

Funzionalmente, si è osservato un incremento delle cellule T regolatorie, la riespressione di HLA-DR sui linfociti T CD8⁺ (segno di riacquisita funzionalità effettrice) e un incremento della percentuale dei linfociti T della memoria centrale (Tcm) CD4⁺ e CD8⁺, accompagnata da diminuzione delle cellule della memoria effettrice (Tem, CD4⁺ CD8⁺), dati che nell'insieme depongono per una riduzione dell'immunodisregolazione ed un ritorno verso l'omeostasi. Si è inoltre osservata una precoce e transiente diminuzione dei livelli sierici di β 2-microglobulina, neopterina e di IgG totali. Infine, da notare la lenta e progressiva riduzione del DNA provirale nel sangue, che ha raggiunto la significatività dopo 2 anni e con una stima di decadimento dopo 3 anni dalla vaccinazione del 70%. Questa riduzione è significativamente associata alla presenza di anticorpi anti-Tat.

Con il presente progetto intendiamo delucidare il contributo di Tat e dell'infezione retrovirale all'aumentato rischio di CVD che si riscontra in soggetti HIV⁺. A questo scopo, ci proponiamo di:

- Misurare retrospettivamente i marcatori di attivazione immunitaria e vascolare che si associano a rischio di CVD nei sieri di una corte di soggetti (n=35) che hanno partecipato ad un trial di intensificazione di cART mediante vaccinazione con la proteina Tat di HIV-1 (T-002).
- Determinare se, e di quali marcatori, la vaccinazione abbia ridotto i valori sierici/plasmatici.
- Correlare i biomarcatori investigati con i parametri infiammatori ed immunologici (cellulari ed umorali) già investigati e modulati dalla vaccinazione.
- Generare un algoritmo per migliorare la valutazione ed il monitoraggio del rischio per CVD nella popolazione studiata, potenzialmente estendibile alla popolazione generale.

I biomarcatori sono stati scelti perché i) misurabili con saggi convalidati in campioni congelati, ii) associati a processi d'infiammazione sistemica, pro-aterosclerotici, di attivazione endoteliale, piastrinica e della coagulazione, iii) già proposti come predittivi di CVD nell'infezione da HIV.

In particolare saranno valutati per biomarcatori dell'assetto lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi), di infiammazione e di attivazione immunitaria (D-dimeri, IL-6, CXCL10, sTNF α 2, e la proteina C-reattiva ad alta sensibilità). I livelli plasmatici di sCD14, IVCAM-1, uPAR verranno misurati per investigare l'attivazione di monociti, piastrine e EC.

Per lo studio di questi biomarcatori verranno utilizzate metodiche enzimatiche colorimetriche per valutare l'assetto lipidico, saggi elisa e di citofluorimetria (multiplex Cytometric Bead Array, CBA) disponibili in commercio per misurare gli altri biomarcatori.

In particolare verranno utilizzati saggi ELISA validati per il dosaggio dei seguenti analiti: hsCRP, D-Dimero e suPAR. Il saggio multiplex CBA permetterà di valutare più analiti contemporaneamente (IL-6, VCAM-1, sCD14, sTNFR2, CXCL10) tramite lettura in citometria a flusso (citofluorimetro FACSCanto, BD).

I risultati di questi studi miglioreranno il monitoraggio clinico dei pazienti e l'adozione di adeguati interventi di prevenzione nonché di sviluppo di nuove strategie terapeutiche, possibilmente estendibili alla popolazione generale. Infatti, se i dati sui biomarcatori corroboreranno una patogenesi complessivamente sovrapponibile, benché accelerata, di CVD nei soggetti HIV+ rispetto alla popolazione generale, è plausibile che i risultati dello studio possano avere ricadute positive anche sulla prevenzione e gestione del rischio CVD nella popolazione generale, con ovvi benefici sociali e di sanità pubblica, oltretutto avanzare lo stato delle conoscenze scientifiche.

Caratterizzazione del profilo farmacocinetico e farmacogenetico di farmaci antiretrovirali, sottotipi di HIV, forme virali ricombinanti e varianti con mutazioni di resistenza a supporto della gestione clinica di pazienti HIV-positivi da popolazioni migranti o paesi in via di sviluppo.

Progetto privo di Finanziamento per il 2016. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

I regimi di combinazione di farmaci antiretrovirali (ARV) (cART) hanno ridotto grandemente la morbilità e la mortalità di soggetti HIV+ grazie alla loro capacità di sopprimere la replicazione virale e favorire il recupero immunologico. Una parte dei soggetti in trattamento tuttavia non raggiunge o mantiene una soppressione virologica adeguata a causa di una ridotta aderenza alla terapia, tossicità farmacologica, alterata farmacodinamica, resistenze virali.

Il raggiungimento di un'esposizione ottimale è fondamentale per il successo virologico della cART e, in ultima analisi, della loro efficacia terapeutica. Livelli di farmaci sub-ottimali sono infatti associati all'emergenza di ceppi resistenti che contribuiscono al fallimento virologico, mentre concentrazioni eccessivamente elevate aumentano il rischio di reazioni avverse ai farmaci.

Il livelli plasmatici di ARV sono influenzati non solo dall'aderenza alla terapia ma anche dal background genetico della popolazione studiata. È ben documentata infatti un'elevata variabilità



interindividuale legata alla presenza relativamente frequente di polimorfismi in geni codificanti per enzimi citocromiali coinvolti nel metabolismo dei diversi ARV.

La valutazione dei livelli plasmatici di ARV può aiutare ad identificare pazienti con concentrazioni adeguate, sub-terapeutiche o tossiche di farmaci, come anche ad identificare pazienti non aderenti. Tuttavia, le finestre terapeutiche degli ARV sono state stabilite sulla base di studi effettuati in paesi sviluppati su soggetti infettati con virus essenzialmente di sottotipo B. Ci sono pochi dati disponibili sull'effettivo raggiungimento dei range terapeutici e della loro validità in soggetti infettati con altri sottotipi virali e diverso background genetico, che vivono o provengono da paesi in via di sviluppo dove la prevalenza dell'infezione da HIV è più elevata, e dove c'è minore accesso all'assistenza sanitaria, inclusa la diagnosi, il monitoraggio immunologico e virologico dell'infezione, l'accesso alla terapia, ed in cui è ben documentata una minore aderenza. E' stato ipotizzato inoltre che i differenti sottotipi virali di HIV-1 e forme ricombinanti abbiano differenti proprietà biologiche che potrebbero essere alla base non solo di una differente efficienza di trasmissione e di una diversa progressione della malattia ma anche di diversa sensibilità alla cART (Santoro & Perno, Microbiology 2013). È ben documentata infine la circolazione di ceppi virali con mutazioni che conferiscono resistenza a singoli ARV o intere classi di farmaci.

A causa dell'aumento del tasso di immigrazione, si stima che attualmente in Italia quasi un terzo delle nuove diagnosi di HIV sia di nazionalità straniera e che questo numero sia in costante aumento (http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/HIV_AIDS_DIC_2015.pdf). Di conseguenza la frequenza in Italia di infezioni da sottotipi HIV-1 non-B è aumentata dal 2.6% nel periodo 1985-1992 al 18.9% nel periodo 1993-2008 (Lai, HIV Med 2010). Questi soggetti, socialmente più fragili, sono notoriamente meno aderenti alla terapia e ciò potrebbe contribuire alla diffusione di varianti resistenti sia nelle comunità dei migranti che nella popolazione generale.

Con il presente studio ci proponiamo di valutare il profilo farmacocinetico e farmacogenetico di ARV in soggetti HIV+ in trattamento cART provenienti da paesi in via di sviluppo in correlazione con sottotipi/varianti virali e ceppi con mutazioni di resistenza.

In particolare, stiamo studiando pazienti HIV+ in trattamento cART da 2 coorti coordinate dal CNAIDS, di circa 100 pazienti ognuna:



1. pazienti sudafricani arruolati presso la Mecru Clinical Research Unit, Sefako Makhathe Health Sciences University, Gauteng Province, Sud Africa, nell'ambito di studi immuno-virologici in pazienti infetti da HIV.
2. migranti arruolati nell'ambito di un network che coinvolge 9 centri clinici italiani (Brescia, Prato, Firenze, Latina, Napoli, Bari, Cosenza, Catanzaro, Lamezia Terme) (Sanarico, Ann Ist Super Sanità 2015), mirato alla sorveglianza della variabilità genetica di HIV in Italia;

Campioni di cellule e/o plasma di questi pazienti vengono valutati per i livelli plasmatici di ARV, polimorfismi dei geni codificanti per enzimi citocromiali coinvolti nel metabolismo degli ARV (nei soggetti con livelli di ARV al di fuori delle finestre terapeutiche), identificazione di sottotipi/forme ricombinanti di HIV-1, identificazione di ceppi con mutazioni di resistenza.

Lo studio delle concentrazioni di ARV raggiunte in soggetti con differente background genetico, infettati con altri sottotipi/varianti virali o ceppi resistenti potrebbe avere importanti ricadute non solo nella gestione clinica di pazienti appartenenti a popolazioni fragili, ma anche ai fini di una sorveglianza epidemiologica/molecolare delle varianti di HIV circolanti nella popolazione generale. Infatti è ancora poco studiata la prevalenza in Italia dei sottotipi/ forme ricombinanti di HIV-1 e dei ceppi con mutazioni di resistenza in soggetti da paesi in via di sviluppo. Infine, dato che il dosaggio plasmatico di ARV è l'unico mezzo affidabile ed obiettivo per poter accertare il raggiungimento di un'esposizione farmacologica ottimale, lo studio del profilo farmacodinamico di ARV in popolazioni diverse da quelle occidentali infettate da virus non-B potrebbe fornire informazioni importanti per la valutazione di studi clinici terapeutici, in quanto i livelli di ARV hanno ricadute evidenti ed importanti sugli stessi indicatori utilizzati per valutare la loro efficacia.

Validazione di un *Realtime PCR assay* per la determinazione del DNA provirale di HIV Progetto privo di finanziamenti per il 2016. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Lo sviluppo di un saggio per la determinazione del DNA provirale di HIV di facile esecuzione ed elevata affidabilità è essenziale per la misura dei reservoir virali, per la determinazione della persistenza di HIV e per la valutazione di terapie innovative funzionali e/o eradicanti. Il CNAIDS ha da alcuni mesi sviluppato un metodo per la determinazione del DNA provirale sia nella forma integrata nel genoma dell'ospite che nella forma non integrata (*extracromosomica*). Il metodo consiste nell'isolamento del DNA da cellule infettate latentemente, cellule di controllo e cellule del sangue periferico isolate da pazienti infettati con HIV, cui segue l'amplificazione delle sequenze integrate e non integrate di HIV (DNA *totale* virale). Il metodo è in grado, inoltre, di amplificare



selettivamente il DNA provirale extracromosomico, consentendo di stimare per differenza la quantità di DNA virale integrato. L'obiettivo di questo progetto è la validazione del metodo. A questo scopo, verranno valutati i principali parametri di validazione del saggio in considerazione (selettività, limiti di rivelabilità e di quantificazione, intervallo di linearità, precisione [ripetibilità e riproducibilità], sensibilità, accuratezza). A questo scopo verranno utilizzati linee cellulari infettate latentemente e campioni di sangue di pazienti naïve al trattamento o in trattamento con antiretrovirali. Questi studi si avvarranno inoltre di campioni di sangue provenienti da coorti di pazienti seguiti longitudinalmente sia in studi osservazionali che nei trial vaccinali Tat di fase I e II.

Caratteristiche delle persone che vivono con HIV/AIDS in Italia: uno studio cross-sectional

Progetto privo di finanziamento per il 2016. Dipartimento di Malattie Infettive

Negli ultimi 20 anni, grazie alle terapie antiretrovirali, la malattia da HIV si è trasformata da una malattia altamente letale a una malattia cronica. Per beneficiare appieno delle terapie altamente efficaci è essenziale che le persone HIV positive siano seguite lungo tutto il percorso di cura, noto in letteratura come continuum of care. Il continuum of care tiene traccia del numero di persone con diagnosi di HIV che sono in cura con terapia antiretrovirale (ART) e tra queste il numero di coloro con carica virale soppressa (< 50 copie/mL), cioè che non hanno più presenza di virus rilevabile nel sangue. Tale strumento è utile per monitorare la qualità delle cure delle persone con l'HIV e, nel contempo, per valutare l'estensione della soppressione virale a livello di popolazione. Nel 2013 è stato svolto un primo censimento, coinvolgendo tutti i Centri Clinici di malattie infettive presenti in Italia, per conoscere il numero delle persone che vivevano con l'HIV in Italia nel 2012, per valutare la prevalenza dell'infezione da HIV e descrivere il continuum of care italiano (2, 3). Nel 2015/2016 è stato svolto un secondo censimento per valutare e aggiornare tre outcome dell'HIV continuum of care nel 2014 e i cambiamenti rispetto al 2012. Di seguito si riportano i dati relativi a questo secondo censimento.

Quante sono le strutture in Italia che hanno in cura la persona con l'HIV o affetta da AIDS?

Come nel primo censimento, nella fase iniziale dello studio, sono stati contattati tutti i Centri Clinici di malattie infettive regionali che prendono in carico persone HIV positive e che somministrano ART.



In totale, nel 2014, i Centri Clinici che somministrano ART sono risultati essere 153. In alcuni Centri Clinici afferivano più strutture adibite alla cura delle persone sieropositive; pertanto, le strutture che hanno in cura le persone HIV positive o in AIDS e che somministrano ART risultano essere 179, di cui uno pediatrico che ha inviato i dati di tutti i casi pediatrici italiani. Tutte le elaborazioni qui presentate sono basate sul numero delle strutture che hanno partecipato all'indagine (96,6%). La Tabella 1 mostra il numero dei Centri Clinici che hanno in cura le persone sieropositive e che somministrano ART, il numero delle strutture e la media dei pazienti HIV positivi in carico per ogni struttura, divisi per regione e per area geografica (Nord, Centro, Sud e Isole). Il Nord Italia risulta l'area geografica con il più alto numero di Centri Clinici adibiti alla cura delle persone HIV positive (n. 63), seguito dal Centro (n.33), dal Sud (n. 30), e dalle Isole (n. 21). Le strutture ricalcano la stessa distribuzione per area geografica dei singoli Centri Clinici. La Lombardia rappresenta la regione del Nord con una percentuale maggiore di strutture (29,4%), per il Centro è il Lazio (47,1%), per il Sud è la Campania (28,9%) e per le Isole è la Sicilia (77,3%). A livello dell'intero territorio nazionale, la regione italiana con la percentuale maggiore di strutture risulta essere il Lazio (13,4%), seguita dalla Lombardia (11,2%) e dalla Sicilia (9,5%). Il numero medio di persone HIV positive in carico presso ciascun Centro Clinico è di circa 620 persone e varia notevolmente per area geografica e regione. Nel Nord sono presenti Centri con il numero più alto di persone HIV positive in carico (n. 917), al Sud quelle con il numero più basso (n. 234). Nel 2014, la regione con il più alto numero medio di pazienti HIV positivi in carico per centro è risultata essere la Lombardia (n. 1.549 persone), seguita dall'Emilia-Romagna (n. 870 persone) e dal Piemonte (n. 623 persone). La regione italiana, invece, con il minor numero medio di persone HIV positive in carico è risultata essere il Molise (n. 67 persone, tutte provenienti dall'unica struttura della regione). Nel 2014, le strutture che non hanno partecipato allo studio (3,4%) sono quelle di Arezzo, Avellino, Lecce, Pistoia, Pesaro e Ragusa. Ha partecipato, invece, allo studio il 96,6% delle strutture censite.

Quante sono le persone diagnosticate con HIV e in cura presso i Centri Clinici di malattie infettive italiani nel 2014?

A tutti i responsabili delle 179 strutture è stata inviata una breve scheda di raccolta dati per avere informazioni sul numero delle persone HIV positive in carico, sul numero delle persone HIV positive in ART, sul numero delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV, nonché su alcune loro caratteristiche essenziali come genere, età, nazionalità, modalità di trasmissione, numero di CD4, carica virale e stadio clinico. Per 5 strutture (Arezzo, Avellino, Lecce, Pistoia, Pesaro) che avevano partecipato al censimento del 2012, ma non a quest'ultimo, è stato imputato il numero delle



persone sieropositive sulla base dei dati riportati nel 2012 con un aumento proporzionale a quello riportato in totale da tutti i Centri Clinici che hanno partecipato a entrambi i censimenti. La struttura di Ragusa, che non ha partecipato alle due survey, non è stata inclusa nella stima. Nel 2014, sono state stimate 100.049 (n. 721 con età < 18 anni) persone diagnosticate con l'infezione da HIV e in cura presso i Centri Clinici di malattie infettive, con un aumento del 6,3% rispetto alla rilevazione del 2012, probabilmente dovuto al continuo verificarsi di nuove infezioni e nello stesso tempo all'uso di nuove terapie che hanno migliorato la sopravvivenza delle persone con HIV.

Tra le persone diagnosticate e in cura, 91.916 (91,9%) erano in ART, con un incremento dell'11,4% rispetto alla rilevazione del 2012, e 80.610 (87,7%) hanno raggiunto la soppressione virale (<50 copie/mL) all'ultima visita. Nel 2014, la prevalenza delle persone diagnosticate con HIV e in cura (calcolata come rapporto tra numero totale di persone diagnosticate con HIV e in carico e numero di abitanti residenti), è stata pari a 0,16 persone per 100 residenti, senza variazione rispetto al 2012. La prevalenza più bassa è stata registrata in Molise (0,02%), mentre quella più alta in Lombardia (0,31%).

Quali sono le caratteristiche delle persone diagnosticate con l'HIV e in cura presso i Centri Clinici italiani?

Delle 100.049 persone diagnosticate con HIV e in cura, la maggior parte (72,1%) erano maschi e l'83,0% italiani. Il 2,2% aveva meno di 24 anni, il 56,6% un'età compresa tra i 25 e i 49 anni, il 29,5% un'età compresa tra i 50 e i 59 anni e l'11,7% aveva più di 60 anni.

La modalità di trasmissione più frequente era quella eterosessuale (37,9%), mentre i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) erano il 31,3% e i consumatori di sostanze per via iniettiva (IDU) rappresentavano il 25,2%. Il 22,9% delle persone diagnosticate e in carico aveva un numero di CD4 inferiore a 350 cell/μl, il 17,6% aveva una carica virale soppressa e il 22,9% ha avuto una diagnosi di AIDS. Rispetto alla survey condotta nel 2012, oltre all'aumento osservato delle persone in carico e quelle in ART, è aumentata la proporzione delle persone di genere maschile, di quelle di 50-59 anni e degli MSM.

Quante sono le persone con HIV che vivono in Italia?

I dati di questo studio forniscono informazioni importanti sulle persone che sono diagnosticate con HIV e che sono in cura presso i Centri Clinici italiani; tuttavia, per avere un quadro completo della diffusione di questo virus nel nostro Paese è necessario raccogliere informazioni anche sulle persone



che hanno avuto una diagnosi di HIV ma che non sono seguite presso i Centri Clinici e sulle persone non ancora diagnosticate con HIV. Quest'ultime sono difficili da stimare perché possono essere asintomatiche e inconsapevoli del rischio a cui si sono esposte e, pertanto, possono arrivare tardi alla diagnosi di HIV. In questi ultimi anni sono stati sviluppati, da parte di ricercatori di vari Paesi, diversi modelli statistici e nel 2014, in Italia, in accordo con questi modelli, sono state stimate circa 14.000 persone non ancora diagnosticate con HIV e circa 18.000 persone diagnosticate con HIV ma non in cura presso i Centri Clinici, che sommate alle persone diagnosticate e in cura ottenute da questo censimento, portano a determinare un numero di circa 130.000 persone viventi con l'infezione da HIV. A oggi osserviamo risultati incoraggianti riguardo i pazienti in terapia e con carica virale non rilevabile, ma è necessario incrementare gli sforzi per aumentare l'accesso alle cure per le persone non ancora diagnosticate o che si sono perse durante il percorso terapeutico.

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

Progetto finanziato dal Dipartimento per le Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri nel 2015, privo di finanziamento per il 2016 e tutt'ora in corso. Dipartimento di Malattie Infettive.

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.

Nel corso del 2016 sono stati pubblicati i primi risultati del progetto che di seguito vengono descritti.

Risultati

a) Caratteristiche socio-demografiche e comportamentali della popolazione

Dei 563 tossicodipendenti in trattamento presso i cinque Ser.T 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%).

b) Infezioni droga-correlate

In fase di raccolta dati, le informazioni relative ai risultati del test HIV non sono stati inviati dai Ser.T; 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 Ser.T 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 Ser.T 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 Ser.T 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 Ser.T 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 Ser.T 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 Ser.T, sia iniettivi che non iniettivi, cercando di promuovere attivamente la proposta dei test al fine di raggiungere una elevata copertura di testing. Sarebbe altresì opportuno estendere l'esecuzione dei test anche ai partner sessuali degli utenti dei Ser.T, 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 Ser.T, 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 Ser.T, 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>.

Mortalità delle persone con HIV/AIDS (Progetti inclusi nel Piano Statistico Nazionale 2014-2016).

Progetti privi di finanziamento. Dipartimento di Malattie Infettive.

Il COA provvede dal 1987 alla raccolta, analisi e pubblicazione dei dati relativi alle diagnosi di AIDS a fini epidemiologici. In collaborazione con l'ISTAT e il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) analizza la mortalità, la sopravvivenza e le cause multiple di morte delle persone con AIDS. Per migliorare la gestione del Sistema di Sorveglianza AIDS e raggiungere livelli ottimali di completezza, identificando eventuali casi di AIDS non notificati al RAIDS, ogni anno è necessario linkare i dati individuali sulle cause di morte con i casi di AIDS notificati al RAIDS.

Il COA, inoltre, gestisce la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e in collaborazione con l'ISTAT e il CRO di Aviano analizza anche la mortalità dei pazienti con HIV, le cause multiple di morte e la sottonotifica del sistema di sorveglianza.

Nel corso del 2016 il COA, insieme con l'ISTAT e il CRO di Aviano, ha effettuato uno studio retrospettivo da 1999 al 2013 con lo scopo di descrivere l'andamento del ritardo di diagnosi (primo test HIV positivo \leq 3 mesi la diagnosi di AIDS) nelle persone con AIDS e identificare i



determinanti del ritardo. E' stato osservato un crescente aumento delle proporzioni di "late testers" evidenziando la necessità di nuove strategie di prevenzione per gruppi a maggior rischio, come la promozione attiva del test e l'educazione, soprattutto tra i giovani.

Nel 2016 è stata valutata la mortalità per cancro dei soggetti con AIDS (morti ISTAT linkati con il RAIDS) e messa a confronto con la mortalità delle persone senza AIDS (morti ISTAT non linkati con il RAIDS), analizzando le cause multiple di morte e calcolando i rapporti standardizzati di mortalità. Questo studio basato sulla popolazione generale ha evidenziato i rischi estremamente elevati di morte per cause di cancro non definitive di AIDS tra le persone con AIDS. I risultati di questo studio hanno sottolineato la necessità di interventi preventivi sia per i tumori legati ai virus e sia per quelli non legati ai virus tra gli individui affetti da HIV.

Definizione del materiale informativo-educativo riguardante il reclutamento dei donatori di sangue in relazione al rischio di trasmissione dell'infezione da HIV.

Progetto privo di finanziamento per il 2016. Centro Nazionale Sangue e Dipartimento di Malattie Infettive.

Il progetto è stato messo a punto dal Centro Nazionale Sangue, in collaborazione con il COA e la UO RCF, al fine di migliorare le procedure di selezione del donatore di sangue, con particolare riferimento all'efficacia del materiale informativo come strumento di identificazione di donatori con comportamenti a rischio o ad alto rischio di contrarre l'infezione da HIV.

Nel corso del 2016, il COA e l'UO RCF sono stati impegnati nel progetto per la stesura del nuovo materiale informativo-educativo sull'HIV e per la formulazione di un nuovo questionario post-donazione destinato alla raccolta dei dati sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue risultati positivi ai marcatori di infezione per HIV, epatite B, epatite C e sifilide.

Il gruppo di lavoro ha definito uno specifico materiale informativo-educativo riguardante la sensibilizzazione e l'informazione dei donatori in relazione al rischio di trasmissione dell'infezione da HIV, comprensivo delle informazioni in merito alla disponibilità del test HIV presso strutture sanitarie diverse dai servizi trasfusionali.

Di seguito i principali contenuti del materiale informativo:

I dati epidemiologici dimostrano che in Europa stanno riemergendo alcune infezioni sessualmente trasmesse; tra queste, particolare rilevanza assume l'HIV (virus responsabile dell'AIDS).



Nonostante in Italia l'incidenza dell'infezione da HIV sia in lenta ma costante diminuzione, nuove diagnosi vengono ancora registrate ogni anno soprattutto nella fascia d'età compresa tra 30 e 49 anni. Attualmente la trasmissione sessuale rappresenta la modalità principale di diffusione dell'HIV in Italia (fonte dati: COA, ISS). Molte persone scoprono tardivamente di essere HIV positive, quando sono già in fase avanzata di malattia, in quanto non ritengono di essersi esposte ad un contatto a rischio. Come è ben noto l'HIV si può trasmettere:

- attraverso rapporti sessuali non protetti da preservativo;
- da madre HIV positiva a feto/neonato;
- attraverso sangue infetto. È bene ricordare che analoghe modalità di trasmissione riguardano anche sifilide, epatite B ed epatite C.

Sono a rischio di trasmissione HIV i rapporti sessuali (vaginali, anali, oro-genitali) non protetti dal preservativo, nonché il contatto diretto tra genitali in presenza di secrezioni. La trasmissione del virus avviene, infatti, attraverso il contatto tra liquidi biologici infetti (secrezioni vaginali, liquido pre-coitale, sperma, sangue) e mucose, anche integre, durante i rapporti sessuali. Ulcerazioni e lesioni dei genitali causate da altre malattie possono far aumentare il rischio di contagio. Il coito interrotto non protegge dall'HIV, così come l'uso della pillola anticoncezionale, del diaframma, dell'anello vaginale e della spirale. Le lavande vaginali, dopo un rapporto sessuale, non eliminano la possibilità di contagio. L'uso corretto del preservativo protegge dalla trasmissione dell'HIV e di altre infezioni sessualmente trasmesse; tuttavia esso non è in grado di proteggere nel 100% dei casi. Ulteriori informazioni sono disponibili sul portale del Ministero della Salute. Ad ogni donazione vengono eseguiti i test per l'HIV, l'epatite B, l'epatite C e la sifilide; questi test sono assolutamente sicuri ed accurati, purché eseguiti successivamente al “periodo finestra”. Per “periodo finestra” si intende quel lasso di tempo che intercorre dal momento dell'infezione alla positivizzazione dei test di laboratorio; in questo periodo il test può essere negativo pur essendo la persona infetta e quindi già in grado di trasmettere l'infezione. Questo periodo varia per ogni infezione. Per saperne di più sull'infezione da HIV, sulle altre infezioni sessualmente trasmesse e sulle strutture dove effettuare i test è possibile rivolgersi agli esperti dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione – Dipartimento Malattie Infettive – Istituto Superiore di Sanità, contattando: il Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse 800 861 061 che offre un servizio di counselling telefonico, anonimo e gratuito, attivo dal lunedì al venerdì, dalle 13.00 alle 18.00.



È stato inoltre definito uno specifico questionario per la raccolta delle necessarie informazioni post-donazione nei donatori risultati positivi ai marcatori infettivi previsti dalla normativa trasfusionale vigente, al fine di uniformare la sistematica rilevazione dei fattori di rischio associati alle malattie infettive trasmissibili mediante la trasfusione.

I due documenti elaborati nel suddetto progetto costituiranno parte integrante di un nuovo Decreto Ministeriale che affiancherà e integrerà la normativa trasfusionale già vigente.

Applicazione del test dell'Indice di Avidità anticorpale anti-HIV alle diagnosi di infezione da HIV.

Progetto privo di finanziamento per il 2016. Dipartimento di Malattie Infettive.

La misura di incidenza e la conoscenza delle caratteristiche delle nuove infezioni da HIV rappresentano strumenti necessari per monitorare l'andamento dell'infezione e per stabilire programmi di prevenzione mirati. L'incidenza dell'infezione da HIV permette di conoscere l'attuale diffusione dell'infezione nella popolazione generale ed identificare i gruppi che sono maggiormente a rischio di infezione. E' possibile stimare l'incidenza di HIV attraverso gli studi di coorte, che tuttavia sono molto costosi, complessi e non facilmente applicabili alla popolazione generale.

Negli ultimi anni si è cercato di mettere a punto alcuni test sierologici in grado di stabilire una 'datazione' dell'infezione al fine di poter stimare l'incidenza di HIV in modo rapido e semplice. L'Indice di Avidità anticorpale anti-HIV (in inglese, Avidity Index = AI) è uno di questi test sierologici. Si basa sul principio ormai assodato del progressivo incremento della avidità/affinità degli anticorpi nei mesi successivi all'infezione primaria e della persistenza di un'avidità anticorpale elevata nelle infezioni croniche. Questa maturazione nel tempo permette, attraverso la misurazione dell'AI, di identificare le infezioni recenti (cioè quelle sier conversionsi avvenute nei 6 mesi precedenti al momento del prelievo, ≤ 6 mesi) e le infezioni non recenti (sier conversionsi avvenute prima degli ultimi 6 mesi antecedenti il prelievo, > 6 mesi) da HIV, consentendo così di poter stimare l'incidenza dell'infezione da HIV. Il test utilizza la guanidina come agente denaturante: questo agente riesce a scindere i legami deboli tra antigene (Ag) ed anticorpo (Ab). Tanto più recente è l'infezione, tanto minore sarà la forza di avidità/affinità nel legame Ag-Ab, e maggiore sarà il numero di legami scissi dalla guanidina, risultando quindi un valore più basso di AI.



La determinazione dell'AI presenta vari vantaggi: viene eseguita su un unico campione di siero, utilizza i test immunoenzimatici per HIV disponibili in commercio con l'unica aggiunta di una diluizione pre-analitica del campione, è semplice, non richiede macchinari né formazione particolare del personale di laboratorio coinvolto, è riproducibile, robusta ed economica. L'identificazione delle infezioni recenti è particolarmente utile per scopi epidemiologici (diffusione dell'infezione, misura dell'incidenza, stima dei prevalenti, identificazione dei gruppi a rischio, futuri scenari epidemiologici), per scopi clinici (impostazione della terapia), per scopi preventivi (contact tracing, partner notification, valutazione di campagne di prevenzione), e per scopi di sanità pubblica (pianificazione sanitaria, previsioni di spesa).

Nell'ambito di questo progetto il COA ha raccolto dal 2000 ad oggi i dati relativi a 647 campioni di siero testati per AI da 279 individui HIV positivi con data nota di sieroconversione, seguiti presso diversi centri clinici di malattie infettive localizzati nelle città di: Brescia, Milano, Torino, Ancona e Roma. Nel corso del 2016 il COA ha valutato l'accuratezza diagnostica e la precisione del AI utilizzando un test EIA commerciale di quarta generazione.

Il COA ha partecipato al *Technical working group on HIV Incidence Assays* coordinato dal WHO ed al progetto CEPHIA supportato dal Bill and Melinda Gates Foundation.

Il COA, inoltre, collabora con la Medical Research Council Biostatistics Unit dell'Università di Cambridge (UK) per stimare il tempo medio di infezione recente usando un test di generazione e confrontando i risultati ottenuti con altre metodiche utilizzate a livello internazionale.

Stima del numero di persone viventi con HIV in Italia e dei non diagnosticati.

Progetto privo di finanziamento per il 2016. Dipartimento di Malattie Infettive.

Per controllare la diffusione dell'epidemia di HIV oltre alla conoscenza del numero annuale di nuove diagnosi occorrenti, e del totale delle persone viventi con HIV in Italia risulta utile stimare il numero di persone che pur avendo acquisito l'infezione non sono ancora state diagnosticate. Tale stima è importante per quantificare il numero di persone che, non appena diagnosticate, dovranno ricevere prontamente la terapia antiretrovirale, per ridurre la progressione dell'infezione, e prevenire la trasmissione dell'infezione ad altre persone.

Nel 2016 il COA in collaborazione con l'Istituto Nazionale per le Malattie infettive "L. Spallanzani" ha stimato il numero di persone viventi con HIV e il numero dei non diagnosticati per l'anno 2012. E' stato stimato che le persone attualmente viventi con infezione da HIV siano circa 125,000-130,000; tra queste, approssimativamente l'11% -13% non è ancora stato diagnosticato come HIV+;

