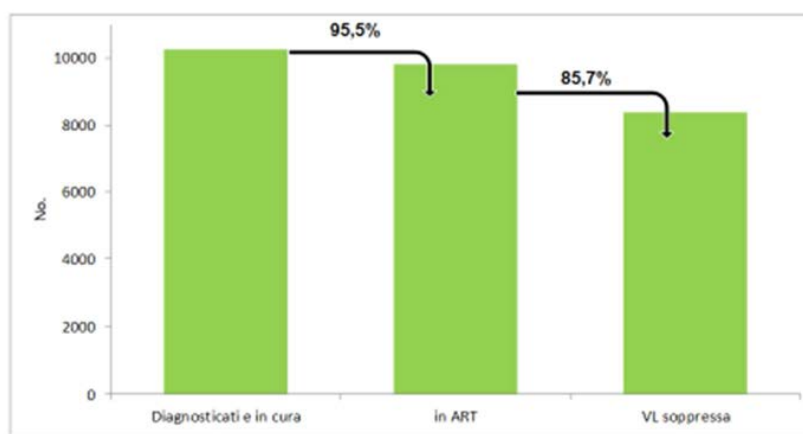


dei dati dei 12 centri clinici è stata effettuata su 10299 persone HIV-positive visitate almeno una volta nel 2013. Il 71,0% erano maschi ed il 14,7% era di nazionalità straniera. L'età mediana era pari a 48 anni (IQR 41-53). La modalità di acquisizione dell'infezione più frequente era quella eterosessuale (41,0%), seguita dalla quella tra MSM (28,0%) e tra consumatori di sostanze per via iniettiva (23,0%); l'8% riferiva altre modalità di trasmissione. Tra le persone in carico nel 2013, il 16,4% era stato precedentemente in cura presso un altro centro clinico, di questi il 66,4% lo era da più di 10 anni e 6,6% di questi era in cura presso un centro clinico di un paese straniero. Il 43% dei pazienti in cura aveva effettuato il primo test HIV prima del 1999, il 39,0% tra il 2000 ed il 2009, e il 18,0% tra il 2010 ed il 2013. Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche, l'82,6% aveva una conta di CD4 maggiore a 350 cell/ $\mu$ L, il 23,0% aveva avuto una diagnosi di AIDS, il 26,4% era anche HBV-positivo ed il 22,0% HCV-positivo. Il 95,5% era in terapia antiretrovirale e l'84,4% aveva una carica virale soppressa. In Figura 2 è mostrato l'HIV Continuum of Care, in Italia nel 2013 per i 12 centri clinici, con i dati aggiornati a Dicembre 2015.

Figura 2. HIV continuum of care 12 Centri clinici, Italia, 2013



dati aggiornati a dicembre 2015

### Diagnosi e Terapia Precoce delle infezioni droga-correlate (DTPI)

*Progetto finanziato dal Dipartimento per le Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri.*

Nel corso degli ultimi anni, si è osservata una progressiva diminuzione del numero dei test sierologici per la diagnosi delle patologie infettive (infezioni da HIV, HBV e HCV) correlate all'uso

di sostanze stupefacenti nei soggetti in trattamento presso i Servizi per le Tossicodipendenze (SerT). I dati delle ultime Relazioni Annuali al Parlamento sullo Stato delle Tossicodipendenze in Italia hanno evidenziato che, a partire dai primi anni del 2000 il test HIV è stato eseguito solo dal 35-37% dei tossicodipendenti in trattamento, il test HBV solo dal 40-45% e il test HCV solo dal 50-55%. Questo ha comportato un ragguardevole ritardo nella diagnosi precoce relativamente a tali infezioni, con una riduzione dell'accesso anche alle terapie antiretrovirali e una maggior probabilità di trasmissione inconsapevole.

Nel 2011, il Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri ha attivato il progetto “Diagnosi e Terapia Precoce delle Infezioni droga-correlate (DTPI)” per promuovere ed incentivare lo screening e la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti, nonché l'accesso alle terapie nei Dipartimenti delle Dipendenze, secondo le attività elencate nelle Linee di Indirizzo del 2010 (“Screening e diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti”), orientate all'applicazione di modalità proattive per incentivare l'offerta di tali test e l'adesione volontaria a questi accertamenti.

Il progetto DTPI è stato affidato per la parte scientifica e il coordinamento al Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità ed ha previsto la partecipazione di un campione di SerT. L'obiettivo generale del progetto DTPI è stato quello di stimolare i SerT partecipanti ad applicare le Linee di Indirizzo promuovendo l'offerta del test per le infezioni (HIV, HBV, HCV) correlate all'uso di sostanze stupefacenti nella popolazione tossicodipendente. Inoltre, collegato a questo obiettivo generale c'è stato quello di verificare l'incremento dell'esecuzione dei test sierologici per le suddette infezioni, di valutare la siero prevalenza, di raccogliere le informazioni sia socio-demografiche che correlate con le pratiche di abuso e con i comportamenti sessuali.

Il progetto prevedeva l'esecuzione di un prelievo sierologico per le infezioni da HIV, HBV e HCV a tutti i consumatori di sostanze (sia per via iniettiva che non iniettiva) presi in carico dai SerT partecipanti e la somministrazione di una scheda di raccolta dati per conoscere i comportamenti a rischio correlati con le pratiche di abuso e i comportamenti sessuali.

Hanno partecipato al progetto 11 SerT, ma poiché non tutti hanno fornito dati completi per le variabili socio-demografiche e comportamentali richieste, nell'analisi finale sono stati riportati solo i dati di 5 SerT (Bergamo, Varese, Verona, Campobasso, Palermo) corrispondenti a 563 consumatori di sostanze.

*Risultati**Caratteristiche socio-demografiche e comportamentali della popolazione*

Dei 563 tossicodipendenti in trattamento presso i cinque SerT partecipanti, l'83,7% (n. 464) erano maschi e l'84,8% aveva la cittadinanza italiana. L'età mediana era di 38 anni (IQR 30-46), il 58,5% era celibe/nubile e il 55,4% aveva conseguito il Diploma di Scuola Media Inferiore.

La distribuzione delle sostanze usate per la prima volta indica che il 44,2% dei tossicodipendenti ha usato cannabis per la prima volta, l'8,7% ha usato alcol, il 7,9% ha usato eroina, il 6,9% ha usato cocaina e l'1,4% ha usato altre sostanze illegali non specificate. L'età mediana del primo uso era di 16 anni (IQR 14-19 anni), mentre l'età mediana del primo trattamento presso il Sert era di 28 anni (IQR 22-36 anni). Il 61,8% dei tossicodipendenti ha dichiarato di non aver mai fatto scambio di siringhe, il 22,2% di aver scambiato siringhe almeno una volta nella vita e il 5,7% di averle scambiate almeno una volta negli ultimi 12 mesi e nella vita. Il 75,0% dei tossicodipendenti che avevano riferito di aver fatto scambio di siringhe almeno una volta nella vita ha dichiarato di aver usato materiale sterile durante l'ultima iniezione. Alla domanda relativa al numero di partner nella vita, la maggior parte dei tossicodipendenti (34,4%) ha riferito di averne avuto tra i 5 e i 20 e alla domanda relativa al numero di partner avuti negli ultimi 12 mesi la maggior parte dei tossicodipendenti (61,6%) ha riferito di averne avuto da 1 a 2. La maggior parte dei tossicodipendenti (94,3%) ha dichiarato di aver avuto, negli ultimi 12 mesi, rapporti sessuali con persone di sesso opposto. Relativamente alla domanda circa l'uso da parte del tossicodipendente del profilattico durante l'ultimo rapporto sessuale, il 66,7% ha risposto negativamente. La maggior parte ha riferito di aver iniziato ad avere rapporti sessuali tra i 15 e i 17 anni (49,2%).

*Infezioni droga-correlate*

In fase di raccolta dati, le informazioni relative ai risultati del test HIV non sono stati inviati dai SerT; pertanto l'analisi dei dati dello studio DTPI si limita ai risultati sierologici relativi alle infezioni da HBV e HCV ed ai fattori ad esse correlati.

Inoltre, il SerT di Campobasso non ha fornito dati sugli esami per le infezioni droga correlate.

Quindi nell'analisi finale relativa alle infezioni da HBV e HCV sono stati riportati solo i dati di 4 Sert (Bergamo, Varese, Verona, Palermo), corrispondenti a 406 consumatori di sostanze.

L'87,9% dei 406 consumatori di sostanze afferenti ai SerT è stato sottoposto al test sierologico per l'HBV. In totale sono stati eseguiti 805 test, ogni consumatore di sostanze poteva aver eseguito più di un test per HBV. Dei 357 soggetti testati per HBV, 97 (27,2%) sono risultati positivi ad almeno un marcatore sierologico e 91 (25,6%) ha dichiarato di aver scambiato siringhe almeno una volta

negli ultimi 12 mesi e nella vita. Tra i 97 soggetti HBV positivi, l'83,6% (n. 81) erano maschi, l'85,6% aveva la cittadinanza italiana, l'età mediana era di 35 anni (IQR 28-46 anni), il 70,1% era celibe/nubile e il 62,9% aveva conseguito il diploma di scuola media superiore. Il 33,0% dei soggetti HBV positivi ha usato per la prima volta cannabis, il 12,4% eroina, il 9,3% cocaina e il 2,1% alcol. L'età mediana del primo uso delle suddette sostanze era di 15 anni (IQR 13-18 anni), mentre l'età mediana al primo trattamento presso il SerT era di 26 anni (IQR 22-30 anni). Il 27,1% di soggetti HBV positivi ha dichiarato di aver scambiato siringhe almeno una volta negli ultimi 12 mesi e nella vita, di questi il 12,9% ha dichiarato di non aver utilizzato materiale sterile durante l'ultima iniezione. Il 42,3% dei soggetti HBV positivi ha riferito di aver avuto negli ultimi 12 mesi tra 5 e 20 partner. La maggior parte dei soggetti HBV positivi (93,8%) ha dichiarato di aver avuto, negli ultimi 12 mesi, rapporti sessuali con persone di sesso opposto. Il 68,1% dei consumatori di sostanze HBV positivi ha riferito di non avere usato il preservativo durante l'ultimo rapporto sessuale e il 54,2% di aver iniziato ad avere rapporti sessuali tra i 15 e i 17 anni.

Il 76,9% dei 406 consumatori di sostanze afferenti ai SerT è stato sottoposto al test sierologico per l'HCV. In totale sono stati eseguiti 342 test, ogni consumatore di sostanze poteva aver eseguito più di un test per HCV. Dei 312 soggetti testati per HCV, 83 (26,6%) sono risultati positivi e 81 (26,0%) ha dichiarato di aver scambiato siringhe almeno una volta negli ultimi 12 mesi e nella vita.

Tra gli 83 soggetti HCV positivi, l'81,9% (n. 68) erano maschi, l'86,7% aveva la cittadinanza italiana, l'età mediana era di 42 anni (IQR 37-47 anni), il 55,4% era celibe/nubile e il 69,9% aveva conseguito il diploma di scuola media inferiore. Il 34,9% dei soggetti HCV positivi ha usato per la prima volta cannabis, il 15,7% eroina, il 3,6% cocaina e l'1,2% ecstasy. L'età mediana del primo uso delle suddette sostanze era di 15 anni (IQR 14-17 anni), mentre l'età mediana al primo trattamento presso il SerT era di 27 anni (IQR 23-34 anni). Il 52,5% di soggetti HCV positivi ha dichiarato di aver scambiato siringhe almeno una volta negli ultimi 12 mesi e nella vita, di questi il 12,1% ha dichiarato di non aver utilizzato materiale sterile durante l'ultima iniezione. Il 40,2% dei soggetti HCV positivi ha riferito di aver avuto negli ultimi 12 mesi tra 5 e 20 partner. La maggior parte dei soggetti HCV positivi (86,2%) ha dichiarato di aver avuto, negli ultimi 12 mesi, rapporti sessuali con persone di sesso opposto. Il 62,5% dei consumatori di sostanze HCV positivi ha riferito di non avere usato il preservativo durante l'ultimo rapporto sessuale e il 56,3% di aver iniziato ad avere rapporti sessuali tra i 15 e i 17 anni.

*Conclusioni*

Dai risultati emerge che la popolazione di consumatori di sostanze positivi all'HBV o all'HCV riporta proporzioni alte di comportamenti a rischio quali scambio di siringhe, uso di materiale non sterile, non uso del preservativo, giovane età al primo rapporto sessuale ed un'elevata promiscuità sessuale. Le proporzioni di consumatori di sostanze testati per HBV e HCV sono piuttosto elevate, così come le prevalenze per HBV e per HCV rilevate. Questa osservazione suggerisce che percentuali basse di testing per tali infezioni possono comportare risultati di prevalenza non affidabili in quanto nella quota dei non testati possono sfuggire casi di infezione.

Questi risultati sottolineano, pertanto, l'importanza di promuovere l'esecuzione dei test per le infezioni correlate all'uso di sostanze stupefacenti a tutti gli utenti dei SerT, sia iniettivi che non iniettivi, cercando di promuovere attivamente la proposta dei test al fine di raggiungere una elevata copertura di test. Sarebbe altresì opportuno estendere l'esecuzione dei test anche ai partner sessuali degli utenti dei SerT, in considerazione dei comportamenti sessuali a rischio riportati nello studio. Purtroppo il progetto DTPI è stato in parte limitato dalla impossibilità di raccogliere i dati relativi all'infezione da HIV, una delle infezioni virali maggiormente diffuse ancora oggi tra tossicodipendenti in Italia. Sarebbe, pertanto, importante, consentire l'accesso, la raccolta e l'invio dei dati HIV in modo routinario da parte dei SerT, al fine di conoscere la diffusione dell'HIV nella popolazione tossicodipendente e programmare attività di prevenzione mirate.

Infine, sarebbe importante stimolare campagne di educazione alla salute sessuale anche all'interno dei SerT, quali ad esempio la distribuzione e il corretto uso del preservativo nonché l'esecuzione della vaccinazione per l'epatite B.

I risultati del progetto "Diagnosi e Terapia Precoce delle Infezioni droga-correlate (DTPI)" sono disponibili consultando il Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, Volume 29 – Numero 4; Aprile 2016 al seguente link: <http://www.iss.it/publ/?lang=1&id=2972&tipo=4>.

**Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatore durante la fase di selezione**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute - Progetto CCM 2012.*

Questo studio, coordinato dal Centro Operativo AIDS (COA) del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità, sui comportamenti a rischio di infezione dei donatori di sangue ha l'obiettivo di stimolare un miglioramento delle procedure di selezione del donatore di sangue, con particolare riferimento all'efficacia del materiale informativo e del questionario anamnestico come

strumenti di intercettazione di donatori con comportamenti a rischio o ad alto rischio di contrarre l'infezione da HIV. In particolare gli obiettivi specifici dello studio sono quelli di migliorare la procedura di selezione dei donatori di sangue attraverso una più efficace identificazione dei comportamenti sessuali a rischio di infezione da HIV ed identificare i comportamenti sessuali a rischio di infezione da HIV assunti dai donatori nei 4 mesi precedenti la donazione e valutare la percezione del rischio da parte dei donatori stessi. Il progetto è stato svolto in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue dell'Istituto Superiore di Sanità e hanno partecipato sei strutture trasfusionali localizzate sul territorio nazionale.

Nel corso dell'anno 2015 si è conclusa la raccolta dei dati nelle unità operative coinvolte ed è stata effettuata l'analisi dei dati finali del progetto. Il numero di donatori di sangue che ha completato lo studio è stato 6.816, di cui 81,3% donatori periodici e 18,7% donatori nuovi. Di questi 6.438 (94,5%) erano donatori risultati idonei alla selezione pre-donazione attraverso la selezione di routine, 378 (5,5%) non-idonei. Dalle risposte fornite al questionario di studio, il 16,1% dei donatori periodici dichiarava di non conoscere o di conoscere poco il materiale informativo. Per quanto riguarda i comportamenti sessuali a rischio assunti dal donatore nei 4 quattro mesi precedenti la donazione: l'8,5% dei donatori nuovi ed il 5,3% dei donatori periodici dichiarava di aver avuto rapporti sessuali con partner occasionali; inoltre il 4,9% dei donatori nuovi con partner fisso ed il 3,8% dei donatori periodici, che dichiaravano un partner fisso, dichiarava di aver avuto anche rapporti sessuali con partner occasionali. Infine, il 6,9% dei donatori nuovi rispetto al 5,0% dei donatori periodici dichiarava più di due partner sessuali negli ultimi 4 mesi; il 14,4% dei donatori nuovi rispetto al 10,2% dei periodici dichiarava più di due partner sessuali negli ultimi 12 mesi. Attraverso il questionario di studio, 250 donatori, dichiarati idonei sulla base del questionario di routine, sono stati successivamente considerati non-idonei per comportamenti sessuali a rischio.

I risultati globali ottenuti dal progetto sono stati discussi tra tutte le Unità Operative coinvolte e sono stati divulgati alla comunità scientifica e agli operatori del settore tramite un convegno finale che si è tenuto presso l'Istituto Superiore di Sanità, il 28 aprile 2015 e ha visto coinvolti ospiti nazionali e internazionali, nonché, la partecipazione attiva con specifici interventi di tutte le sei Unità Operative coinvolte nel progetto. Dai risultati del progetto il raggiungimento degli obiettivi è risultato evidente in quanto ogni Unità Operativa, alla fine dello studio, ha dichiarato la necessità di sviluppare materiale informativo più chiaro e esaustivo e di migliorare la relazione tra medico selezionatore e donatore per aumentare l'efficacia della rilevazione dei comportamenti a rischio.

**Studi clinici sull'immunità naturale anti-Tat e sul vaccino basato sulla proteina Tat in Italia**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute.*

In studi preclinici nelle scimmie, condotti dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS, si è dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua ed induce una risposta immune specifica ed efficace, in quanto in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia. Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS ha sponsorizzato una sperimentazione clinica multicentrica di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1 in individui sieronegativi (approccio preventivo, *ISS P-001*) e sieropositivi (approccio terapeutico, *ISS T-001*), arruolati in 3 centri clinici in Italia. Lo studio, condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS, ha dimostrato sia la sicurezza del candidato vaccinale somministrato a differenti dosi, sia l'elevata capacità di questo vaccino di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale che cellulo-mediata). Questo programma di sviluppo clinico del vaccino Tat, finanziato dal Ministero della Salute è proseguito con una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata ed *open label*, (*ISS T-002*) condotta su 168 soggetti HIV-infetti in trattamento HAART, arruolati in 11 centri clinici in Italia. I risultati finali dello studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza dell'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, ma hanno indicato anche che questa vaccinazione è in grado di ridurre significativamente la disregolazione immunologica e l'immunoattivazione che persistono nonostante il trattamento antiretrovirale, promuovendo il ritorno del sistema immunitario all'omeostasi. Inoltre, l'immunizzazione con Tat ha indotto nel sangue periferico una riduzione significativa dei livelli di DNA provirale di HIV. Tale riduzione è associata alla presenza di anticorpi anti-Tat capaci di neutralizzare l'entrata di Env mediata da Tat in cellule bersaglio. Questi risultati confermano il ruolo centrale della proteina Tat nella patogenesi dell'infezione, della riattivazione cellulare, della trasmissione da cellula-cellula e nella formazione dei reservoir virali, e la validità di questo candidato vaccinale nell'immunizzazione terapeutica. Al fine di valutare la persistenza nel tempo degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, fin dal 2013 è stato attivato uno studio osservazionale (*ISS T-002 EF-UP*) in 8 centri clinici, con l'obiettivo di estendere il follow-up dei pazienti che hanno preso parte allo studio di fase II per ulteriori 2.5 anni. In particolare, lo studio consentirà di acquisire informazioni sulla persistenza delle risposte anticorpali indotte dalla vaccinazione e sugli effetti nel tempo sul DNA provirale. I dati preliminari indicano il permanere di anticorpi anti-Tat fino a 365 settimane dalla prima immunizzazione,



l'incremento persistente nel tempo dei linfociti T CD4+ e la riduzione significativa e persistente del DNA provirale.

In parallelo, il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS sta anche sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env trimerica deleta della regione V2 di HIV, in collaborazione con Novartis, che vede il coinvolgimento di 3 centri clinici italiani (Azienda Universitaria Policlinico di Modena, Modena; Ospedale San Gerardo, Monza; IRCSS San Gallicano, Roma). La sicurezza ed immunogenicità di questo nuovo approccio vaccinale sono state valutate in uno studio clinico preventivo di fase I (ISS P-002) in tre centri clinici in Italia che si è concluso nel 2014, e il cui report finale è stato completato ed inviato alle autorità competenti nel corso del 2015. Oltre a ciò, sono state avviate valutazioni immuno-virologiche esploratorie di seconda linea previste dal protocollo per meglio definire l'attività di questo nuovo approccio vaccinale.

Sempre nell'ambito di questo programma, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche previste nell'ambito degli studi osservazionali condotti Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS per valutare la frequenza intensità e persistenza delle risposte immuni naturali dirette contro la proteina Tat ed il loro impatto sulla malattia in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naive alla terapia (studi ISS OBS T-002 e ISS OBS T-003, rispettivamente), attivati nel 2007 e completati nel 2012.

### **Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS**

*Progetto finanziato dal Ministero degli Affari Esteri.*

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica (National Department of Health, NDOH) mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. E' implementato dall'Istituto Superiore di Sanità, tramite il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS, in cooperazione con il Department of Health del Sudafrica, in associazione con il South African AIDS Vaccine Initiative (SAAVI) del Medical Research Council sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti: Componente 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati; Componente 2. Trasferimento tecnologico ad una azienda sudafricana a partecipazione pubblica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini in ottemperanza alla normativa GMP (Good Manufacturing Practice); Componente 3.



Sperimentazione del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS: conduzione del trial vaccinale di fase II denominato ISS T-003.

Componente 1: L'intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevede il coinvolgimento delle "Health Facilities" e delle Comunità locali nelle seguenti Provincie: i) Gauteng, Distretto Sanitario "Tswane 1"; ii) Eastern Cape, Distretto Sanitario "OR Thambo"; iii) Mpumalanga, Distretto Sanitario "Ehlanzeni", Distretto Sanitario "Gert Sibande", Distretto Sanitario "Nkangala"; iv) Kwazulu Natal (KZN), Distretto Sanitario "Umzinyathi".

L'intervento è stato attuato mediante l'implementazione di 3 direttrici:

Fornitura di equipaggiamento volto a:

- Rafforzare l'assistenza medica quotidiana attraverso fornitura di piccole attrezzature cliniche.
- Favorire il raggiungimento degli Standard Nazionali (National Core Standards).
- Potenziare l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche e dei "registri ART".
- Potenziare l'informatizzazione dei dati, tramite la fornitura di computer, hard-driver e software.

Mobilizzazione di risorse umane: personale medico e paramedico.

Il Programma ha provveduto al reclutamento e alla dislocazione presso le cliniche pubbliche di personale specializzato locale in supporto al Sistema Sanitario Distrettuale, ed in particolare:

- 4 medici e 2 assistenti sociali nei distretti sanitari delle Provincie di Mpumalanga e dell'Eastern Cape; il personale è stato organizzato in "team mobili" per il supporto alle Health Facility più disagiate.
- 10 "Data Capturers" nel distretto OR Thambo (Eastern Cape) con l'obiettivo di potenziare la raccolta dei dati nel quadro del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale (DHIS).

Addestramento e Formazione Professionale mediante l'organizzazione di corsi volti a:

- Qualificare il personale infermieristico per la somministrazione della terapia anti-retrovirale (corsi NIMART – Nurse Initiated Management of ART).
- Aggiornare e formare personale medico ed infermieristico nei seguenti settori: management dell'infezione da HIV; management della terapia antiretrovirale e dell'aderenza alla terapia; controllo della Tuberculosis e delle malattie sessualmente trasmesse; qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

La Componente 1 del Programma prevede inoltre la creazione di una piattaforma clinica e laboratoristica per la conduzione di ricerca clinica nel settore pubblico. In questo contesto, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, Università di Limpopo Medunsa Campus) nella provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU; Università di Walter Sisulu) nella regione di Mthatha (Provincia dell'Eastern Cape). Le Unità di Ricerca Clinica sono state fornite di laboratori attrezzati e Farmacia ed il personale formato secondo Good Clinical Practice (GCP) e Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione con le Cliniche pubbliche, i laboratori diagnostici pubblici, ed i laboratori centralizzati (ISS, IFO, S. Orsola) in Italia. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arrolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVRU.

Nel corso del 2015, nel quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento volto al raggiungimento degli standard di qualità nazionali per quanto concerne le sale di attesa e le farmacie delle cliniche pubbliche nelle aree di progetto ed al rafforzamento del sistema informativo sanitario distrettuale, è stato completato nei Distretti e Sub-distretti delle Province del Gauteng, e Mpumalanga. Nella Provincia dell'Eastern Cape sono state completate le forniture di apparecchiature elettroniche per la raccolta ed analisi dei dati (computer e stampanti multifunzionali), mentre è previsto un ulteriore sforzo per quanto concerne il raggiungimento degli standard di qualità nazionali.

Componente 2. L'intervento, volto a generare e sedimentare nel paese capacità per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano, prevede la fornitura di risorse, formazione e trasferimento tecnologico in supporto allo sviluppo della struttura GMP presso "BIOVAC", a Città del Capo (Provincia del Western Cape). L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP ed il completo trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat, il cui processo produttivo è stato riprodotto con successo presso BIOVAC. Nel 2014 sono proseguite le attività volte alla certificazione della struttura produttiva GMP di vaccini BIOVAC da parte del Medicines Control Council (MCC). In particolare, è stata eseguita una visita di valutazione presso BIOVAC da parte di un esperto WHO in preparazione alla ispezione MCC. La visita di valutazione MCC si è conclusa con la relazione valutativa inviata a BIOVAC per l'implementazione di alcune raccomandazioni. Si è ora (2015) in attesa della certificazione GMP da parte di MCC.

Componente 3. L'intervento prevede la conduzione del trial vaccinale terapeutico di fase II basato sulla proteina Tat (ISS T-003) presso l'Unità di Ricerca MeCRU (Gauteng Province, South Africa), l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati conseguiti. A questo scopo, sono state espletate tutte le attività preparatorie (formazione, attività regolatorie - ivi incluse la sottomissione dei protocolli ai comitati etici e ad MCC – potenziamento delle strutture, finalizzazione delle “standard operational procedures” (SOP), simulazione di tutte le attività, importazione, stoccaggio e distribuzione del vaccino a MeCRU, ottenimento dell'autorizzazione ad inviare campioni biologici in Italia presso il “Core Lab ISS/IFO Joint Unit” ISS per le analisi di laboratorio durante la fase di screening dei volontari e le determinazioni di prima e seconda linea durante le fasi successive dello studio. Il trial vaccinale ISS T-003 (in doppio cieco controllato da placebo) ha avuto inizio nel Febbraio 2012 in 200 pazienti HIV+ in trattamento con HAART ed è stato completato nel 2014. Nel 2015 è stato inviato alle autorità competenti il report finale dello studio. La “Contract Research Organization” locale “Triclinium” è stata ingaggiata per il monitoraggio delle procedure di esecuzione, nonché per il supporto allo sponsor nella conduzione del trial. L'analisi dei dati conferma che il vaccino è sicuro ed immunogenico e promuove la ricostituzione del sistema immune anche in pazienti con differente background genetico ed infettati da un virus di sottotipo diverso.

Nel 2015 è iniziato uno studio osservazionale di follow-up (ISS T-003 EF-UP), con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat nei volontari che avevano aderito allo studio ISS T-003.

### **Studi clinici di fase II per il trattamento dei tumori con gli inibitori della proteasi di HIV**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute e da AIFA.*

Il Progetto è condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS ed è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) nella terapia dei tumori. Dopo l'introduzione delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) è stata osservata una riduzione dell'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) come anche una regressione dei tumori nei soggetti che ne erano già affetti. Con l'avvento dell'HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente

documentato che la HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. Gli studi condotti dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP)-2.

Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con IND è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale. Questi dati hanno suggerito che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia debulking al fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. E' stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci promossa dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed un finanziamento nell'ambito del Programma Nazionale AIDS del Ministero della Salute. Nel corso del 2015 è stata completata la fase di monitoraggio post-terapia dei pazienti arruolati ed è stata avviata la valutazione dei risultati dello studio per la preparazione del report finale da inviare alle autorità competenti.

### **Finanziamenti internazionali**

#### **Progetto SIALON II**

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

Il progetto SIALON II – “Capacity building in combining targeted prevention with meaningful HIV surveillance among MSM” è un progetto Europeo, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del programma d'azione comunitaria in tema di sanità pubblica (2008-2013), si propone di implementare e promuovere sistemi di prevenzione e al contempo sviluppare metodi innovativi di sorveglianza dell'infezione da HIV nella popolazione dei maschi che fanno sesso con maschi (MSM). Ha partecipato al progetto un network di istituzioni, rappresentative di 13 Paesi europei,

operanti nel settore della sanità pubblica, con esperienza in ambito epidemiologico dell'infezione da HIV; hanno aderito allo studio, inoltre, 18 Organizzazioni non Governative (ONG). Il progetto SIALON II ha visto il coinvolgimento del Centro Operativo AIDS (COA), del Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed Immunomediate, dell'Istituto Superiore di Sanità, in misura maggiore, in veste di divulgatore del progetto e dei suoi risultati, altresì, in veste di leadership nell'analisi dei test di avidità anticorpale sui soggetti riscontrati positivi all'infezione da HIV. Nel progetto SIALON II, per il raggiungimento degli obiettivi, sono stati impiegati due disegni di campionamento (Time and Location Sampling, o TLS, e Respondent Driven Sampling o RDS), oltre a due metodi di misura della prevalenza (prevalenza HIV su saliva e su campione di sangue). In 7 paesi è stato utilizzato il metodo TLS, in 4 il metodo RDS. Il metodo RDS ha permesso di effettuare test più approfonditi, infatti, oltre allo screening dell'HIV, l'HBV, HVC e sifilide, sono state stimate le infezioni recenti da HIV utilizzando il test di avidità sui campioni di sangue risultati positivi all'infezione da HIV, il metodo è stato utilizzato in: Italia, Lituania, Romania, Slovacchia. Gli MSM reclutati sono stati circa 400 in ogni città coinvolta per un totale di 4.966.

Durante il 2015 il Centro Operativo AIDS, dell'Istituto Superiore di Sanità è stato impegnato nelle attività di diffusione del progetto e dei suoi risultati, questi sono stati prima discussi dai partner del progetto durante la conferenza finale che si è tenuta a Roma presso l'Istituto Superiore di Sanità, nei giorni 14 e 15 gennaio del 2015. Successivamente i risultati sono stati riportati, da tutti i partner in un report finale (D9) che nell'estate 2015 è stato sottoposto all'approvazione formale da parte del WHO e della Commissione Europea. Il COA, ha, altresì, standardizzato le procedure per l'esecuzione dei test di avidità anticorpale sui campioni di sangue risultati positivi al test HIV distribuendo un manuale operativo realizzato ad hoc per l'esecuzione del test. Infine ha prodotto un Report tecnico aggiuntivo che contiene i risultati dei test di avidità effettuati sui campioni HIV positivi riscontrati nelle città coinvolte con il metodo RDS.

Dallo studio sono emersi i dati relativi alla stima di 4 indicatori GARPR (Global AIDS Response Progress Reporting, secondo le linee guida UNAIDS) nello specifico GARPR: 1.11, 1.12, 1.13 e 1.14. Riguardo all'indicatore 1.11 (percentuale di MSM raggiunti dai programmi di prevenzione), la maggior parte degli MSM (> 80%) ha riferito di sapere dove recarsi per fare un test HIV. Riguardo all'indicatore 1.12 (percentuale di MSM che hanno usato il condom durante l'ultimo rapporto sessuale) il 50% degli MSM ha riferito di aver usato il condom durante l'ultimo rapporto sessuale. L'indicatore 1.13 (percentuale di MSM che si è sottoposto al test HIV negli ultimi 12 mesi) è risultato variare notevolmente nelle 13 città coinvolte (min 37%-max74%), in Italia, nella città di

Verona, era pari al 50%. Rispetto all'indicatore 1.14 (percentuale di MSM che vivono con l'HIV), la più alta prevalenza HIV è stata registrata nella città di Bucarest (18%), la minima è stata registrata a Stoccolma (2,4%), in Italia, nella città di Verona, è stata del 9,6%. In generale, in tutte le città coinvolte nello studio, la prevalenza HIV, è risultata più elevata tra gli MSM di età maggiore di 25 anni. Il progetto SIALON II ha contribuito ad armonizzare le metodologie di sorveglianza, ha fornito indicatori comportamentali ed epidemiologici per la popolazione MSM, ha adottato un approccio partecipativo per il reclutamento degli MSM e degli intervistatori. Tutto ciò ha permesso di identificare le aree di criticità e miglioramento delle politiche e delle misure di prevenzione esistenti e di rafforzare la rete europea di organizzazioni internazionali quali: l'UNAIDS, il WHO, la Commissione Europea, l'ECDC, gli Istituti Nazionali di Sanità Pubblica, le Università e le Organizzazioni non Governative che lavorano con e per gli MSM.

### **Studio su coinfezione HIV-TB in Mozambico**

*Progetto non finanziato.*

La tubercolosi (TB) ha caratteristiche endemiche in numerosi paesi dell'Africa sub-sahariana, ed è causa nei pazienti con infezione da HIV di elevata morbosità, spesso rappresentando la principale causa di morte nelle persone con HIV. La diagnosi di TB può essere difficile per la frequente falsa negatività dei test sull'espettorato o per la presenza di forme latenti, non identificabili con le metodiche diagnostiche tradizionali, che inoltre richiedono lunghi tempi tecnici. La recente introduzione di nuovi test molecolari (test Xpert) ha introdotto la possibilità di una diagnosi rapida dell'infezione tubercolare con la simultanea determinazione della sensibilità del micobatterio tubercolare ai farmaci (rifampicina). Il test Xpert è stato riconosciuto come altamente sensibile e specifico, con evidenti vantaggi rispetto alle tecniche microscopiche e colturali, ed è stato raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come metodica di scelta in contesti a risorse limitate poiché permette il trattamento quasi immediato dei casi positivi, con importanti benefici clinici a livello individuale e di popolazione. E' stato avviato nel 2015 in Mozambico dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con la Comunità di S. Egidio uno studio di valutazione del test Xpert nello screening per infezione tubercolare di tutti i soggetti con HIV candidati al trattamento antiretrovirale. Obiettivo dello studio è la definizione di un protocollo di diagnosi rapida e la valutazione dei benefici clinici (sopravvivenza e nuove infezioni di TB) apportati da una precoce diagnosi ed un trattamento immediato dei casi identificati di TB. Il protocollo diagnostico iniziale, a cui sono sottoposti tutti i soggetti, prevede questionario

sintomatologico, due esecuzioni ravvicinate del test Xpert sull'espettorato, ed un test diagnostico urinario rapido (LAM) per la ricerca di antigeni del micobatterio, con trattamento immediato dei casi positivi ad uno o a entrambi i test diagnostici. Lo studio ha già arruolato oltre 800 pazienti in tre centri Mozambicani ed ha una durata prevista di tre anni, di cui uno di arruolamento e due di follow-up.

### **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) esprimente antigeni di HIV è 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 esprimente gp140 HIV-Env 1086.C (IDLV-Env) e abbiamo immunizzato 6 scimmie (*Macaca rhesus*) con una sola dose intramuscolo. Nel 2014 e nel 2015



abbiamo effettuato 2 boost con ILDV esprimenti la proteina envelope. La risposta immunologica Env-specifica, sia cellulare che anticorpale, è stata valutata a diversi tempi nel sangue periferico fino a 11 mesi dalla prima vaccinazione e poi successivamente ad ogni boost. 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.

### **EAVI2020**

*Progetto finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito di H2020.*

Studi recenti hanno messo in luce come i classici approcci vaccinali che utilizzano la semplice immunizzazione con proteine virali non siano sufficienti per indurre una risposta immunitaria protettiva contro l'HIV. Al contrario, nuove tecnologie legate allo sviluppo razionale di immunogeni di ultima generazione hanno messo in evidenza come la combinazione di due approcci indipendenti, cioè la produzione di anticorpi neutralizzanti (bNAb) nei confronti della proteina Env e la stimolazione di una efficace risposta citotossica nei confronti di geni strutturali di HIV-1 quali Gag e Pol, possono essere in grado di proteggere dall'infezione o favorirne il contenimento. In questo contesto si inserisce il progetto collaborativo di ricerca EAVI2020 (European AIDS Vaccine Initiative 2020). Il consorzio EAVI2020 è composto da un team di 22 partners appartenenti a università, istituti di ricerca e aziende biotech provenienti da tutta Europa, ma anche dall'Australia, dal Canada e dagli Stati Uniti, altamente competitivi per quanto riguarda la biologia dell'HIV-1 e gli approcci vaccinali, uniti in uno sforzo mirato a sviluppare vaccini protettivi e terapeutici contro HIV-1. Lo scopo del progetto, iniziato nel Novembre del 2015, è quello di validare nuove ed innovative formulazioni vaccinali basate sullo sviluppo razionale degli antigeni Env e Gag-Pol di HIV-1. In particolare, nel contesto di EAVI2020, il nostro contributo scientifico riguarda l'utilizzo di nuovi sistemi di veicolazione vaccinale efficaci e sicuri sviluppati dal nostro gruppo di ricerca e lo studio dei meccanismi immunologici necessari a sviluppare e ad ampliare la conoscenza per la generazione di nuovi vaccini.

### **Programmi di Prevenzione e monitoraggio**

**L'infezione da HIV nei soggetti con Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST): dati del Sistema di Sorveglianza Sentinella delle IST basato su centri clinici**