveglianza.
- Diffusione dei dati tramite Report annuale.
- Invio dei dati al Ministero della Salute e al sistema TESSY dell'ECDC.
- Pubblicazioni su riviste internazionali



OBIETTIVO SPECIFICO 1: Completezza delle segnalazioni delle nuove diagnosi di HIV-positività e delle nuove diagnosi dei casi di AIDS.

OBIETTIVO SPECIFICO 2: Validità e qualità dei dati del Sistema di Sorveglianza delle nuove diagnosi di HIV-positività e delle nuove diagnosi dei casi di AIDS.

OBIETTIVO SPECIFICO 3: Monitoraggio dell'andamento temporale, geografico e le caratteristiche socio-demografiche e comportamentali delle nuove diagnosi di HIV-positività e delle nuove diagnosi dei casi di AIDS.

#### PIANO FINANZIARIO GENERALE

	Risorse	Totale in €
Personale		70.000,00 €
Beni e servizi		1.000,00 €
Missioni		1.800,00 €
Spese generali		7.200,00 €
.....		
<b>Totale</b>		<b>80.000,00 €</b>

#### RISULTATI

Con l'istituzione del Sistema di Sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, sono presenti in Italia due sistemi di sorveglianza che raccolgono dati sull'infezione da HIV/AIDS: la sorveglianza HIV, che raccoglie informazioni al momento della prima diagnosi di infezione da HIV e il Registro Nazionale AIDS, che raccoglie informazioni al momento della diagnosi di AIDS. I due sistemi hanno schede e flussi di segnalazione diversi fra loro, ma coincidono nella raccolta di alcune informazioni.

L'obiettivo principale di questo progetto è stato l'armonizzazione di questi due sistemi di sorveglianza così come previsto dall'ECDC che suggerisce la realizzazione di un unico sistema di raccolta dati, HIV congiunto con l'AIDS, con un'unica scheda e un unico flusso di dati, come già accade in tutti i paesi europei tranne che in Danimarca, Islanda, Malta, Norvegia e Spagna.

Nell'ottica della realizzazione di un impianto normativo che permetta la realizzazione di un unico sistema di sorveglianza si è reso necessario armonizzare il Registro Nazionale AIDS con il nuovo sistema di sorveglianza HIV, provvedendo, in una prima fase, alla informatizzazione dell'archivio cartaceo del Registro Nazionale AIDS, costituito da più di 65.000 schede individuali, raccolte dal 1982 ad oggi.

Il gruppo di lavoro costituito da ricercatori del Centro Operativo AIDS ha collaborato con il Servizio Informatico e Documentazione (SIDBAE) dell'Istituto Superiore di Sanità con lo scopo di migliorare, completare e perfezionare le procedure di informatizzazione.



Rilevato che:

- le copie digitali dei documenti, grazie ad opportuni accorgimenti (backup periodici), hanno una durata pressoché illimitata;
- la documentazione digitale, protetta da password offre tutte le garanzie di privacy (DL 07/03/2005 n. 82, che istituisce il Codice dell' Amministrazione Digitale - CAD);
- la documentazione digitale permette agevolmente, alle persone autorizzate, la ricerca veloce del documento desiderato;
- la copia in PDF di un documento è equivalente alla copia cartacea così come previsto dalla normativa vigente;

i collaboratori del Servizio Informatico e Documentazione (SIDBAE) hanno dovuto adeguare in parte il materiale hardware e software a disposizione dell'Istituto Superiore di Sanità. Per la parte mancante è stata acquistata l'attrezzatura informatica necessaria al fine della realizzazione degli obiettivi del progetto.

Sono state, altresì, definite le caratteristiche professionali del personale da arroolare per poter procedere alla informatizzazione dell'archivio cartaceo del Registro Nazionale AIDS.

L'intero archivio AIDS è stato dapprima organizzato e ordinato in modo tale da renderne più facile la consultazione e il controllo. E' stato poi, utilizzato uno scanner ad alta definizione capace a digitalizzare pagine di formato A3 ed è stato aggiornato un computer con un software appropriato alla creazione e alla archiviazione dei PDF prodotti, successivamente sono stati, inoltre, acquistati personal computer maggiormente performanti e più idonei al tipo di lavoro da eseguire.

È stato testato il protocollo operativo della digitalizzazione delle schede cartacee in formato PDF ed è stato effettuato il controllo di qualità della scannerizzazione.

Il protocollo operativo è stato definito ed organizzato in 7 step, come di seguito elencati:

- 1) consultazione dell'archivio cartaceo ed adeguamento della scheda alla fase di scansione;
- 2) scannerizzazione di ciascuna pagina della scheda di caso di AIDS selezionata la quale può contenere da 2 a 30 pagine;
- 3) creazione e-salvataggio del PDF della scheda;
- 4) controllo grafico delle singole pagine di ciascuna scheda (verifica del testo e rispetto dei margini);
- 5) controllo della corrispondenza tra la scheda scannerizzata e i dati già inseriti nel database del RNAIDS per lo stesso individuo;
- 6) controllo random (settimanale) della correttezza delle schede inserite nell'ultima settimana;
- 7) backup settimanale su due Hard disk.

In base ai risultati ottenuti durante l'ultimo semestre di attività, è stato possibile stimare che ogni, anno sarà possibile digitalizzare, controllare ed effettuare il link tra la scheda dati e la parte anagrafica all'incirca di 11.000-13.000 schede.

Il tempo necessario, pertanto, per completare la digitalizzazione dell'archivio AIDS dall'inizio dell'epidemia ad oggi è stato stimato essere di almeno 6 anni. A questi se ne dovranno aggiungere



degli altri in considerazione del fatto che il flusso di arrivo delle schede di notifica dei casi di AIDS è continuo nel tempo ed attualmente è pari a circa 1.000 casi l'anno.

#### **1.5 PROGETTI DI RICERCA FINANZIATI CON I FONDI PREVISTI DALLA LEGGE 27**

##### **DICEMBRE 2006, N. 296**

La Consulta delle Associazioni per la lotta all'AIDS ha proposto la realizzazione di diversi progetti di ricerca, finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296, nell'ambito dei quali sono stati realizzati interventi in tema di lotta contro la diffusione dell'epidemia da HIV.

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

I risultati finali dei progetti, presentati alla Consulta e alla Commissione nazionale AIDS, costituiscono un utile riferimento per le associazioni che operano nel settore e un aggiornamento per la popolazione interessata alle strategie di prevenzione innovative e mirate.

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

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

[http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=200&area=aids&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=200&area=aids&menu=vuoto)

Nel 2014 è stato finanziato il seguente progetto: *"Il ruolo delle associazioni nella "retention in care" delle persone con infezione da HIV in Italia"*. Il progetto è coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS di Roma con la collaborazione di alcune associazioni della Consulta nazionale AIDS, la sua durata è di diciotto mesi.

Negli ultimi anni grande attenzione è stata dedicata alle strategie di intervento finalizzate ad una diagnosi tempestiva di infezione da HIV e alle modalità per legare le persone con infezione da HIV alle strutture sanitarie e garantirne il mantenimento in cura. Un appropriato "Continuum delle Cure" delle persone con infezione da HIV è rilevante sia per la prognosi di ogni paziente (*Mugavero 2013*) che per ridurre la trasmissione del virus HIV a livello di comunità (*Das 2010*). In generale, per continuità delle cure (Continuity of patient care) si intende "l'assistenza sanitaria prestata su base continuativa a partire dal primo contatto, che segue il paziente attraverso tutte le fasi della sua presa in carico" (*National Library of Medicine*). Nel caso dell'infezione da HIV la continuità delle cure può essere compromessa in varie fasi e influenzata da diversi fattori che comprendono la diagnosi tardiva di HIV, insufficiente contatto con l'ambiente di cura (linkage to care); inizio tradivo della terapia antiretrovirale (ART), cura irregolare e scarso mantenimento nel progetto di cura (Retention in Care) (*Gardner 2011*).



Dai dati dei CDC, emerge che negli Stati Uniti solo il 66% delle persone con infezione da HIV viene inserito nel percorso di cura entro tre mesi dalla diagnosi e che una volta che al paziente viene comunicata la diagnosi ed iniziata una terapia, si ha un'ulteriore riduzione del mantenimento in cura (37%) fino a risultare che solo circa un quarto delle persone con infezione da HIV ha una carica virale non rilevabile (*Rebeiro 2013; Gardner 2011*). Anche se i dati provenienti da paesi europei sono meno drammatici dei dati USA, mostrando quote più elevate di persone con infezione da HIV trattate efficacemente, la problematica è molto rilevante (*Helleberg 2012*). Si stima che in Italia sarebbero 60mila le persone con HIV che non hanno una viremia controllata, con le conseguenze di rischio clinico e di trasmissione dell'infezione (*Girardi E. ICAR 2014*). La capacità di individuare le persone inconsapevoli di aver contratto l'HIV e far sì che, una volta diagnosticate, rimangano agganciate al percorso di cura, dipende dall'efficienza del sistema sanitario. Nel sistema di accreditamento all'eccellenza proposto dalla Joint Commission International (JCI) uno degli standard "centrati sulla persona" prevede che l'organizzazione del sistema sanitario coordini i propri servizi con quelli forniti da altre strutture e soggetti presenti sul territorio al fine di assicurare la continuità assistenziale.

#### **Dati relativi al fenomeno:**

Uno studio sulla Retention in Care (RiC) è stato condotto nell'ambito del sistema di sorveglianza HIV di Modena (*Lazzaretti 2012*). 962 soggetti adulti e residenti in provincia di Modena diagnosticati tra il gennaio 1996 e dicembre 2011 sono stati inclusi. 891 erano legati alle cure (92,6%) e 96 (10,8) sono morti durante il periodo di studio. 625 pazienti (78,6%) erano in cura e 170 (21,4%) erano persi al follow-up (LTFU). 570 pazienti erano in ART e 516 (90,5%) di loro avevano HIV RNA non rilevabile. I fattori associati alla perdita all'osservazione (LTPU) sono risultati la giovane età, l'origine straniera e l'uso di droghe. Altri dati preliminari provengono da uno studio pilota condotto all'Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani", in persone con nuova diagnosi di infezione da HIV (*Fusco FM. ICAR 2014*). Nel periodo 2005-11, 881 pazienti adulti hanno ricevuto diagnosi di HIV, 83 non hanno mai iniziato la cura. La "Retention in Care" (RiC) è stata valutata sulla base di tre indicatori (almeno 2 visite a distanza  $\geq$  90 giorni in 12 mesi - indicatore HRSA -, constancy, gaps in care). La percentuale complessiva HRSA è 91,8%, In termini di costancy, il 72,1% dei pazienti riceve visite di controllo in più del 50% dei trimestri analizzati. Mentre il 68,7% dei pazienti non presenta gap superiori a 6 mesi. Complessivamente, il 23,6% dei pazienti sono considerati persi al follow-up. Tra questi, il 66% esce dal progetto di cura entro 2 anni

dalla diagnosi. I pazienti persi al follow-up sono più frequentemente di origine straniera, mostrano livelli più bassi di CD4 e più elevati di carica virale all'ultima visita registrata. Uno scarso mantenimento in cura si associa alla giovane età e ad un più lungo periodo di presa in carico. Di contro un alto livello di mantenimento in cura si associa a valori più bassi di cellule CD4+ e alta carica virale al momento della diagnosi.

**Aspetti critici sui quali si ritiene necessario intervenire:**

Molti interventi sono stati proposti per evitare la perdita dei pazienti e garantire la retention in care (*Brennan 2014*). Un approccio efficace e sostenibile per il trattamento e la cura di HIV richiede il coordinamento e la collaborazione tra i pazienti e le loro famiglie, gli interventi a livello di comunità e gli operatori sanitari. Sia negli USA che in paesi a scarse risorse finanziarie, le associazioni e le organizzazioni non governative sono state coinvolte in diversi interventi di comunità finalizzati a garantire la continuità assistenziale delle persone con infezione da HIV svolgendo diversi ruoli in diverse fasi del processo di cura del paziente, tra i quali il Linkage Case Management; Peer or Paraprofessional Patient Navigation, il Peer Outreach Approaches (*Mugavero MJ 2013*).

Il ruolo delle organizzazioni e reti di persone sieropositive di comunità è da tempo riconosciuta come importante nella risposta all'HIV. Inoltre, sistemi sanitari sono spesso oberati nel soddisfare le esigenze create dalla epidemia. In questo contesto, le organizzazioni a base comunitaria hanno assunto un ruolo centrale nel rispondere alla crisi. Sono necessari modelli innovativi di erogazione dei servizi orientati alla comunità in tutto il continuum di cura, dalla diagnosi di HIV all'inizio del trattamento e conservazione a lungo termine di cura. Tali modelli di erogazione di assistenza devono affrontare gli ostacoli relativi al servizio riferiti dai pazienti e sanitari. I partenariati tra i programmi HIV (soprattutto a livello di assistenza primaria) e le risorse basati sulla comunità e il sostegno sono essenziali per collegare efficacemente persone sieropositive ai servizi di cui hanno bisogno, e garantire la continuità delle cure. Queste partnership presentano opportunità per ridurre la stigmatizzazione e la discriminazione HIV-correlate; due dei maggiori ostacoli a garantire un accesso sostenibile alle cure HIV correlate. Nei paesi ad epidemia concentrata, quale l'Italia, molti di coloro che sono più a rischio di infezione da HIV sono spesso emarginati e hanno esigenze particolari che richiedono approcci specifici per l'assistenza sanitaria. Queste popolazioni sono uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (MSM), transgender, i lavoratori del sesso, e le persone che fanno uso di droghe. Anche a rischio maggiore sono i detenuti e i migranti. In Italia, dall'inizio dell'epidemia le organizzazioni e i network di persone sieropositive hanno svolto un ruolo

attivo nel fornire orientamento, sostegno e consulenza alle persone con HIV e AIDS, ed ultimamente si sono concentrate anche sulla diagnosi precoce. In due precedenti progetti di offerta di test per HIV in contesti diversi dai servizi tradizionali con un approccio community-based è stato dimostrato che le associazioni possono svolgere un ruolo fondamentale nel contrastare il fenomeno della diagnosi tardiva dell'infezione da HIV (*Scognamiglio P. ICAR 2014*).

Sul territorio nazionale in questi anni sono state svolte dalle associazioni innumerevoli azioni di miglioramento/mantenimento della compliance e supporto alla RiC. Gruppi di auto aiuto, centri di orientamento e sostegno, azioni di counselling tra pari e non, materiali cartacei specifici, chat e forum tematici, sono gli strumenti maggiormente utilizzati. Allo stesso modo i circuiti di accoglienza per le persone con HIV/AIDS, straniere, emarginate svolgono attività diretta di presa in carico e accompagnamento ai Centri clinici spesso riannodando legami vecchi e nuovi di persone che altrimenti risulterebbero LTFU. Tuttavia non è al momento disponibile nessuna analisi sistematica di queste attività, ne' sono state realizzate iniziative volte a mettere in rete le risorse e a promuovere una valutazione delle diverse opzioni possibili di intervento in questo ambito. Similmente non è disponibile un'analisi del bisogno e di quali possano essere le linee di sviluppo per la programmazione e lo svolgimento di strategie e interventi per l'ottimizzazione della retention in care.

### Piano di valutazione

Obiettivo generale: Contribuire all'implementazione e all'armonizzazione di attività stabili svolte dalle associazioni finalizzate ad ottimizzare la "retention in care" delle persone più vulnerabili.

Obiettivi specifici:

1. Effettuare un censimento su scala nazionale delle attività svolte dalle associazioni volte a favorire la retention in care individuando i punti di forza, le criticità e i possibili sviluppi futuri.
2. Individuare i bisogni dei pazienti relativi ad un'ottimale retention in care: misurare l'accettabilità dei pazienti di interventi svolti dalle associazioni; valutare l'attitudine degli operatori sanitari rispetto ad un ruolo attivo delle associazioni.
3. Condividere i dati emersi dalle 2 indagini conoscitive e le esperienze italiane ed europee di successo; produrre un documento di indirizzo sul ruolo delle associazioni nella "retention in care" delle persone con infezione da HIV.

#### 1. Survey a livello nazionale sul ruolo attivo delle associazioni nella retention.

Azioni e Metodi:

