

indipendente sui farmaci promossa dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed un finanziamento nell'ambito del Programma Nazionale AIDS del Ministero della Salute.

### **2.5.2. Finanziamenti internazionali**

#### **Progetto SIALON II**

##### *Progetto finanziato dalla Commissione Europea*

Il progetto, gestito dall'Azienda Ospedaliera di Verona in collaborazione con il Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ha lo scopo stimare la prevalenza di HIV e Sifilide nella popolazione di uomini che fanno sesso con altri uomini (MSM), considerata una delle categorie a maggior rischio. Il progetto, che è in linea con le priorità del "Piano di lavoro per il 2007" della Commissione Europea ed afferisce al Programma Comunitario di Salute Pubblica, coinvolge tredici Paesi Europei (Italia, Belgio, Bulgaria, Germania, Spagna, Polonia, Lituania, Romania, Portogallo, Inghilterra, Slovacchia, Slovenia e Svezia) ed ha incluso sia gli indicatori GARPR sia le modalità dei sistemi di sorveglianza detti di seconda generazione.

Lo studio prevede di mettere a punto metodologie di sorveglianza innovative indirizzate a gruppi vulnerabili difficili da raggiungere (MSM) sperimentando sistemi di campionamento diversi (time location sampling e respondent driven sampling).

Durante il 2014, è stata completata la fase di raccolta dati in tutti i paesi partecipanti. Con il metodo del Time Location Sampling sono stati raccolti n. 3661 campioni di saliva, con il Respondent Driven Sampling n. 1305 campioni di sangue. Sono stati prodotti i seguenti rapporti tecnici: l'"Evaluation Report" che contiene la valutazione esterna del progetto, il "Prevention Report" con i risultati dell'"Antwerp Prevention Meeting" e specifiche raccomandazioni per la prevenzione, il "Dissemination plan" che include il programma di diffusione dei risultati del progetto nonché le linee guida per le pubblicazioni scientifiche, e il "Report on bio-behavioural survey" che contiene una sintesi dei principali risultati del progetto (TLS e RDS), i dati sugli indicatori GARPR e i risultati dell'Avidity Index per gli MSM risultati HIV positivi nell'indagine RDS.

#### **Long-term persistence of IDLV vectored HIV-Env for induction of protective antiviral antibodies**

*Progetto finanziato dal National Institute of Health (USA) tramite la Simian Vaccine Evaluation Units (SVEU)*

Il progetto, coordinato dalla SVEU e gestito dal Reparto di “Farmacologia e Terapia delle malattie da virus” del Dipartimento del Farmaco, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell’antigene di HIV. Nell’ambito dello studio dei vaccini preventivi è importante sviluppare nuove strategie in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. E’ stato ampiamente dimostrato che i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l’antigene di interesse, generando una forte risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell’uso di questo vettore nell’uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell’ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l’antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprime antigeni di HIV e in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Inoltre cellule dendritiche umane trasdotte con IDLV sono molto efficienti nell’espandere linfociti T antigene-specifici in esperimenti in vitro, dimostrando una potenzialità di sviluppo e di utilizzo nell’uomo. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale.

Nell’ambito di questo progetto, nel 2013 abbiamo prodotto un vettore IDLV basato sul virus dell’immunodeficienza della scimmia SIV (Simian Immunodeficiency Virus), in quanto più efficace nel trasdurre cellule di scimmia. In collaborazione con la Duke University (Durham, North Carolina, USA), abbiamo costruito un vettore esprime gp140 HIV-Env 1086.C (IDLV-Env) e abbiamo immunizzato 6 scimmie (Macaca rhesus) con una sola dose intramuscolo. La risposta immunologica Env-specifica, sia cellulare che anticorpale, è stata valutata a diversi tempi nel sangue periferico fino a 11 mesi dalla singola vaccinazione. I dati ottenuti, non ancora pubblicati, confermano i risultati descritti nei modelli murini, indicando che IDLV-Env è un potente ed efficace delivery system in grado di indurre una risposta immunitaria specifica e duratura nel tempo verso l’antigene di interesse.

### **EARNEST Trial**

*Progetto finanziato dalla European Developing Countries Clinical Trial Partnership*

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 rivolta a 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 nel prossimo futuro, 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 ha arruolato, tra l'aprile 2010 e l'aprile 2011, 1200 pazienti in fallimento (in base a criteri clinici e immunologici) con l'obiettivo di valutare l'efficacia di 2 regimi innovativi (inibitore della proteasi + inibitore della integrasi o inibitore della proteasi in monoterapia) nei confronti di una terapia standard (2 analoghi nucleosidici + un inibitore della proteasi). I pazienti sono stati seguiti per 144 settimane e l'endpoint principale era rappresentato dalla proporzione dei pazienti nei vari bracci dello studio con risposta clinica e immunologica. Lo studio ha avuto anche l'obiettivo di creare un network per la conduzione di trial clinici nei siti partecipanti (14 siti in 5 paesi dell'Africa sub-sahariana: Uganda, Zimbabwe, Kenya, Zambia e Malawi).

Nel 2014 sono stati pubblicati i primi risultati (ottenuti alla 96<sup>a</sup> settimana di follow-up) che dimostrano che il regime contenente un inibitore della proteasi + un inibitore dell'integrasi ed il regime standard hanno avuto un'efficacia simile con 64% e 60% dei soggetti rispettivamente con soddisfacente risposta alla terapia, mentre il regime di monoterapia con un inibitore della proteasi ha avuto un'efficacia significativamente inferiore.

Nell'ambito del trial, l'ISS, oltre a partecipare al Coordinamento generale dello studio, è anche co-responsabile (insieme ai membri del team di uno degli ospedali ugandesi) del sotto-studio 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). Il protocollo del sotto-studio è stato definito e approvato dal Comitato Etico Nazionale Ugandese (paese dove è stato effettuato il sotto-studio). Il sottostudio ha arruolato 124 pazienti (97 donne e 27 uomini). I campioni delle secrezioni genitali sono stati raccolti alla 96<sup>a</sup> settimana di trattamento. Nel 2014 i campioni sono stati inviati presso il laboratorio del Dipartimento del Farmaco dell'ISS dove sono state effettuate le valutazioni virologiche. I primi risultati del sottostudio suggeriscono che le strategie di trattamento

del trial EARNEST sono efficaci anche a livello del compartimento genitale con alti tassi di soppressione della replicazione virale nei campioni di liquido seminale e di secrezioni cervico-vaginali.

## **2.6. PROGRAMMI DI PREVENZIONE E MONITORAGGIO**

### **Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di “buona pratica” indicate dall'European Centre for Disease Control (ECDC).**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

Il progetto è finanziato dal Ministero della Salute e svolto in collaborazione con l'Associazione ASIS Onlus. L'obiettivo generale del progetto è quello di condurre uno studio mirato ad un campione della popolazione giovanile negli specifici luoghi di aggregazione al fine di sperimentare la fattibilità di alcune delle indicazioni di “buona pratica” indicate dall'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) nell'ambito delle aree di azione per la ricerca e gli interventi in sanità pubblica in materia di HIV e AIDS tra cui: conduzione di indagini sui fattori che limitano l'accesso ai servizi socio-sanitari dedicati all'esecuzione del test per la diagnosi dell'HIV; implementazione di studi per il monitoraggio dei comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili (giovani); implementazione di interventi di prevenzione secondo il modello formativo della peer education. Come previsto dal progetto, i contenuti del programma formativo, condivisi in aula con il target giovani, sono stati rielaborati e riadattati per poter essere riproposti quale materiale di informazione da poter diffondere tra la popolazione giovanile attraverso lo Strumento multimediale Open Mind© scaricabile, previa registrazione, dal sito Educazione Digitale.it che è la piattaforma didattica curata dalla Società Civicamente, riservata esclusivamente agli insegnanti della scuola secondaria superiore per la formazione in aula. Il progetto si compone di 4 azioni principali: rilevazione degli indicatori UNGASS per la prevenzione dell'infezione da HIV; l'indagine è stata condotta nei luoghi di maggior aggregazione della popolazione giovanile (classe età 18-24 anni); attività di peer education, ovvero un'azione formativa erogata in gruppi classe di Istituti Secondari di Secondo Grado nella città di Roma, con ragazzi di età 15-17 anni, successiva alla fase di indagine sulla popolazione 18-24 anni; diffusione del contenuto dell'evento formativo tramite uno strumento multimediale condiviso con il Ministero della Salute.

Nel 2014, è stato messo a punto il disegno di studio e del questionario e la guida alla compilazione e sono state individuate le scuole dove svolgere gli interventi formativi e i tempi di somministrazione

dei questionari stessi. Come previsto dal progetto, è stata disegnata e programmata la valutazione dell'intervento formativo. L'obiettivo della valutazione dell'azione formativa è stato quello di verificare quanto la formazione che si è attuata negli Istituti scolastici sia stata adeguata e significativa per far fronte alle esigenze di utenza e committenza. Sono stati misurati i contenuti e come essi siano stati appresi, compresi e assimilati (sapere, saper fare, saper essere). La metodologia di analisi dei dati è stata di tipo quantitativo. I dati raccolti mediante i due questionari sono stati immessi in un data base elettronico costruito ad hoc e sono stati analizzati utilizzando il software SPSS vers.13.0.

L'analisi quantitativa dei dati rilevati tra la popolazione giovanile è stata condotta presso il Centro Nazionale AIDS ed è stata mirata a definire la distribuzione socio-demografica del campione, la distribuzione percentuale del grado di conoscenza dell'infezione da HIV e altre malattie sessualmente trasmesse, il grado di conoscenza delle modalità di accesso al test HIV in Italia e i fattori associati alla difficoltà di accedere ai servizi di diagnosi dell'infezione da HIV, al comportamento sessuale a rischio e all'atteggiamento stigmatizzante.

I contenuti del programma formativo, condivisi in aula con il target giovani, sono stati rielaborati e riadattati per poter essere riproposti quale materiale di informazione da poter diffondere tra la popolazione giovanile attraverso i moderni mezzi di comunicazione multimediale condivisi con il Ministero della Salute.

In considerazione del target giovanile, oggetto dello studio, è stata realizzata la produzione dello strumento educativo multimediale Open Mind® per le lezioni in classe rivolto alle scuole secondarie di II grado quale operazione educativa ovvero un percorso didattico finalizzato alla diffusione di conoscenza e consapevolezza circa i comportamenti sessuali da attuare per prevenire le malattie sessualmente trasmissibili, con particolare attenzione alla sindrome da immunodeficienza (AIDS). Il prodotto è stato reso scaricabile previa registrazione dal sito Educazione Digitale.it che è la piattaforma didattica curata dalla Società Civicamente, riservata esclusivamente agli insegnanti. Grazie alle innovative metodologie didattiche, basate sulle nuove tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT), il prodotto può essere utilizzato per lezioni extracurricolari dinamiche finalizzando il percorso formativo a una serie di obiettivi quali quello di imparare ma anche discutere, riflettere, condividere e cooperare sul tema in studio. Lo stesso materiale educativo/formativo è stato reso disponibile attraverso CD rom.

**Progetto MEET (Meeting the health literacy needs of immigrant populations)**

*Progetto finanziato con il supporto della Commissione Europea - Lifelong Learning Programme/Grundtvig Programme (Project number 540139-LLP-1-2013-1-IT-GRUNDTVIG-GMP)*

Il Centro Nazionale AIDS partecipa al progetto MEET relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS.

Il progetto è realizzato dal Centro Nazionale AIDS in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate in partenariato con: 1) Oxfam Italia (Coordinatore) e Verein Multikulturell – due ONG specializzate nella migrazione, integrazione e intercultura; 2) RITA (UK) - Research Innovation and Transformation – coordinata dalla DR.ssa. Lai Fong Chiu – fondatrice del modello ESC; 3) Polibienestar - University of Valencia's Public Research Institute; 4) CARDET – un'organizzazione di ricerca e sviluppo indipendente basata a Cipro.

Il progetto mira a migliorare le competenze di coloro i quali si occupano della formazione degli adulti in campo sanitario aventi come utenti i migranti. Questo miglioramento è veicolato dall'incremento delle conoscenze riguardo al contesto sociale e culturale dei pazienti, delle conoscenze riguardo l'ambiente sanitario nelle loro comunità domestiche e dalla promozione dell'alfabetizzazione sanitaria all'interno delle comunità migranti. L'intento è di evitare barriere per i migranti nell'accesso all'assistenza sanitaria, attraverso il rafforzamento del riconoscimento della diversità e l'acquisizione di competenze relative alla migrazione da parte degli operatori sanitari.

Il progetto si propone di aggiornare e trasferire il modello di "ESC", creato nel Regno Unito e testato negli ultimi 15 anni in vari paesi dell'UE. Il gruppo di progetto adotta un approccio di buona pratica nello sviluppo del curriculum dell'ESC per assicurare che il lavoro di sviluppo intrapreso dai partner produca risorse che aggiungano valore ai membri del gruppo di destinazione, affrontando le lacune individuate nell'assistenza sanitaria e sociale e gli specifici bisogni di apprendimento di tutti i gruppi target.

Nel 2014, il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) ha avuto il ruolo di coordinare l'analisi dei bisogni, la metodologia di ricerca qualitativa e quantitativa, lo studio delle buone pratiche. Il Centro ha curato le linee guida per la conduzione della need analysis, dell'analisi del contesto e della normativa esistente in materia di accesso ai servizi per l'applicazione del modello di intervento, la redazione del documento finale di need analysis utile alla definizione del manuale di formazione dell'ESC e ai contenuti del corso di formazione, rivolto alle istituzioni dedicate all'istruzione in età adulta e la strutturazione del corso di formazione Grundtvig, una piattaforma e-learning per

formatori e tirocinanti con particolare riguardo alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS. Attraverso i propri referenti, il Centro ha partecipato alle riunioni previste dal progetto che si svolto in Arezzo, Londra e Valencia, nonché al corso di formazione per formatori svolto a Londra.

**Studi virologici ed immunologici delle dinamiche dell'infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia**

*Progetto finanziato nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl – Italia*

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

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

I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità indicano che in Italia la distribuzione per modalità di trasmissione dell'infezione è passata dal 76,2% dei casi dovuti all'uso di droghe e allo scambio di aghi e siringhe infette, riscontrati alla metà degli anni '80, al 42,7% dei casi dovuti a pratiche eterosessuali non protette riscontrati alla fine del 2012. I dati indicano anche che la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2013 è stata del 24%.

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

Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, l'OMS ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale è parte integrante. In linea con queste attività, il Centro è promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle forme ricombinanti circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio italiano e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come suggerito dall'Unione Europea e dall'OMS. Il progetto, brevemente di seguito descritto, è parte di questo programma.

Il progetto è mirato a valutare l'eterogeneità dei ceppi di HIV e le mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali non solo nella popolazione dei migranti, ma anche in altre popolazioni "sensibili", anche di individui di nazionalità italiana, con comportamenti a rischio di infezione da HIV, quali i tossicodipendenti e i detenuti. La raccolta dei campioni biologici da questa tipologia di individui è ancora in corso. Attualmente sono stati raccolti, nell'ambito del presente progetto, 261 campioni da individui migranti nel centro clinico "Spedali Civili" di Brescia. I campioni, insieme 70 campioni da detenuti raccolti in differenti centri di detenzione sparsi sul territorio nazionale sono stati

sottotipizzati e caratterizzati per il sottotipo/CRF infettante e per la presenza di varianti di HIV portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali. L'analisi ha messo in evidenza un'elevata eterogeneità del virus HIV-1 circolante nella popolazione dei migranti, essendosi riscontrata la presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti (in particolare la forma ricombinante CRF02\_AG), presenti, invece, a bassa frequenza quando si considera la popolazione generale italiana di individui infettati da HIV. Nei detenuti è stata anche riscontrata la presenza di sottotipi diversi dal sottotipo B (il più comune in Italia), soprattutto negli individui di nazionalità straniera. E' stata anche riscontrata la presenza di varianti portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali con una frequenza (intorno al 5-10%) in linea con quanto riportato precedentemente in letteratura in diverse popolazioni di individui infettati da HIV. Il progetto è in via di conclusione. I campioni ed i risultati da essi ottenuti, verranno cumulati con altri, raccolti ed analizzati con le stesse modalità, provenienti da altri progetti in modo da avere una ampia panoramica della variabilità dei sottotipi e delle forme ricombinanti del virus HIV-1 circolanti in differenti popolazioni italiane.

**Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione dei ceppi del virus circolanti in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), che varia a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa (inclusa l'Italia) ed in Australia.

La distribuzione geografica globale dei ceppi di HIV è in continua evoluzione, favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni sostenute da sottotipi non-B sono in continuo aumento. La presenza di numerosi sottotipi e CRF può avere importanti ripercussioni sulla Sanità pubblica, poiché alcune varianti di differenti sottotipi possono presentare una diversa sensibilità alla terapia antiretrovirale, con forme con mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali e possono mostrare differente capacità di essere trasmessi ed essere responsabili di una diversa velocità e caratteristica progressione della malattia. Infine, la variabilità genetica del virus ha un impatto notevole sul monitoraggio di routine per presenza del virus nel sangue degli individui sottoposti a terapia antiretrovirale.

Per questi motivi, una strategia di Sanità Pubblica che preveda la continua sorveglianza nel nostro paese delle dinamiche di questi sottotipi e CRF e delle varianti che presentano mutazioni che conferiscono resistenza all'azione dei farmaci antiretrovirali è fortemente auspicabile per ovvii motivi. Il progetto qui brevemente descritto prevede la caratterizzazione dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV-1 presenti in differenti popolazioni di migranti in Italia e l'identificazione di varianti del virus che sono portatrici di mutazioni in grado di conferire resistenza all'azione di uno o più farmaci antiretrovirali.

Nell'ambito del presente progetto sono stati finora raccolti campioni da circa 200 individui migranti da centri clinici disseminati nel Nord, nel Centro e nel Sud del territorio italiano. Nel completo anonimato sono stati raccolti dati demografici, virologici, immunologici e clinici. Gli individui arruolati provenivano da molteplici aree geografiche e includevano i cinque continenti. Per 91 degli individui con carica virale di HIV rilevabile è stato possibile sequenziare le regioni del gene *pol* che codificano per la trascrittasi inversa e la proteasi. Le sequenze sono state utilizzate per determinare il sottotipo o la forma ricombinante infettanti, tramite la generazione di alberi filogenetici. L'analisi ha messo in evidenza un'eterogeneità ampia di sottotipi e forme ricombinanti e la presenza di varianti con mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali. La raccolta, la sottotipizzazione e l'identificazione di varianti di resistenza ai farmaci antiretrovirali e l'analisi dei dati sono ancora in via di completamento.

### **Progetto ESTHER-ITALIA**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

Il Programma Europeo ESTHER è stato creato nel 2001 e l'accordo fondante è stato firmato a Roma dai Ministri della Sanità italiano e francese. Il programma prevede che centri clinici di paesi europei possano "gemellarsi" con altrettanti centri clinici africani per portare avanti progetti comuni di assistenza ai malati affetti da HIV.

Obiettivo generale del progetto, in linea con il 6° obiettivo di Sviluppo del Millennio, è quello di contribuire a fermare ed invertire la diffusione dell'infezione da HIV attraverso la realizzazione di attività finalizzate ad un maggior controllo della malattia in termini di assistenza e cura.

Negli anni, il Programma ESTHER si è esteso a diversi paesi europei e attualmente sono 12 i paesi coinvolti in questo programma di ricerca (Austria, Belgio, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Norvegia, Portogallo, Spagna e Svizzera).

La partecipazione italiana all'Alleanza Europea ESTHER (EEA), finanziata dal Ministero della Salute e coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, si basa attualmente su una rete di diversi centri clinici italiani "gemellati" con strutture sanitarie locali dell'Africa sub-sahariana (Tab. 1).

L'obiettivo principale del progetto è contribuire alla diminuzione della prevalenza della popolazione infetta da HIV e al rallentamento della progressione della malattia nei paesi sub-sahariani.

I centri clinici italiani, in misura diversa e con diverse modalità di approccio alle specifiche problematiche sanitarie locali, hanno finora contribuito allo sviluppo del progetto attraverso attività assistenziali, didattiche e di ricerca, di seguito brevemente descritte:

- realizzazione in loco di specifici percorsi di formazione per personale sanitario e socio-assistenziale;
- permanenza in loco di personale sanitario specializzato per facilitare il trasferimento di competenze tecniche per la gestione ottimale della terapia antiretrovirale;
- realizzazione di specifici programmi di intervento per la prevenzione della trasmissione materno-infantile;
- miglioramento del monitoraggio clinico e laboratoristico dei pazienti in terapia antiretrovirale;
- miglioramento dell'organizzazione sanitaria locale;
- realizzazione di modelli di intervento sanitario mirati alla diagnosi precoce.

**Tab. 1: ESTHER-Italia: centri partecipanti**

| RESPONSABILE             | CENTRO ITALIANO                             | CENTRO AFRICANO   | NAZIONE    |
|--------------------------|---|---|------------|
| 1. GIUSEPPE IPPOLITO     | Istituto Nazionale Malattie Infettive, Roma | Dodoma Hospital   | TANZANIA   |
| 2. MARINA GIULIANO       | Istituto Superiore di Sanità, Roma          | Joint Clinical Research Centre, Kampala                               | UGANDA     |
| 3. RAFFAELLA BUCCIARDINI | Istituto Superiore di Sanità, Roma          | One referral hospital, 2 district hospitals, 4 health centers, Tigray | ETIOPIA    |
|                          |   | Iconda Hospital   | TANZANIA   |
| 4. GIULIANO RIZZARDINI   | Ospedale Sacco, Malattie Infettive, Milano  | Charlotte Maxele Hospital Johannesburg                                | SUD AFRICA |

|                       |  |   |                         |
|-----------------------|--|---|-------------------------|
| 5. SANDRO MANCINELLI  | Università Tor Vergata,<br>Rome              | Machava Health Center,<br>Maputo              | MONZAMBICO              |
| 6. CLAUDIO VISCOLI    | Università di Genova,<br>Malattie Infettive  | Hopital Militaire des<br>Armees, Pointe Noire | REPUBBLICA DEL<br>CONGO |
| 7. FRANCESCO CASTELLI | Università di Brescia,<br>Malattie Infettive | Centre Medical San<br>Camille, Ouaga Dougu    | BURKINA FASO            |
| 8. MASSIMO GALLI      | Università di Milano,<br>Malattie Infettive  | Ceo e Terras Hospital,<br>Bissau              | GUINEA BISSAU           |
| 9. STEFANO VELLA      | Istituto Superiore di Sanità,<br>Roma        |   | LIBERIA                 |

### Coordinamento ISS

L'Istituto Superiore di Sanità, in qualità di centro di coordinamento del progetto, ha visto il Dipartimento del Farmaco impegnato su due fronti:

- 1) attività di coordinamento del progetto ESTHER Italia
- 2) attività di partenariato con l'EEA.

Per quanto riguarda il punto 1, l'ISS ha continuato a svolgere attività di supervisione e di monitoraggio di tutte le attività previste dai centri clinici coinvolti nel progetto. A tal fine, ha mantenuto contatti costanti con i responsabili delle unità operative per discutere dei diversi aspetti dell'attività progettuale in corso.

In riferimento al punto 2, l'ISS è stato coinvolto nelle attività del gruppo di lavoro dell'EEA impegnato nel definire la missione e le priorità dell'Alleanza nei prossimi anni.

A tal fine, l'ISS ha partecipato a tre riunioni (Ginevra, 13-14 aprile 2014 e Parigi, 28 maggio 2014 e Roma, 31 luglio 2014) che hanno portato alla definizione del Programma Strategico dell'Alleanza ESTHER 2014-2020.

Inoltre, l'ISS è stato coinvolto nell'organizzazione del "Regional African Workshop", che si è svolto a Casablanca (14-16 ottobre 2014).

Al workshop erano rappresentati 27 Paesi, dei quali 5 europei e 22 africani, con la partecipazione dell'OMS, tramite il Programma APPS (African Partnership for Patients Safety).

Durante il workshop i principali argomenti discussi sono stati:

- 1) *orientamenti strategici per gli interventi dell'Alleanza*. L'alleanza sta progressivamente evolvendo da interventi verticali, unicamente indirizzati all'AIDS ad interventi indirizzati ad

altre problematiche identificate con le strutture partner. In tal senso, sono stati presentati programmi mirati al miglioramento dell'igiene ospedaliera, dell'approvvigionamento in farmaci, dell'informazione sanitaria, della formazione di specialisti in chirurgia.

- 2) *epidemia Ebola*. Sono state discusse le possibilità e le modalità di intervento dell'Alleanza. L'intervento nei Paesi in epidemia con trasmissione diffusa e intensa (Guinea, Liberia, Sierra Leone) è praticamente impossibile: nei tre Paesi, solo un ospedale è partner dell'Alleanza (il JFK di Monrovia), ed anche in questo l'intervento si scontra con il fatto che tutti i referenti liberiani del gemellaggio hanno contratto la malattia e sono deceduti. Sono invece raccomandati interventi - anche in collaborazione con OMS/APPS - nei Paesi non ancora in epidemia, tramite rinforzo delle attività di *preparedness* (prevenzione delle infezioni, formazione a misure specifiche per gestione casi di Ebola, invio equipaggiamenti).

*Governo dell'Alleanza*. Sono stati discussi con i partner africani la carta di qualità dei partenariati ESTHER, le modalità per valutarne l'applicazione e la partecipazione dei rappresentanti africani al Consiglio di Amministrazione dell'Alleanza.

## **2.7. RICERCA PSICO-SOCIO-COMPORTAMENTALE**

All'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, la ricerca psico-socio-comportamentale nell'area delle Infezione Sessualmente Trasmesse, con particolare riferimento all'HIV è svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (Dip. MIPI).

I principali Progetti condotti nell'anno 2014, che hanno riguardato prevalentemente la sorveglianza dei comportamenti a rischio in gruppi vulnerabili (giovani e migranti) e gli aspetti comunicativo-relazionali nella prevenzione delle malattie infettive, sono di seguito sintetizzati.

### **Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili**

*Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute*

L'obiettivo del Progetto è quello di sperimentare la fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili al fine di ottenere risultati atti a definire una base conoscitiva utile per attivare un Sistema innovativo di Sorveglianza di seconda generazione. Il Sistema di Sorveglianza, utilizzando indicatori forniti dall'ECDC potrà essere confrontato con altri Sistemi attivi in Europa e, pertanto, il quadro epidemiologico fornito periodicamente dall'ISS agli Organismi nazionali e internazionali potrà risultare più completo e articolato. Lo studio ha consentito di somministrare un questionario anonimo, costruito tenendo conto degli indicatori UNGASS, ad un campione di 3.000 individui così stratificato:

- 1) *Giovani Studenti di età compresa tra 15 e i 18/19 anni (1.000 individui)*, che frequentano la Scuola Superiore Statale di Secondo Grado;
- 2) *Giovani di età compresa tra i 19 e i 24 anni (1.000 individui di cui 547 giovani lavoratori o in cerca di occupazione e 453 giovani universitari)* reclutati tra gli studenti universitari di tre Atenei romani (Sapienza, Tor Vergata, Roma Tre) e tra coloro i quali frequentano i Centri per l'Impiego del Comune di Roma, nonché alcuni luoghi informali di aggregazione e ritrovo (Centri commerciali, Centri sportivi, bar, luoghi di aggregazione di sportivi);
- 3) *Persone straniere di età compresa fra i 15 e i 49 anni (1.000 individui)*, raggiunte in luoghi informali di incontro, in luoghi di lavoro, in contesti associativi e di volontariato.

Trattandosi di tre gruppi di popolazioni differenti i questionari sono stati predisposti, nella sezione socio-anagrafica, in modo diversificato, per poter raccogliere specifiche informazioni rispondenti alle caratteristiche di ciascuno target in studio.

**PPC 2 LEARNING – Progetto per la creazione di un coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanza stupefacenti**

*Progetto promosso e finanziato dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per le Politiche Antidroga*

Il Progetto, svolto in collaborazione con il Centro Operativo AIDS/Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ha come obiettivo la realizzazione di un Coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la Prevenzione delle Patologie Correlate che raggruppi tutte le Regioni e Province autonome, al fine di realizzare un modello nazionale che faccia riferimento a linee di indirizzo concordate e condivise con le Regioni e PA, che possa successivamente essere

trasferito a tutti i servizi pubblici che si occupano di tossicodipendenza. Nel 2014 è stato attivato un Tavolo di lavoro con i referenti istituzionali delle Regioni.

**Rilevazione delle pratiche in uso in materia di gestione dei dati sanitari relativi all'HIV/AIDS, con particolare riguardo alla registrazione dei codici di esenzione per patologia e alla gestione dei dati confluenti nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE)**

A seguito di numerose segnalazioni pervenute al Telefono Verde AIDS e IST dell'ISS, nel corso del tempo, da parte di persone HIV+ che lamentavano violazioni della riservatezza nelle modalità di registrazione dei codici di esenzione per patologia, l'UO RCF ha avviato nel 2014 uno Studio su tali tematiche svolto in collaborazione dell'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali e del Ministero della Salute.

L'obiettivo del Progetto è di rilevare sul territorio nazionale le modalità di registrazione del Codice di Esenzione ai fini dell'accesso alle prestazioni sanitarie mediante presentazione della persona all'apposito sportello della ASL di appartenenza, nonché di individuare procedura di tutela della riservatezza dei Dipendenti della ASL/Operatori Sanitari HIV+ con specifico riguardo alla possibilità di accesso da parte dei colleghi ai dati sanitari del lavoratore con conseguente rischio di indebita circolazione di informazioni sanitari nell'ambito lavorativo e potenziali ricadute in termini di *mobbing*, stigma e discriminazione.

Per il raggiungimento degli obiettivi prefissati è stata svolta un'indagine conoscitiva presso le differenti realtà regionali, mirata a comporre un quadro d'insieme delle attuali pratiche di gestione delle problematiche sollevate sull'intero territorio nazionale. L'UO RCF d'intesa con le altre Istituzioni coinvolte ha elaborato un questionario rivolto agli Assessorati Regionali per la salute e alle AA.SS.LL. Il questionario strutturato in cinque domande a risposta aperta, è stato finalizzato alla rilevazione delle prassi in atto e delle maggiori criticità sotto il profilo della gestione dei dati sensibili in ambito medico-sanitario.

**Odontoiatria pubblica e HIV: punti di forza e criticità**

L'assistenza odontoiatrica rappresenta il settore in cui il SSN ha tradizionalmente presentato un impegno limitato, malgrado le molteplici implicazioni di carattere sanitario e sociale, dal punto di vista dei servizi offerti, dei potenziali miglioramenti della qualità della vita e della sostenibilità economica per i singoli e per la collettività.

In tale quadro, l'accesso alle cure odontoiatriche delle persone con HIV o con altre patologie infettive costituisce da sempre un tema particolarmente sensibile, proprio perché nel nostro Paese l'odontoiatria è per lo più praticata in ambito privato ed i pochi ambulatori pubblici operanti sul territorio si trovano, nell'attuale contingenza, a fronteggiare drastici tagli nel finanziamento dei servizi e del personale sanitario.

Eppure l'odontoiatra potrebbe svolgere un ruolo fondamentale nella diagnosi e nella gestione di importanti patologie, tra cui anche quelle infettive.

Troppo spesso, invece, si registrano prassi che vedono, da un lato, la raccolta e l'uso impropri dei dati sanitari, e dall'altro un atteggiamento di odontoiatri ed assistenti spesso diffidente o discriminatorio, specie nei confronti della persona HIV.

La Rete Odontoiatria pubblica e HIV, attiva da maggio 2014 e coordinata dall'UO RCF, è un *network* di odontoiatri operanti all'interno di strutture pubbliche presenti in diverse regioni italiane, che accolgono persone con patologie infettive le quali necessitano di cure dentali.

Obiettivo del progetto è dunque quello di rilevare i bisogni formativi dell'équipe odontoiatrica con riguardo specifico alla gestione della persona con infezione, avviare programmi di formazione in tutti i presidi pubblici esistenti e creare una vera e propria rete nazionale di servizi odontoiatrici pubblici sensibile alle esigenze di questo gruppo di pazienti e delle altre fragilità esistenti e pronta ad accoglierli senza discriminazioni.

### **Valutazione dell'efficacia di un Modello comunicativo-relazionale per la prevenzione dell'HIV nella popolazione migrante presente in alcune aree regionali italiane.**

*Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute*

Il Progetto rappresenta la prosecuzione di un complesso lavoro di sistematizzazione di protocolli, procedure e metodologie mirate ad un più preciso e puntuale management della persona-utente migrante in tutte le fasi della relazione professionale con l'operatore socio-sanitario. Lavoro svolto nell'ambito di due linee progettuali (*Modello Operativo relativo alla comunicazione della diagnosi e alla presa in carico della persona immigrata con patologia infettiva*, 2008-2010 e *Applicazione del Modello Operativo per favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della Tubercolosi in fasce di popolazioni migranti*, 2011-2013) promosse e finanziate dal Ministero della Salute.

Obiettivo generale dello Studio è valutare l'applicabilità del Modello Operativo comunicativo-relazionale in diverse Regioni italiane (Piemonte, Lombardia, Lazio, Sicilia) per attuare interventi