

per quanto riguarda la categoria di esposizione, la percentuale stimata di non diagnosticati HIV tra gli IDU è circa il 3%, mentre la stessa percentuale tra gli MSM è il 16-19%; per quanto riguarda il genere, la percentuale stimata era di circa 7-8% nelle donne rispetto al 13-15% negli uomini; per quanto riguarda il paese di nascita, la percentuale stimata di casi non diagnosticati era superiore in quelle nati all'estero (16-19%) rispetto a quelli nati in Italia (10-12%); per quanto riguarda le età, la percentuale di casi non diagnosticati è stata particolarmente elevata tra quelli di età <25 anni (25-28%), mentre la percentuale più bassa è stata tra quelli di età compresa 50-59 anni.

In tale ambito è stato, inoltre, avviato un programma di lavoro dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per promuovere in tutti paesi europei l'utilizzo dei dati dei sistemi di sorveglianza per la stima delle persone viventi con HIV, del numero di nuovi casi e del numero dei non diagnosticati.

Nel 2016 il COA ha partecipato al gruppo di lavoro e ha applicato i modelli promossi dall'ECDC. Pertanto, è stato stimato dal COA il numero dei non diagnosticati HIV in fase avanzata di infezione. Utilizzando il modello proposto da ECDC, si è stimato in Italia il numero e le caratteristiche delle persone che vivono con l'infezione HIV non diagnosticata che hanno un numero di linfociti CD4 <350 cellule/ $\mu$ L. A tale scopo è stato applicato il modello ai dati 2012-2014 del Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi HIV. Il numero stimato di persone che vivono con l'infezione HIV non diagnosticata con numero di linfociti CD4 <350 cellule/ $\mu$ L è pari a 6.463 (95% CI: 5.249-8.044) nel 2012, 6.503 (95% CI: 4.912-8.534) nel 2013 e 6.250 (95% CI: 4.957-7.905) nel 2014. I maschi rappresentano il 64-73% (2012 e 2014, rispettivamente) dei non diagnosticati, gli stranieri il 22-28%. Nei tre anni di studio le modalità di esposizione più rappresentate sono state: eterosessuali maschi (33-34%) e MSM (31-39%).

Pertanto, tali risultati suggeriscono che in Italia, tra il 2012 e il 2014 circa 6.200-6.500 persone sieropositive ogni anno non erano ancora diagnosticate e avevano urgente bisogno di sottoporsi a terapia. Altri studi hanno stimato che in Italia nel 2012 vi erano 125.000-130.000 persone viventi con l'HIV, di cui 12.000-18.000 non ancora diagnosticate. In base ai risultati relativi all'anno 2012 almeno un terzo ( $6.400/(12.000-18.000)$ ) dei non diagnosticati totali vivrebbe con una infezione da HIV in fase avanzata. La maggior parte di essi sono maschi, sia eterosessuali che MSM. Questi risultati sottolineano l'importanza di migliorare gli sforzi per promuovere l'identificazione precoce delle infezioni HIV, in particolare tra la popolazione maschile.



### **Finanziamenti internazionali**

#### **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). Centro Nazionale Salute Globale.*

Il progetto, coordinato dalla SVEU e gestito dal Centro Nazionale per la Salute Globale, 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. È 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 pubblicati recentemente, 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. Centro Nazionale Salute Globale.*

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 partner 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 corso del 2016 Abbiamo ricevuto i plasmidi che esprimono antigeni mosaico Gag-Pol di HIV (tHIVcons1, tHIVcons2 e HTI). Abbiamo quindi valutato la capacità di questi geni di interferire con la produzione di vettori lentivirali poiché abbiamo dimostrato in precedenza che i mutanti HIV Gag possono interferire con l'assemblaggio di HIV. L'esperimento è stato eseguito producendo un vettore di controllo lentivirale che esprime GFP come gene marcatore, in presenza di ciascuno dei plasmidi esprimenti tHIVcons1, tHIVcons2 e HTI. I risultati hanno indicato che tHIVcons1, tHIVcons2 e HTI interferiscono con la produzione lentivirale (fino al 95%). Per validare l'effetto interferente abbiamo co-trasfettato in cellule 293T un plasmide che esprime HIV-Gag fusa a GFP (pGagGFP) con un plasmide che esprime HTI fusa a mCherry (pHTImCherry). Le cellule co-transfettate sono state osservate al microscopio confocale, e i risultati



hanno indicato che HTI impedisce il trasporto di HIV-Gag sulla membrana cellulare sequestrando la proteina Gag nel citoplasma delle cellule transfettate. Per modificare la strategia di produzione dei vettori lentivirali esprimenti gli antigeni mosaico, stiamo costruendo vettori lentivirali che esprimono gli antigeni mosaico utilizzando promotori e repressori della trascrizione genica.

## SIALON II

*Progetto finanziato dalla Commissione Europea, privo di finanziamento per il 2016, tutt'ora in corso. Dipartimento di Malattie Infettive.*

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.

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%-max 74%), 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.

Nel 2016 il protocollo di studio è stato pubblicato su BMC Public Health e i risultati complessivi del progetto SIALON II sono stati pubblicati in 5 volumi:

- Formative Research Report
- Report on a bio-behavioural survey among MSM in 13 European cities
- City Profiles. Recommendations on HIV prevention gaps and opportunities for Health Promotion among Men who have Sex with Men.
- Prevention Report
- Avidity Index Report

Tutte le pubblicazioni relative al progetto SIALON II sono disponibili online alla pagina:  
<http://www.sialon.eu/en/documents/reports-and-other-outputs.html?id=133>.

### **Studio su co-infezione HIV-TB in Mozambico**

*Progetto privo di finanziamento per il 2016. Centro Nazionale Salute Globale.*

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. È 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 concluso nel 2016 gli arruolamenti con 1000 pazienti seguiti in tre centri Mozambicani ed è al momento in corso l'analisi sui dati diagnostici raccolti, allo scopo di definire algoritmi diagnostici efficaci nella popolazione HIV-positiva, soprattutto in relazione al valore aggiunto di una seconda determinazione del test Xpert sull'espettorato dopo un primo test negativo e dell'uso concomitante del test LAM urinario. Il follow-up prosegue per una durata prevista di due anni, nei quali sarà valutato l'impatto della applicazione dello screening per TB nella mortalità dei pazienti con HIV.

**Programma EDCTP “cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical experimentation in the public sector” (VaxTat)**



*Progetto privo di finanziamento per il 2016. Presentato per un finanziamento alla call: “Vaccines for poverty-related diseases” della “European & Developing Countries Clinical Trials Partnership” (EDCTP). Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

In Sudafrica le campagne governative per combattere l’infezione da HIV hanno portato ad un aumento del numero di soggetti in cART. Tuttavia, ancora oltre il 40% delle persone infettate da HIV inizia la terapia quando il loro numero di cellule CD4+ è piuttosto basso ( $\leq 200$  cellule/ $\mu\text{l}$ ). Questi pazienti hanno un elevato rischio di avere una risposta insufficiente alla terapia. Inoltre, la scarsa aderenza al protocollo terapeutico da parte dei pazienti, una situazione piuttosto frequente in Sudafrica, compromette la risposta alla terapia ed è associata con un’incrementata possibilità di trasmissione del virus e alla generazione di varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali. Infine, anche nei pazienti nei quali la cART è efficace, con completa assenza del virus nel sangue, la terapia non è in grado di ridurre l’immunoattivazione e di ricondurre la risposta immune verso l’omeostasi, né di intervenire sulla replicazione del virus in altri distretti dell’organismo, oltre al sangue, e non è in grado di agire sui reservoir virali per l’eradicazione completa dell’infezione. Pertanto, nonostante la migliore accessibilità alla cART, le persone infettate da HIV possono andare incontro ad un rischio incrementato della trasmissione del virus, allo sviluppo di co-morbosità e ad ospedalizzazione, con conseguente aumento dei costi per i sistemi sanitari nazionali.

In questo scenario, i vaccini terapeutici contro l’HIV possono giocare un ruolo fondamentale nel migliorare l’efficacia della cART e la risposta clinica.

In tale ambito il vaccino Tat, precedentemente testato come approccio terapeutico in fase I in Italia e in due distinti fasi II in Italia ed in Sudafrica, che hanno dimostrato che, quando somministrato agli individui HIV-positivi, esso è sicuro, induce un aumento del numero delle cellule T-CD4+, rigenera l’omeostasi e riduce sia l’immunoattivazione, sia il reservoir virale.

Il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS (CNAIDS) ha sviluppato un vaccino terapeutico basato sulla proteina ricombinante Tat di HIV già valutato in studi clinici di fase I e II sia in Italia che in Sudafrica hanno dimostrato la sicurezza, l’immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti della cART. In particolare tali studi hanno fornito importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l’aumento delle cellule CD4+, il bersaglio del virus e



l’immunoricostituzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali.

Nell’ambito del progetto “Vaccines for poverty-related diseases” promosso dall’European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) nel 2016 il CNAIDS ha presentato un progetto mirato a condurre in Sudafrica due trial clinici, uno registrativo di efficacia in adulti HIV+ ed uno di sicurezza e immunogenicità in adolescenti e bambini HIV+, volti a valutare la capacità del vaccino terapeutico Tat di intensificare gli effetti della terapia antiretrovirale mediante aumento del numero assoluto dei linfociti T CD4+, immunoricostituzione, riduzione dell’immunoattivazione e dei reservoir virali, nonché prevenzione di patologie opportunistiche (ad es. tubercolosi) e metaboliche (ad es. malattie cardiovascolari). Ulteriore obiettivo del progetto è migliorare e rinforzare la capacità clinica in siti sudafricani selezionati.

Gli obiettivi del VaxTat sono:

1. Condurre due trial clinici, uno registrativo di efficacia in adulti HIV+ ed uno di sicurezza e immunogenicità in adolescenti e bambini HIV+, utilizzando il vaccino Tat e portare questo vaccino alla sua registrazione negli adulti in Sudafrica. L’obiettivo primario del trial negli adulti è l’aumento del numero delle cellule T CD4+ negli individui in cART vaccinati. Obiettivi secondari sono la sicurezza e l’immunogenicità del vaccino, la sua capacità di ripristinare l’omeostasi, la riduzione del DNA provirale nelle cellule del sangue e gli effetti del vaccino sia sulla tubercolosi, che sull’insorgenza di patologie cardiovascolari. L’obiettivo primario dei trial negli adolescenti e bambini è la definizione della sicurezza e della dose efficace in queste fasce di età.

Sono inoltre previsti studi di Economia Sanitaria per valutare l’impatto della vaccinazione con Tat sull’epidemia e sui costi di Sanità Pubblica.

2. Rinforzare la capacità di ricerca clinica in Sudafrica. Sulla base degli ottimi risultati conseguiti con il progetto di cooperazione tra Italia e Sudafrica precedentemente finanziato dal Ministero degli Esteri, si continuerà a validare piattaforme cliniche e di laboratorio nel settore pubblico rinforzando in questo modo il Sistema Sanitario Nazionale.

#### PROGRAMMI DI PREVENZIONE E MONITORAGGIO

**Studio multicentrico delle caratteristiche epidemiologico/molecolari dei virus epatitici HBV e HCV nella popolazione carceraria HIV positiva, ad alto rischio di infezione.**



*Progetto finanziato nell'ambito del “Fellowship Program” - Gilead Sciences Srl – Italia. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

Scopo del progetto, iniziato nel Dicembre del 2016, è di determinare la prevalenza delle infezioni da HBV e HCV e di identificare i genotipi di HIV, HBV e HCV e le varianti portatrici di mutazioni di resistenza alle differenti terapie, nella popolazione di detenuti infettati da HIV, ad alto rischio di infezione da virus delle epatiti.

Il sovraffollamento, la scarsa igiene, la promiscuità e l'assenza di efficaci politiche sanitarie sono comuni nelle prigioni e sono fattori favorenti la trasmissione di questi patogeni. La prevalenza di infezione da HIV tra la popolazione dei detenuti è stata stimata essere del 7,9%, più di 25 volte quella stimata nella popolazione generale italiana nel 2012 e alcuni studi, tra cui quelli compiuti presso il CNAIDS dell'ISS, indicano che nella popolazione dei detenuti HIV-infetti la prevalenza di infezione da HBV e HCV è estremamente elevata. Inoltre, anche se molti individui convivono con una confezione HIV/HBV o HIV/HCV per anni, spesso senza saperlo, è stato dimostrato che l'HIV può accelerare la progressione e la gravità delle epatiti.

L'alta prevalenza di infezione da HBV, HCV e HIV nella popolazione carceraria è un problema di Sanità Pubblica per la possibilità che queste infezioni possano essere più facilmente trasmesse sia all'interno della popolazione dei detenuti, sia nella popolazione generale. Inoltre, la popolazione carceraria è composta di individui di diverse etnie, provenienti da regioni geografiche con alta endemicità per le infezioni da HIV, HBV e HCV e dove circolano diversi genotipi di questi virus. La prevalenza di questi genotipi può essere anche influenzata dalla via di trasmissione e dalla presenza di doppie o triple infezioni, indipendentemente dalla variabile geografica e può differire tra i differenti gruppi a rischio. Questi genotipi possono avere una diversa patogenicità e sensibilità ai farmaci ed essere diagnosticati con diversa efficacia. Inoltre, in ambito carcerario gli individui HIV-positivi sottoposti a terapia antiretrovirale combinata (cART) possono presentare una scarsa compliance all'assunzione dei farmaci, per le condizioni di promiscuità, mancanza di riservatezza, trascuratezza della salute, nelle quali il detenuto vive. Ciò può determinare la comparsa di varianti del virus che mutano per resistere all'azione della cART.

Gli Istituti di detenzione, particolarmente in situazioni di sovraffollamento e di continuo turnover dei detenuti, possono essere considerati siti sentinella per il monitoraggio dei cambiamenti epidemiologici e della circolazione di genotipi virali presenti nei gruppi a rischio rispetto a quelli



circolanti nella popolazione generale. Con questo studio si cercherà di porre le basi per sviluppare un sistema di sorveglianza per implementare le strategie di prevenzione dalle infezioni da HIV, HBV e HCV e attuare appropriati interventi terapeutici negli istituti detentivi.

Lo studio coinvolge 5 Centri clinici distribuiti sul territorio nazionale (Ospedale Galliera, Genova; Università di Sassari, Ospedale Belcolle, Viterbo; Spedali Civili, Brescia; Università di Bari), in collaborazione con la SIMSPE Onlus (Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria) e il Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS.

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

*Progetto realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute – Azione Centrale CCM 2014. Dipartimento di Malattie Infettive.*

In Italia, le informazioni disponibili sulla diffusione nazionale delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) provengono dal Ministero della Salute e sono limitate alle sole malattie a notifica obbligatoria, cioè gonorrea, sifilide e pediculosi del pube. La notifica obbligatoria dovrebbe garantire una copertura nazionale dei casi per tali patologie ma non sempre viene rispettata, comportando una sottostima del numero di casi per queste tre patologie. Inoltre, non fornisce dati su altre IST rilevanti.

Per sopperire a questa mancanza di dati sulle IST, direttive di organismi internazionali in tema di sorveglianza e controllo delle IST, hanno portato all'attivazione in Italia, così come in altri Paesi Europei, di un Sistema di sorveglianza sentinella delle IST, coordinato dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS. Il sistema di sorveglianza, attivo dal 1991, si basa su centri clinici altamente specializzati nella diagnosi e cura dei soggetti con IST.

Questo sistema di sorveglianza sentinella non ha una copertura nazionale e quindi non segnala il 100% dei soggetti con IST, ma assicura stabilità e costanza nell'invio dei dati, informazioni robuste ed affidabili nel tempo, permette di misurare la frequenza relativa delle singole IST e di valutare i fattori di rischio associati all'acquisizione delle IST, nonché una trasmissione reale dei dati.

I centri clinici segnalano tutti i soggetti con una diagnosi confermata di IST; inoltre raccolgono informazioni socio-demografiche, comportamentali e cliniche individuali e offrono a tutti i soggetti il test HIV, segnalando il sierostato HIV di ciascun testato. La raccolta e l'invio dei dati avviene tramite un sistema di segnalazione online via web. In questi anni, tale sistema ha consentito di conoscere l'andamento delle diagnosi di diversi quadri clinici di IST in Italia, nonché di valutare la



diffusione dell'infezione da HIV nei soggetti con una nuova IST, soprattutto in popolazioni più a rischio (ad esempio, stranieri, maschi che fanno sesso con maschi, giovani).

I centri clinici adottano la stessa definizione di caso e si equivalgono per quanto riguarda l'accuratezza nella raccolta dati, la tipologia di centro clinico e la scheda di raccolta dati. Quello che emerge è pertanto una grande omogeneità che permette l'aggregazione, l'analisi dei dati relativi alle IST, nonché l'invio di questi allo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per integrarli e confrontarli con quelli raccolti dalle altre sorveglianze europee attive per le IST. Questo sistema di sorveglianza rientra nell'accordo di collaborazione relativo al progetto CCM – Azioni centrali “Sistema di Sorveglianza delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST)” attraverso due reti sentinella basate su centri clinici e su laboratori di microbiologia clinica” del 2015. Di seguito vengono riportati i principali risultati relativi alla diffusione dell'HIV nei soggetti con una nuova IST aggiornati al 31 dicembre 2015.

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2015, il Sistema di sorveglianza ha segnalato un totale di 114.672 nuovi casi di IST. Il numero dei casi di IST è rimasto stabile fino al 2004, con una media di 3.994 casi di IST segnalati per anno; successivamente, dal 2005 al 2015, le segnalazioni hanno subito un incremento pari al 33,7% rispetto al periodo 1991-2004.

**a) Soggetti con IST: testati per HIV e prevalenza HIV.**

Dei 114.672 soggetti con una nuova IST segnalati dal 1991 al 2015, il 69,9% hanno effettuato un test anti-HIV al momento della diagnosi di IST e di questo il 7,7% è risultato HIV positivo. Durante l'intero periodo, la prevalenza di HIV tra i soggetti con IST è risultata più elevata tra gli uomini rispetto alle donne (9,1% vs 4,0%), tra gli italiani rispetto agli stranieri (8,5% vs 5,8%), tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita rispetto a coloro che hanno riferito di non aver consumato tali sostanze (47,9% vs 6,6%), tra i soggetti con precedenti IST rispetto a quelli che hanno riferito di non aver avuto precedenti IST (19,6% vs 4,5%) e tra i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) rispetto agli eterosessuali (22,7% vs 3,9%). In particolare, la prevalenza di HIV è aumentata all'aumentare dell'età, dal 2,9% nei soggetti di 15-24 anni al 7,5% di quelli di 25-34 anni e al 10,5% nei soggetti con 35 o più anni. Se si considera l'area di origine si osserva che i soggetti con IST provenienti dall'America hanno mostrato una prevalenza di HIV più alta degli



italiani con IST (13,6% vs 8,5%) e di tutti gli altri stranieri con IST non americani (13,6% vs 4,0%). L'83,5% degli americani con IST HIV positivi proveniva dal Sud America. Inoltre, la prevalenza di HIV è aumentata con l'aumentare del numero dei partner, passando dal 6,1% nei soggetti con nessuno o un partner, al 7,4% nei soggetti con due-cinque partner e al 14,9% nei soggetti con sei o più partner sessuali nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST.

**b) Soggetti con IST: nuovi e vecchi HIV positivi.**

Dal 1991 al 2015, il 28,0% (IC95% 26,8-29,1) dei soggetti HIV positivi ha scoperto di essere sieropositivo al momento della diagnosi di IST, configurando, quindi, un soggetto con IST inconsapevole del proprio sierostato HIV (nuovo HIV positivo).

Rispetto ai vecchi HIV positivi, i nuovi HIV positivi, nell'intero periodo, sono risultati più frequentemente giovani (15-24 anni) (14,5% vs 5,1%) (p-value<0,001), stranieri (24,4% vs 11,6%) (p-value<0,001) e pluripartner (sei o più partner nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST) (25,3% vs 12,0%) (p-value<0,001). Inoltre, la quota di soggetti che riferiva di utilizzare sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita è stata più bassa tra i nuovi HIV positivi rispetto ai vecchi HIV positivi (90,5% vs 71,5%) (p-value<0,001).

**c) Soggetti con IST: andamenti temporali dei testati per HIV, della prevalenza HIV, dei nuovi HIV positivi**

La percentuale di soggetti con IST testati per HIV è diminuita dal 1991 al 2000, passando dal 76,0% al 52,0%, successivamente è aumentata raggiungendo il picco massimo nel 2007 (79,0%), infine ha mostrato un lieve declino fino al 2012 e una successiva ripresa fino al 72,5% del 2015. In particolare, la percentuale di donne con IST testate per HIV è stata sempre più bassa rispetto alla percentuale di uomini; questa differenza è diminuita dal 2006, tanto che nel 2015 la percentuale di donne con IST testate per HIV è stata simile a quella degli uomini (rispettivamente, 68,8% vs 73,8%). La percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto alla percentuale degli italiani; in particolare, nel 2015 la percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata pari al 76,2%, mentre quella degli italiani pari al 71,8%. Inoltre, la percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto a quella degli eterosessuali; in particolare, nel 2015 la percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata pari all'86,7%, mentre quella degli eterosessuali è stata pari al 68,6%. Infine, la percentuale di consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST testati per HIV, è stata



sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto a quella dei non consumatori; in particolare, nel 2015 la percentuale di consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST testati per HIV, è stata pari al 90,6%, mentre quella dei non consumatori è stata pari al 72,3%.

Nei soggetti con IST si osserva un decremento della prevalenza HIV con alcuni picchi specifici. In particolare, la più alta prevalenza di HIV si è osservata nel 1997 (11,0%), mentre la più bassa si è osservata nel 2008 (4,7%). Dopo il 2008, si è assistito a un incremento della prevalenza HIV fino al 10,6% del 2015. Negli uomini eterosessuali con IST, si è osservata una riduzione della prevalenza HIV dal 5,6% del 1991 all'1,3% del 2005, successivamente si è assistito a un lieve aumento con una stabilizzazione fino al 3,0% del 2015. Nelle donne con IST, si è osservata una riduzione della prevalenza HIV dal 7,9% del 1991 all'1,6% del 2006, successivamente si è assistito a una stabilizzazione e ad una lieve ripresa fino al 3,0% del 2015. Negli MSM con IST, la prevalenza HIV si è notevolmente ridotta, passando dal 28,0% del 1991 al 10,8% del 2008, successivamente si è assistito a un aumento fino al 30,3% del 2015. Negli italiani con IST, la prevalenza HIV è diminuita passando dal 9,0% del 1991 al 5,4% del 2008, successivamente vi è stato un aumento fino al 10,8% del 2015. Negli stranieri con IST, la prevalenza di HIV è diminuita dal 6,9% del 1991 al 2,8% del 2006. Successivamente si è assistito a un aumento fino al 9,2% del 2015. Infine, la prevalenza di HIV si è notevolmente ridotta tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST, passando dal 62,1% del periodo 1991-1994 al 12,2% del periodo 2011-2014.

Durante l'intero periodo, nei soggetti con IST HIV positivi si osserva un decremento della percentuale dei nuovi HIV positivi. In particolare, la più alta percentuale di soggetti con IST nuovi HIV positivi si è osservata nel 2001 (45,8%) e nel 2008 (48,5%), mentre la più bassa percentuale di soggetti con IST nuovi HIV positivi si è osservata nel 1996 (13,3%) e nel 2015 (13,4%).

#### *Sintesi finale*

I dati raccolti dal Sistema di sorveglianza delle IST basato su centri clinici indicano un aumento della percentuale di soggetti saggiai per HIV negli ultimi anni e una riduzione della prevalenza di HIV tra i casi segnalati, sottolineando la rilevante opera di prevenzione nei confronti dell'infezione da HIV che è stata condotta dai centri IST partecipanti alla sorveglianza negli ultimi due decenni. Tuttavia, la prevalenza di HIV mostra un evidente aumento dopo il 2008; i soggetti segnalati dopo il 2008 sono costituiti prevalentemente da MSM e da persone che già sapevano di essere HIV positive,



suggerendo un'aumentata esposizione a rapporti sessuali non protetti in questi gruppi. Nel 2015, la prevalenza di HIV tra le persone con una IST confermata è stata circa sessanta volte più alta di quella stimata nella popolazione generale italiana. Questi risultati sottolineano l'urgenza di una proposta attiva del test HIV alle persone che afferiscono ai centri IST.

I dati sulla diffusione dell'infezione da HIV nei soggetti con IST saranno disponibili consultando il prossimo Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, che sarà pubblicato nel mese di luglio 2017.

**A clinical observational study on HIV, HBV and HCV infections in the community of inmates in Italy.**

*Progetto privo di finanziamento per il 2016. Proposto per il finanziamento nell'ambito della Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

La comunità dei detenuti è a più alto rischio di infezione da HIV, HCV e HBV rispetto alla popolazione generale e questo fatto costituisce un problema rilevante per la Sanità Pubblica. Nel 2016 è stato presentato al Ministero della Salute un progetto nell'ambito della Ricerca Finalizzata, il cui principale obiettivo è quello di stimare la prevalenza delle infezioni da HIV, HBV e HCV nella popolazione dei detenuti in Istituti di Detenzione nelle città di Sassari e di Viterbo, di studiare i genotipi e i sottotipi circolanti di questi virus, nonché le loro varianti genetiche portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci verso HIV, HBV e HCV e di attuare programmi di informazione e sensibilizzazione della comunità dei detenuti sui meccanismi di trasmissione di questi virus. Il progetto prevede di arruolare circa 400 detenuti per centro, ai quali, dopo firma di un consenso informato, verrà chiesto di sottoporsi ai test per HIV, HBV e HCV, allo scopo di valutare la prevalenza di infezioni sostenute da questi virus e di caratterizzare i virus infettanti per il sottotipo o genotipo e di evidenziare la presenza di varianti dei virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci. Nell'occasione della proposta del test verrà offerta, a tutti i detenuti, anche un'adeguata informazione sulle modalità di trasmissione delle infezioni da HIV, HBV e HCV, utilizzando e discutendo le risposte alle domande di un questionario, riguardanti aspetti della biologia di HIV, HCV e HBV e le modalità di trasmissione di questi virus che ogni detenuto sarà invitato a fornire.

**Studi virologici ed immunologici delle dinamiche delle forme genetiche di HIV, HBV e HCV nelle popolazioni di migranti, detenuti e nella popolazione autoctona in Italia**

*Studio privo di finanziamenti per il 2016. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*



Lo studio è condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS con l'obiettivo di monitorare le forme genetiche del virus HIV e dei virus HBV e HCV che spesso co-infettano il soggetto infettato da HIV circolanti nella popolazione HIV-positiva autoctona generale italiana e in definite popolazioni "fragili" quali quelle dei migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia.

Lo studio è la prosecuzione di diversi progetti finanziati negli anni precedenti dal Ministero della Salute, dal Gilead Fellowship Program e dall'Europa, che si sono conclusi.

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 2014 è stata del 27,1%.

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 per la Ricerca su HIV/AIDS Centro Nazionale è parte integrante.

In linea con queste attività, sulla base delle attività condotte nell'ambito di progetti precedentemente finanziati, il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS si è fatto 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.

Lo studio, brevemente di seguito descritto, non gode, nel 2016, di alcuna fonte di finanziamento.

Il progetto è mirato a valutare l'eterogeneità dei ceppi di HIV, HBV e HCV e le varianti di questi virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci per la terapia specifica di queste infezioni nelle popolazioni sopra citate. Nell'ambito del progetto sono stati raccolti, attualmente (anno 2016), circa 600 campioni da individui migranti, detenuti, e della popolazione autoctona in differenti centri clinici sparsi sul territorio italiano. L'analisi, ancora in corso, mette in evidenza un'elevata eterogeneità del virus HIV-1 circolante nella popolazione dei migranti, essendosi riscontrata la

