

ATTI PARLAMENTARI

XVII LEGISLATURA

---

# CAMERA DEI DEPUTATI

---

Doc. **XCVII**

n. **6**

## **R E L A Z I O N E**

### **SULLO STATO DI ATTUAZIONE DELLE STRATEGIE ATTIVATE PER FRONTEGGIARE L'INFEZIONE DA HIV**

**(Anno 2016)**

*(Articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135)*

***Presentata dal Ministro della salute***

**(LORENZIN)**

---

*Trasmessa alla Presidenza il 2 agosto 2017*

---

PAGINA BIANCA



# Ministero della Salute

---

**DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA**

*Ufficio 05 Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale*

## Relazione al Parlamento 2016

---

sullo stato di attuazione delle strategie attivate per fronteggiare  
l'infezione da HIV (articolo 8, comma 3, legge 5 giugno 1990, n. 135).



PAGINA BIANCA

**INDICE****Lista degli acronimi e delle abbreviazioni****Presentazione****ATTIVITÀ DEL MINISTERO DELLA SALUTE****Introduzione**

- 1.1** Iniziative informativo-educative per la prevenzione e la lotta contro l'HIV/AIDS
- 1.2** Comitato Tecnico Sanitario (CTS), Sezione L e M
- 1.3** Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2016
- 1.4** Progetti di ricerca. Area Progettuale Prevenzione AIDS, capitolo 4310
- 1.5** Programma CCM 2016 – Azioni Centrali
- 1.6** Progetti di ricerca finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296
- 1.7** Programma di interventi urgenti per la lotta contro l'AIDS. Legge 5 giugno 1990, N. 135. stato di attuazione

**ATTIVITÀ DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS)****Introduzione**

- 2.1** Attività di sorveglianza e di servizio
  - Attività di sorveglianza
  - Attività di servizio
- 2.2** Attività di ricerca:
  - Ricerca Biomedica
  - Finanziamenti Nazionali
  - Finanziamenti Internazionali
  - Programmi di prevenzione e monitoraggio
  - Ricerca psico-socio-comportamentale
- 2.3** Attività di formazione, di consulenza e di controllo
  - Attività di formazione e di consulenza
  - Attività di controllo dei presidi diagnostici per l'infezione da HIV
- 2.4.** Produzione bibliografica più rilevante

# Lista degli acronimi e delle abbreviazioni

<b>AI:</b> Avidity Index	<b>DHIS:</b> District Health Information System	<b>HTI:</b> HIVACAT T-cell Immunogen
<b>AIDS:</b> Acquired Immunodeficiency Syndrome	<b>DM:</b> Decreto Ministeriale	<b>HUVEC:</b> Human Umbilical Vein Endothelial Cells
<b>AIFA:</b> Agenzia Italiana del Farmaco	<b>DNA:</b> Deoxyribonucleic Acid	<b>IDLV:</b> Integrase Defective Lentiviral Vector
<b>aMASE:</b> Advancing Migrant Access to health Services in Europe	<b>DPA:</b> Dipartimento Politiche Antidroga	<b>IDU:</b> Injecting Drug User
<b>APOBEC3A:</b> Apolipoprotein B mRNA editing Enzyme, Catalytic polypeptide-like 3A	<b>DPP4:</b> Dipeptidil-Peptidasi IV	<b>IFN:</b> Interferon
<b>ART:</b> Antiretroviral Therapy	<b>DTPI:</b> Diagnosi e Terapia Precoce delle Infezioni droga-correlate	<b>IFO:</b> Istituti Fisioterapici Ospitalieri
<b>ASL:</b> Azienda Sanitaria Locale	<b>EAVI:</b> European AIDS Vaccine Initiative	<b>IND:</b> Indinavir
<b>BALB/C:</b> Bagg Albino Laboratory Bred strain/genotype	<b>ECDC:</b> European Center for Disease prevention and Control	<b>IP-10:</b> IFN-inducible Protein 10
<b>bNab:</b> Broadly Neutralizing Antibodies	<b>ELISA:</b> Enzyme-Linked Immunofluorescent Assay	<b>IQR:</b> Interquartile Range
<b>cART:</b> Combined Antiretroviral Therapy	<b>EMZ:</b> Ethno Medical Centre	<b>IRCCS:</b> Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
<b>CCL2:</b> C-C motif Chemokine Ligand	<b>Env:</b> Envelope	<b>ISS:</b> Istituto Superiore di Sanità
<b>CCM:</b> Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie	<b>Gag:</b> Group Antigens	<b>IST:</b> Infezioni a Trasmissione Sessuale
<b>CCR5:</b> C-C Chemokine Receptor type 5	<b>GARPR:</b> Global AIDS Response Progress Reporting	<b>ISTAT:</b> Istituto Nazionale di Statistica
<b>CD:</b> Cluster Difference	<b>GCLP:</b> Good Clinical Laboratory Practice	<b>LAM:</b> Lipoarabinomannano
<b>CHWs:</b> Community Health Workers	<b>GCP:</b> Good Clinical Practice	<b>M/F:</b> Rapporto Maschi/Femmine
<b>CI:</b> Confidence Interval	<b>GFP:</b> Green Fluorescent Protein	<b>MAE:</b> Ministero Affari Esteri
<b>CIN:</b> Neoplasia Intraepiteliale Cervicale	<b>GLP:</b> Good Laboratory Practice	<b>MCC:</b> Medicines Control Council
<b>CKS:</b> Classical Kaposi's Sarcoma	<b>GMP:</b> Good Manufacturing Practice	<b>MeCRU:</b> Medunsa Clinical Research Unit
<b>COA:</b> Centro Operativo AIDS	<b>GTID:</b> Gruppo Tecnico Interregionale delle Dipendenze	<b>mL:</b> Millilitro



**CRF:** Circulating Recombinant Forms

**CRO:** Centro Riferimento Oncologico oppure Contract Research Organization

**CXCL-10:** CXC Chemokine Ligand 10

**DAA:** Direct Acting Antiviral  
**DC:** Dendritic Cell

**DGCS:** Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo

**NFDR:** Non Fattori Di Rischio

**NFP:** National Focal Point

**NHP:** Non Human Primates

**NIMART:** Nurse Initiated Management of ART

**OBS:** Observational Study

**OMS:** Organizzazione Mondiale della Sanità

**ONG:** Organizzazione Non Governativa

**PA:** Provincia Autonoma

**PBMC:** Peripheral Blood Mononuclear Cells

**PI:** Protease Inhibitor

**Pol:** Polymerase

**GTP:** Guanosin 5'-Triphosphate

**GTPasi:** Enzima idrolizzante GTP

**HAART:** Highly Active Antiretroviral Therapy

**HBV:** Hepatitis B Virus  
**HCV:** Hepatitis C Virus

**HIV:** Human Immunodeficiency Virus

**RCF:** Ricerca psico-socio Comportamentale, Comunicazione, Formazione

**RDS:** Respondent Driven Sampling

**RNA:** Ribonucleid Acid

**RNAIDS o RAIDS:** Registro Nazionale AIDS

**Ser.D:** Servizi per le Dipendenze

**Ser.T:** Servizi per le Tossicodipendenze

**SIV:** Simian Immunodeficiency Virus

**SOP:** Standard Operating Procedures

**SSN:** Servizio Sanitario Nazionale

**SVEU:** Simian Vaccine Evaluation Unit

**Tat:** Transactivator of Transcription protein

**MMP:** Metalloproteasi della Matrice

**MRC:** Medical Research Council

**MSM:** Men who have Sex with Men

**MU:** Mekelle University

**MX1:** Myxovirus Resistance Protein 1

**NDOH:** National Department of Health

**TB:** Tubercolosi

**THB:** Tigray Health Bureau

**TLS:** Time and Location Sampling

**TV:** Telefono Verde

**UNAIDS:** United Nations Programme on HIV/AIDS

**UNGASS:** United Nations General Assembly Special Session

**UO:** Unità Operativa

**WHO:** World Health Organization

**WSUHVRU:** Walter Sisulu University HIV Virus Research Unit

**µL:** Microlitro



# Presentazione

La presente Relazione è predisposta ai sensi dell'articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135. I programmi e gli interventi di prevenzione e di lotta all'AIDS sono raccolti in due capitoli nei quali sono riportate, rispettivamente, le attività svolte dal Ministero della salute e quelle effettuate dall'Istituto superiore di sanità.

Le attività svolte dal Ministero sono illustrate con riferimento ai settori della informazione, della prevenzione, dell'assistenza e dell'attuazione di progetti di ricerca.

Sono, inoltre, riportate le attività svolte dal Comitato tecnico sanitario (CTS): Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sez. L) e Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M).

Per quanto riguarda l'attività svolta dall'Istituto superiore di sanità, sono circostanziatamente riportate le iniziative svolte in tema di sorveglianza dell'infezione da HIV/AIDS, di ricerca, formazione e di consulenza telefonica (Telefono Verde AIDS e IST).

## *Epidemiologia*

Secondo i dati dell'ultimo report UNAIDS, nel 2015 ci sono state, in tutto il mondo, oltre 2 milioni di nuove diagnosi di infezione da HIV e sono 36,7 milioni le persone che vivono con l'infezione da HIV.

Gli ultimi dati forniti dall'ECDC (Centro Europeo per il controllo delle Malattie), riferiti al 2015, riportano 29.747 nuove diagnosi di infezione da HIV nei 31 paesi dell'Unione Europea e European Economic Area (EU/EEA).

L'Italia, con un'incidenza del 5,7 per 100.000 abitanti, nel 2015, si posiziona al 13° posto rispetto ad altri paesi dell'Europa occidentale. Nel 2015, l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è diminuita lievemente rispetto ai tre anni precedenti.

Sebbene l'infezione da HIV sia prevenibile attraverso efficaci misure di sanità pubblica, continua a rappresentare un grave problema a livello globale.





Il detto “What gets measured gets done (ciò che viene misurato viene fatto)” può rappresentare un luogo comune, ma è ancora molto attuale per la risposta all’HIV. Nel corso degli anni, una conoscenza dettagliata dell’epidemia da HIV, attraverso la raccolta, l’analisi e la diffusione di dati, ha permesso di pianificare il controllo dell’epidemia di HIV/AIDS, dando indirizzi e indicazioni per i programmi di prevenzione e per la gestione appropriata dei servizi sociosanitari.

### *Politiche di prevenzione della trasmissione dell’infezione da HIV e AIDS*

Le Direttive strategiche dell’*‘Action plan for the health sector response to HIV in the WHO European Region’* perseguono obiettivi e target che sono supportati dall’Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile, dalla Strategia Multisetoriale per il 2016-2021 del programma congiunto delle Nazioni Unite sull’HIV/AIDS, dalla Strategia Globale del settore sanitario per l’HIV per il periodo 2016-2021 e da Health 2020, politiche europee per la salute e il benessere.

La *‘Global health sector strategy on HIV, 2016-2021’* pone la risposta all’HIV come fondamentale per il raggiungimento della copertura sanitaria universale - uno degli obiettivi chiave di salute degli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile, adottati dall’Assemblea Generale delle Nazioni Unite nel 2015.

La fine dell’epidemia di AIDS richiederà una rapida accelerazione della risposta nei prossimi cinque anni e quindi il supporto fino al 2030 e oltre, raggiungibile solo attraverso un rinnovato impegno politico, risorse aggiuntive e innovazioni tecnologiche e programmatiche.

La strategia promuove un approccio incentrato sulle persone, basato sui principi dei diritti umani e dell’equità in sanità. Contribuirà a un radicale declino delle nuove infezioni da HIV e delle morti ad esse correlate, migliorando anche la salute e il benessere di tutte le persone che vivono con HIV. La strategia è volta a guidare gli sforzi per accelerare e focalizzare la prevenzione dell’HIV, consentire alle persone di conoscere il loro status di sieropositività, fornire una terapia antiretrovirale e una continuità di cura a tutte le persone che vivono con HIV e sconfiggere lo stigma e la discriminazione legate a tale infezione.

In linea con tali strategie, nel 2016, è stato redatto ‘Il Piano Nazionale di interventi contro l’HIV e AIDS (PNAIDS)’, fondato sull’analisi della situazione attuale dell’epidemia nel nostro Paese e sulla valutazione basata sull’evidenza dei risultati fin qui conseguiti. Il Piano si propone di delineare il miglior percorso possibile per conseguire gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali (ECDC, UNAIDS, OMS), rendendoli raggiungibili nella nostra nazione.



Tutto questo senza disperdere quanto fino ad ora capitalizzato in termini di formazione e con il necessario arricchimento dato da interventi volti al miglioramento della qualità della vita delle persone con HIV. In particolare, è stata focalizzata l'attenzione alla lotta contro la stigmatizzazione e alla prevenzione altamente efficace – come suggerito dalle agenzie internazionali - basata sulle evidenze scientifiche e ancorata a principi ed azioni che oltre a comprendere le campagne di informazione, l'impiego degli strumenti di prevenzione e gli interventi finalizzati alla modifica dei comportamenti, si estendano all'uso delle terapie ARV come prevenzione (TasP), con conseguente ricaduta sulla riduzione delle nuove infezioni e al rispetto dei diritti delle popolazioni maggiormente esposte all'HIV.

*Beatrice Lorenzin*



# Attività del Ministero della salute

## Introduzione

Nel 2016 il Ministero della salute ha svolto diverse attività, in tema di HIV/AIDS, riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, l'assistenza e la cura, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno dell'attività del volontariato.

Nell'ambito della promozione delle attività di prevenzione delle infezioni da HIV e delle attività di sostegno alle persone affette da tale patologia, nel 2016, il Ministero della salute ha gestito e coordinato la predisposizione del Piano Nazionale di interventi contro HIV e AIDS (PNAIDS).

Tra le attività riconducibili al Ministero vi sono anche quelle realizzate in collaborazione con il Comitato tecnico sanitario (CTS): Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sez. L) e Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M). Tali attività sono descritte in un apposito paragrafo, con l'indicazione dei lavori svolti e dei documenti predisposti come previsto dalla legge n. 135/1990.



## 1.1 Iniziative informativo-educative per la prevenzione e la lotta contro HIV e AIDS

In linea a quanto disposto dalla legge 5 giugno 1990 n. 135, recante “Programma di interventi urgenti in materia di prevenzione e lotta all'AIDS” - che promuove la realizzazione da parte del Ministero di iniziative di informazione allo scopo di contrastare la diffusione del virus HIV - i Ministero della salute pianifica ogni anno una campagna di comunicazione anche in base alle indicazioni generali formulate dalla “**Sezione per la lotta contro l'Aids**” e generalmente condivisa anche con la “**Sezione del volontariato per la lotta contro l'Aids**” operanti in seno al **Comitato Tecnico Sanitario** (ai sensi del DPR 28 marzo 2013, n. 44 - Regolamento recante il riordino degli organi collegiali ed altri organismi operanti presso il Ministero della salute, ai sensi dell'articolo 2, comma 4, della legge 4 novembre 2010, n. 183).

Nel 2016 sono state realizzate le seguenti attività.

Per sensibilizzare la popolazione sul tema dell'AIDS il Ministero della salute, in occasione della Giornata Mondiale 2016, ha deciso di rendere concretamente visibile il messaggio di prevenzione attraverso l'illuminazione della facciata della sua sede di lungotevere Ripa a Trastevere. Per la prima volta il Ministero della salute è divenuto strumento tangibile di un messaggio di prevenzione per l'AIDS alla stregua di altri edifici istituzionali nel mondo.

Dal 30 novembre fino al 5 dicembre la scritta **STOP AIDS** ha caratterizzato la facciata laterale dell'edificio che, durante le ore notturne, è stata valorizzata anche da luci di colore rosso (riconducibile al fiocco simbolo della lotta contro l'AIDS). Contemporaneamente un display luminoso, posto sopra l'entrata principale, ha visualizzato ininterrottamente informazioni su dati epidemiologici sul tema e messaggi di prevenzione (cifre, slogan, il numero verde dedicato, indicazioni sui siti per approfondimento, ecc.). Le foto della scritta STOP AIDS e dei messaggi del display sono state ulteriormente diffusi anche attraverso la condivisione virale sui social media.

La campagna di comunicazione 2016 ha previsto, inoltre, un'attività di comunicazione tabellare tradizionale con la diffusione di uno **SPOT radiofonico** della durata di 30”. Lo spot è stato diffuso



in occasione della “Giornata mondiale per la lotta all’AIDS” (30 novembre - 1 dicembre 2016) sulle principali emittenti radiofoniche nazionali per un totale di n.66 passaggi totali.

Il messaggio di prevenzione, interpretato da Raul Bova, è stato trasmesso necessariamente senza logo e senza firma istituzionale in ottemperanza della normativa vigente per il buio elettorale del referendum del 4 dicembre 2016.

I messaggi dello spot intendono:

- rafforzare nella popolazione generale la percezione del rischio dell’infezione da HIV
- informare sulla modalità di trasmissione (nozioni di base) dell’infezione e sulle misure di prevenzione da adottare (comportamento responsabile + preservativo)
- incentivare le persone sessualmente attive, di qualunque orientamento sessuale, italiani e stranieri, ad effettuare il test HIV.

A supporto della campagna, il Ministero della salute anche per il 2016 ha finanziato in parte il **sito “[www.uniticontrolaids.it](http://www.uniticontrolaids.it)”** dell’Istituto superiore che offre *on line* tutti gli approfondimenti necessari a supportare le altre iniziative di sensibilizzazione del Ministero. Il sito consente ai visitatori di informarsi correttamente sulle problematiche della malattia, sul virus, sulle modalità per prevenire il contagio e di porre domande personalizzate agli operatori del Dipartimento Malattie Infettive dell’Istituto Superiore di Sanità. Attraverso il sito è, inoltre, possibile conoscere anche le iniziative avviate dalle associazioni.

È stata curata anche la presenza sui social attraverso la gestione di:

L’account Twitter **@UniticontrolAIDS**

Il canale YouTube **uniticontrolaids** (raggiungibile al link: <https://www.youtube.com/user/uniticontrolaids>)

L’account Skype **uniticontrolaids**

Infine, il Ministero della salute ha contribuito a finanziare anche il funzionamento del **“Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse”** che rappresenta un punto di riferimento per l’attività di *counselling* telefonico per i cittadini.



## **1.2 Comitato Tecnico Sanitario (CTS):**

### **Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sez. L) e Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M)**

Il Comitato Tecnico Sanitario, attraverso le Sezioni per la lotta all'AIDS, ha svolto diverse attività di consulenza, quali iniziative programmate nell'ambito dell'attività informativa su HIV e AIDS, sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, utilizzo e accesso al test contro l'HIV, indirizzi della ricerca in materia di AIDS, utilizzo dei farmaci antiretrovirali per l'infezione da HIV.

Tali attività e il continuo confronto tra le diverse professionalità e competenze che compongono la Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sez. L), nonché l'operatività a diretto contatto con i soggetti positivi o malati e la conseguente ricca esperienza della Associazioni componenti la Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M), hanno portato a migliorare l'approccio alla malattia e ai soggetti da essa affetti, con il supporto di documenti, linee guida tese a garantire procedure avanzate, sotto il profilo tecnico-scientifico, e standardizzate nelle strutture sanitarie del SSN.

#### ***Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG) - aggiornamento 2016***

Le *'Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1'* hanno lo scopo di fornire le indicazioni al governo clinico della patologia con l'obiettivo di giungere all'uso ottimale della terapia antiretrovirale. Sono state redatte dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), in collaborazione con le Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute.

L'edizione del 2016 ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2545\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2545_allegato.pdf)), oltre ad avere aggiornato tutte le parti in merito alle evidenze scientifiche disponibili, propone particolari novità sui modelli di gestione assistenziali, sul come iniziare la terapia antiretrovirale di combinazione (cART) nonché sull'ottimizzazione, sull'invecchiamento delle persone con HIV, la co-infezione con tubercolosi, la terapia neonatale e la profilassi pre-esposizione PrEP).



La partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e stesura dei contenuti delle linee guida ha visto protagonisti, con entusiasmo e grande spirito di collaborazione, numerosi medici specialisti della SIMIT, esperti di altre discipline, delle associazioni dei pazienti e/o delle comunità colpite dall'infezione. Il coinvolgimento di un numero così rilevante di partecipanti al progetto non ha avuto esclusivamente la finalità di garantire la multidisciplinarietà delle esperienze per avere un testo autorevole, ma soprattutto quella di favorire la condivisione di regole accettate e aggiornate nella pratica clinica di tutti i giorni, premessa fondamentale per prevedere una corretta applicazione.

La cART è oggi riconosciuta di indubbio beneficio per la persona con HIV - per bloccare la replicazione virale, prevenire le complicanze ed evitare la forma conclamata della patologia detta AIDS (Sindrome da Immunodeficienza Acquisita) garantendo così una prospettiva di vita a lungo termine del paziente, ma anche come strumento efficace per ridurre notevolmente la possibilità di trasmettere l'infezione (TasP). In conseguenza, anche se al momento non è possibile eradicare l'infezione da HIV (ossia guarire definitivamente da essa), la diagnosi tempestiva di HIV e la presa in carico dei pazienti da parte delle strutture competenti, oltre che servire alla cura dei pazienti stessi, rappresentano un intervento di sanità pubblica in grado di ridurre la trasmissione del virus.

La cART oggi è basata su un'ampia scelta di farmaci e regimi, che vanno dalle molecole di nuova generazione ai farmaci già in uso da tempo ancora attivi, cui, dopo la scadenza brevettuale, si aggiungono i farmaci equivalenti\*. Per essere efficace ed evitare/ridurre il rischio d'insorgenza di resistenze, deve essere non solo condotta nel rispetto dei principi che ne garantiscano un'efficacia duratura, ma anche personalizzata a seconda delle caratteristiche cliniche, sociali e comportamentali del paziente. La cART richiede un'assunzione quotidiana e necessita di una assunzione assidua dei farmaci che è stata ed è la chiave del successo terapeutico di questi anni. La tollerabilità, infine, è un fattore cruciale alla continuità della cura e all'aderenza del paziente.

Le Linee Guida, essendo basate sulle prove di evidenza ricavate dalla letteratura scientifica e su una valutazione esperta, consentono di indirizzare la prescrizione e la gestione delle terapie secondo parametri di efficacia e appropriatezza.



---

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

### ***Global AIDS Response Progress Report (GARPR) 2016***

Il processo di monitoraggio della risposta alla lotta all'infezione HIV/AIDS legato a UNGASS, condotto da UNAIDS, iniziato nel 2001, è terminato nel 2011 ed è stato sostituito dal "Global AIDS Response Programma (GARP)".

A partire dal 2007, l'OMS effettua un monitoraggio annuale sulla risposta del settore salute all'HIV/AIDS, mentre l'ECDC ne conduce uno biennale, dal 2010, sull'implementazione della Dichiarazione di Dublino.

UNAIDS, OMS, ECDC, hanno avviato un processo di armonizzazione del sistema di raccolta dati, per cui i Paesi, a partire dal 2012, per rispondere hanno utilizzato un meccanismo di notifica unificato.

La Dichiarazione di Dublino sul partenariato per la lotta contro l'HIV e AIDS in Europa e nell'Asia centrale, adottata nel 2004, è stata la prima di una serie di dichiarazioni regionali che hanno sottolineato che l'HIV è un'importante priorità politica per i paesi dell'Europa e dell'Asia centrale.

La dichiarazione afferma l'impegno di tutti i firmatari ad agire collettivamente per affrontare l'epidemia di HIV e AIDS e definisce una serie di azioni per accelerare il conseguimento di questo impegno. I paesi si sono anche impegnati a monitorare e valutare attentamente l'attuazione delle azioni descritte nella Dichiarazione, insieme a quelle della Dichiarazione di impegno della Sessione sull'HIV e AIDS dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite e a invitare l'Unione Europea e le altre istituzioni e organizzazioni regionali competenti, partner del Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, a istituire forum e meccanismi adeguati, coinvolgendo la società civile e le persone che vivono con l'HIV/AIDS, per valutare, ogni due anni, i progressi a livello della regione europea.

Nel 2016, pertanto, è stato necessario rispondere al questionario ECDC sulla dichiarazione di Dublino e agli indicatori GARPR-UNAIDS, OMS, UNICEF.





La struttura del questionario ECDC 2016 è stata disposta per acquisire gli elementi *core* delle risposte nazionali alla lotta all'HIV e AIDS, quali informazioni sulle strategie di comunicazione, prevenzione, accesso al test, trattamento e continuum of care.

Il questionario è stato compilato da un gruppo di lavoro costituito da rappresentanti del Ministero della salute, delle due Sezioni per la lotta all'AIDS del CTS, dell'Istituto Superiore di sanità, di organizzazioni della società civile.

Il processo di compilazione del GARPR 2016 ha visto la fattiva e costruttiva collaborazione delle istituzioni governative e della società civile che si sono confrontate su vari aspetti della situazione nazionale sulla risposta alla lotta all'HIV/AIDS.

Per approfondimenti consultare il seguente link:

<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/aids/Pages/monitoring-dublin-declaration-2016-progress.aspx>



### **1.3 Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2016**

#### ***Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)***

Il '**Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)**' rappresenta il documento programmatico le cui finalità sono quelle di contrastare la diffusione delle infezioni da HIV mediante le attività di prevenzione e di assicurare idonea assistenza alle persone affette da tali patologie.

Il Piano, previsto dalla Legge 135/90, prevede l'attuazione di interventi di carattere pluriennale riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, la sorveglianza epidemiologica ed il sostegno all'attività del volontariato.

Dal 1990 sono stati varati piani organici di intervento quali: il 'Piano nazionale di prevenzione e lotta contro l'AIDS'; l'Azione programmata n. 6 "Lotta contro l'AIDS", nel 1990 a stralcio del Piano sanitario nazionale con apposite risoluzioni parlamentari; il 'Progetto Obiettivo AIDS 1994-1996'; il 'Piano nazionale di prevenzione e lotta contro l'AIDS 1997/2000'.

Il PNAIDS è stato predisposto da un Gruppo di lavoro (GdL) costituito da esperti appartenenti alle Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario (CTS), all'Istituto Superiore di Sanità, a Società scientifiche, ad Associazioni di volontariato, ad Università ed Enti di ricerca, ad IRCSS.

Gli obiettivi definiti dalla legge 135/90 riguardo ad assistenza, definizione e realizzazione della rete di interventi e formazione sono stati in larga misura realizzati e hanno consentito al Paese di affrontare validamente l'emergenza AIDS e di seguirne gli sviluppi nel tempo. Dopo più di 25 anni, tuttavia, la situazione presenta profonde variazioni non solo in termini epidemiologici, ma anche per quanto attiene alla realtà socio-assistenziale. Rimangono ancora questioni irrisolte, prima fra tutte il persistere della diffusione dell'infezione. Negli ultimi anni, infatti, il numero di nuove diagnosi di infezione è rimasto stabile, così come la stima delle nuove infezioni per anno e sono comparse nuove problematiche. Dalle indagini attuate emerge che l'informazione in tema di HIV è presente, in termini essenziali, nella popolazione, ma che le conoscenze in molti ambiti specifici, in particolare in quello preventivo, permangono scarse. Inoltre, risulta limitato e insufficiente il ricorso spontaneo al test HIV. La stessa popolazione delle persone che vivono con HIV e AIDS è profondamente cambiata, si avvia a raggiungere un'età media superiore ai 50 anni e comprende un numero prossimo alle 95.000 persone in trattamento permanente con farmaci antiretrovirali. Si è posta, quindi, la necessità di disegnare un nuovo piano di interventi fondato sull'analisi della situazione attuale dell'epidemia e sulla valutazione basata sull'evidenza dei risultati fin qui conseguiti.



Obiettivi prioritari degli interventi previsti nel Piano sono:

Delineare e realizzare progetti finalizzati alla definizione di modelli di intervento per ridurre il numero delle nuove infezioni.

Facilitare l'accesso al test e l'emersione del sommerso

Garantire a tutti l'accesso alle cure

Favorire il mantenimento in cura dei pazienti diagnosticati e in trattamento

Migliorare lo stato di salute e di benessere delle persone che vivono con HIV e AIDS (PLWHA)

Coordinare i piani di intervento sul territorio nazionale

Tutelare i diritti sociali e lavorativi delle persone che vivono con HIV e AIDS

Promuovere la lotta allo stigma

Promuovere l'*Empowerment* e coinvolgimento attivo delle popolazioni chiave (Maschi che fanno sesso con maschi –MSM-, detenuti, migranti persone che utilizzano sostanze, lavoratori e lavoratrici del sesso -sex workers- persone Transgender).

Ad integrazione ed estensione di quanto già definito dalla “prevention-cascade” di UNAIDS, il Piano prevede per ogni obiettivo definito i risultati da raggiungere e gli indicatori di risultato e di percorso.

In particolare, il Piano si propone di conseguire:

L'incremento della percentuale dei casi diagnosticati e mantenuti in cura fino al raggiungimento del 90% delle persone PLWHA che si stimano viventi in Italia

L'attivazione di un percorso diagnostico terapeutico definito in almeno l'80% dei Centri clinici deputati all'assistenza delle persone PLWHA

Il mantenimento di livelli di viremia <50 copie/mL in più del 90% dei pazienti trattati (<5% di fallimenti virologici/anno)

La riduzione a meno del 5% all'anno della perdita di contatto da parte dei Centri clinici con i pazienti seguiti dai centri



La riduzione del 50% dei casi di diagnosi tardiva di infezione (AIDS presenter, conte di CD4  $\leq 200/\mu\text{L}$ )

La riduzione del 25% dei casi che si presentano con CD4  $> 200 < 350/\mu\text{L}$

L'allineamento con '*Action plan for the health sector response to HIV in the WHO European Region*'

Il documento, nel 2016, ha acquisito il parere tecnico-scientifico delle Sezioni L ed M del Comitato Tecnico Sanitario. Successivamente è stato approvato dal Ministro e ha acquisito il parere favorevole del Consiglio Superiore di Sanità (CSS). Lo strumento per la sua promulgazione è quello dell'Intesa in Conferenza Stato-Regioni.



## 1.4 Progetti di ricerca

### Area Progettuale Prevenzione AIDS

Presso il Ministero della salute è istituito un capitolo di bilancio finalizzato a “*Spese per l’attuazione dei programmi ed interventi mirati per la lotta e la prevenzione delle infezioni da HIV e delle sindromi relative, ivi comprese le spese per rilevamenti e ricerche, per il funzionamento dei comitati, commissioni nonché l’organizzazione di seminari e convegni sulla materia*”. Nell’ambito di tale finanziamento, il Ministero ha, nel corso degli anni, realizzato, in collaborazione con diversi Enti di ricerca competenti nell’ambito delle malattie infettive, diversi interventi finalizzati ad individuare le migliori metodiche per il potenziamento delle attività di prevenzione, diagnosi e cura delle patologie correlate alla infezione da HIV.

Per il 2015, il Ministero ha ritenuto opportuno realizzare il progetto di sanità pubblica “***La diagnosi rapida di sifilide in ambiente extraospedaliero quale strategia di prevenzione dell’infezione da HIV mirata ai maschi che fanno sesso con maschi (MSM)***”, coordinato dall’Istituto dermatologico San Gallicano (IRCCS) di Roma, della durata di 18 mesi, con termine dei lavori previsto a settembre 2017. Esso costituisce il primo intervento mirato di controllo e prevenzione della sifilide condotto in ambiente extra sanitario in Italia e rivolto specificamente alla popolazione oggi a più elevato rischio per questa infezione, come quella degli MSM.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2015, alla pagina 20 del seguente link:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2542\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2542_allegato.pdf)

UNITÀ OPERATIVE	RUOLO
Centro MST/HIV della Struttura Complessa di Dermatologia Infettiva e Allergologica, Istituto Dermatologico San Gallicano	Screening sifilide e HIV, visite specialistiche, raccolta dati comportamentali, somministrazione terapie e follow-up dei pazienti, <i>counselling</i> specialistico. Approvvigionamento reattivi per la sifilide.
Circolo Mario Mieli, Roma	Promozione ed effettuazione con personale medico e infermieristico proprio del programma di screening per la sifilide nei luoghi di ritrovo della comunità. Messa a punto e disseminazione di materiale informativo scritto su supporto multimediale e/o digitale. Attività di formazione tra pari.

### Composizione generale dei costi:

VOCE	EURO
1 Personale medico ed infermieristico da utilizzare “on site” (18 mesi)	41.100,00
2 Beni e Servizi (reattivi e consumabili)	21.000,00



3 Spese di funzionamento  
**TOTALE**

6.400,00  
**68.500,00**



Nel 2016 è stato finanziato il progetto: **‘Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità ed inappropriately nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale’**, della durata di 18 mesi, coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità. Le altre strutture coinvolte sono: Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università Sapienza, Roma; AOU Città della salute e della Scienza, SC Microbiologia e Virologia, Torino; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze e SOD Microbiologia e Virologia Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; Laboratorio di Malattie Sessualmente Trasmesse -Sezione di Dermatologia e Venereologia – Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia – Università di Napoli Federico II; Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone Palermo. U.O.C. 81.01.0 - Analisi di microbiologia, virologia e parassitologia- Università degli Studi di Palermo: Dipartimento PROSAMI.

(Per approfondimenti riguardanti ‘Informazioni generali sulla procedura - Esito della valutazione dei progetti relativi a: Miglioramento del percorso diagnostico-assistenziale delle infezioni sessualmente trasmesse, consultare i seguenti link:

[http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_4\\_1.jsp?lingua=italiano&id=148](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_4_1.jsp?lingua=italiano&id=148)

[http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_4\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=170](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_4_2_1.jsp?lingua=italiano&id=170) )

Le Infezioni sessualmente trasmesse (IST) costituiscono un vasto gruppo di malattie infettive molto diffuse in tutto il mondo che possono essere causa di sintomi acuti, infezioni croniche e gravi complicanze a lungo termine per milioni di persone ogni anno e le cui cure assorbono ingenti risorse finanziarie (1). Oggi si conoscono circa trenta quadri clinici di IST determinati da oltre 20 patogeni sessualmente trasmessi.

Notoriamente, le IST sono strettamente associate all’infezione da HIV attraverso una sinergia epidemiologica che ne rafforza la diffusione reciproca; le persone con IST costituiscono una popolazione ad alto rischio di acquisire o trasmettere l’HIV attraverso le lesioni di continuo presenti a livello genitale, tanto da indurre il WHO a raccomandare l’offerta del test HIV a tutte le persone con una IST. È pertanto di cruciale importanza poter monitorare e controllare la diffusione delle IST in modo da agire parallelamente sulla prevenzione dell’HIV.

In Italia, le informazioni disponibili sulla diffusione nazionale delle IST provengono dal Ministero della Salute per quanto concerne le due IST a notifica obbligatoria, cioè gonorrea e sifilide; questi dati indicano un aumento dei casi per entrambe le patologie tra il 2007 e il 2013. Altre fonti di informazione sono i due sistemi di sorveglianza sentinella delle IST, uno basato su centri clinici e



uno basato su laboratori di microbiologia clinica, attivi rispettivamente dal 1991 e dal 2009. Il primo sistema, basato sui centri clinici, mostra un progressivo aumento dei casi di IST tra il 2004 e il 2014 e conferma l'elevato rischio di diffusione di HIV tra le persone con IST nel nostro Paese: la prevalenza di HIV tra persone con IST era nel 2014 del 9,5%, cioè circa 60 volte più elevata di quella riscontrata nella popolazione generale. Peraltro, a livello nazionale, circa il 4% delle nuove diagnosi di HIV vengono scoperte in seguito ad una diagnosi di IST.

*Soluzioni ed interventi proposti sulla base delle evidenze scientifiche*

La popolazione con IST è estremamente eterogenea e, diversamente da altre patologie, non si concentra in centri specifici di assistenza ma piuttosto si rivolge a una molteplicità di specialisti e strutture sanitarie, pubbliche e private (medico di base, dermatologo, ginecologo, urologo, andrologo, farmacista, infettivologo, consultorio, laboratorio di microbiologia). Questa dispersione dei pazienti con IST sul territorio rende difficile descrivere il loro percorso, dal sintomo alla guarigione, e standardizzare le procedure sanitarie per ottimizzare tempi, costi ed efficacia dell'intervento medico.

Alla luce di queste evidenze risulta urgente poter migliorare il controllo delle IST e dell'HIV, ridurre l'incidenza e limitarne la diffusione conducendo un'analisi dettagliata dei percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST, evidenziando le inapproprietezze del sistema ed individuando soluzioni adeguate.

In modo assolutamente innovativo, lo studio propone l'analisi del percorso diagnostico-assistenziale delle IST a partenza dai Centri di microbiologia, con il coinvolgimento degli specialisti del settore, articolandolo in due fasi:

- 1) Studio retrospettivo: Verranno coinvolti 4 Centri di riferimento per la diagnosi delle IST, situati in grandi strutture universitarie, in stretta contiguità con specialisti infra-struttura che vedono pazienti con sospetta IST; ogni Centro produrrà, utilizzando i dati archiviati di richieste di analisi, un elenco di specialisti infra-struttura che hanno richiesto accertamenti di laboratorio per IST nei 12 mesi precedenti.
- 2) Studio prospettico: Verrà realizzata una rete di specialisti infra-struttura identificati tramite lo studio retrospettivo che verranno formati per l'effettuazione dello studio; questi specialisti arruoleranno in modo prospettico persone con un sospetto di IST. Per ogni persona arruolata verranno raccolti dati individuali socio-demografici-clinici essenziali e verrà ricostruito, sulla base dell'anamnesi patologica prossima, il percorso già effettuato dal paziente in termini di visite,





indagini microbiologiche e/o sierologiche e terapia. Lo specialista riporterà quindi l'esito delle eventuali ulteriori indagini diagnostiche e trattamenti che prescriverà al paziente, nonché l'efficacia della terapia valutata attraverso il follow-up. A tutte le persone incluse nello studio verrà proposto il test HIV; alle persone che risulteranno HIV positive verrà effettuato il test di avidità anticorpale per stimare il tempo intercorso dall'infezione.

Tutti i dati verranno inseriti in una piattaforma elettronica disegnata specificamente per lo studio. Ogni record individuale sarà anonimizzato al momento dell'invio al centro di analisi dei dati.

Il database sarà inviato al Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità ove verrà effettuato il data management e le analisi dei dati. I risultati verranno interpretati e discussi con i centri partecipanti allo studio.

#### *Aree territoriali interessate e trasferibilità degli interventi*

Verranno coinvolti 4 Centri di diagnosi microbiologica delle IST, situati in strutture universitarie di grandi città: 1 al nord, 1 al centro, 1 al sud e 1 nelle isole.

L'analisi dei percorsi diagnostico-assistenziali delle persone con IST/HIV costituirà un modello trasferibile ad altre realtà regionali per ampliare la raccolta di dati ed uniformare il percorso a livello nazionale. Inoltre, il trasferimento ad altre aree consentirà di esplorare le differenze per zona geografica, tipo di struttura e dimensione abitativa dell'area interessata.

Questo studio risponde alla necessità di delineare il miglior percorso possibile per conseguire gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali (WHO, ECDC, UNAIDS) e nazionali per la prevenzione e il controllo delle IST e HIV.

**OBIETTIVO GENERALE:** Analizzare e migliorare l'assistenza sanitaria destinata alle persone con IST e HIV secondo i bisogni assistenziali del cittadino, al fine di garantire la qualità delle cure, migliorare l'appropriatezza diagnostico-terapeutica e ottimizzare le risorse economiche.

**OBIETTIVO SPECIFICO 1:** Descrivere i percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST.

**OBIETTIVO SPECIFICO 2:** Stimare la quota di diagnosi IST/HIV ritardate o mancate e le inappropriatezze del sistema in termini di tempi di attesa per un corretto percorso diagnostico-terapeutico.

**OBIETTIVO SPECIFICO 3:** Valutare l'accesso al test HIV e la coinfezione da HIV nelle persone con IST.

#### **PIANO FINANZIARIO GENERALE**

Risorse	Totale in €
<i>Personale</i>	63.000



<i>Beni e servizi</i>	36.500
<i>Missioni</i>	37.500
<i>Spese generali</i>	10.820
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	19.000
<b>Totale</b>	<b>166.820,00</b>

### **1.5 Programma CCM – Azioni Centrali 2016**

È stato finanziato nel 2016 dal Ministero della salute il Progetto ‘*Gestione e trasferimento progressivo sorveglianze*’ tra le sorveglianze è previsto il “**Sistema di sorveglianza nazionale HIV e AIDS**”, assegnato all’Istituto Superiore di Sanità – Centro Operativo AIDS (COA). La durata del progetto è di 12 mesi, in corso.

È stato finanziato nel 2015 dal Ministero della salute il Progetto “**Sorveglianza delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) attraverso due reti sentinella basate su centri clinici e su laboratori di microbiologia clinica**”, e assegnato all’Istituto Superiore di Sanità – Centro Operativo AIDS (COA). La durata del progetto di 12 mesi è terminato nel 2016.

Obiettivo generale: Migliorare e sostenere la sorveglianza epidemiologica delle IST in Italia, nonché ottenere una descrizione accurata e rappresentativa della loro diffusione, attraverso l’uso degli unici due sistemi di sorveglianza sentinella attualmente esistenti, tra loro diversi e complementari.

Obiettivo specifico 1: Analizzare ed interpretare gli andamenti delle IST in termini di tempo, di specifiche aree geografiche e di particolari caratteristiche socio-demografiche della popolazione afferente ai centri clinici e ai laboratori di microbiologia clinica

Obiettivo specifico 2: stimare tassi di incidenza minima delle IST nel tempo

Obiettivo specifico 3: condurre una sorveglianza dei comportamenti nei soggetti con IST

Obiettivo specifico 4: monitorare l’andamento dell’infezione da HIV nei soggetti con IST

Obiettivo specifico 5: programmare e valutare interventi efficaci di prevenzione primaria e secondaria delle IST diretti a gruppi target.

### *Conclusioni*

C’è stata la partecipazione del 100% dei centri clinici per le IST e dei laboratori di microbiologia clinica e il 90% delle schede di sorveglianza delle IST erano complete per le variabili di maggiore rilievo epidemiologico.



I principali risultati delle due sorveglianze sentinella delle IST sono stati pubblicati sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità del mese di febbraio 2016.

Inoltre, sono stati preparati due abstract, rispettivamente “HIV prevalence among patients with Sexually Transmitted Infections (STI) in Italy, 1991-2014”, per la sorveglianza basata su centri clinici e “Prevalence of Chlamydia trachomatis in Italy: data from the Italian STI Surveillance System based on a network of microbiology laboratories”, per la sorveglianza basata su laboratori di microbiologia, inviati a “The 30th IUSTI-Europe Conference” che si è svolto a Budapest dal 15 al 17 settembre 2016.

Infine, il 16 marzo 2016, presso l'ISS, si è svolta la riunione con i referenti delle due sorveglianze sentinella. Sono stati discussi i punti di forza, le criticità e le prospettive future delle due sorveglianze. Sono state elencate le ricadute delle Sorveglianze sentinella delle IST nel contesto nazionale ed internazionale.

È stato definito dalla U.O di coordinamento, ed inviato alle singole strutture cooperanti al progetto, il protocollo con le modalità di isolamento, conservazione e spedizione dei ceppi isolati di *N. gonorrhoeae*.

Sono stati isolati dai Centri collaboranti un totale di 270 ceppi di *N. gonorrhoeae*; tutti i ceppi, 100% (standard di risultato >90%), sono stati inviati c/o il Dip. MIPI dell'ISS per le successive caratterizzazioni microbiologiche. Dati clinici relativi ai pazienti, collezionati in anonimato e disaggregati, sono stati inseriti nel database Epiinfo.

Il 97% dei pazienti, dai quali sono stati isolati i ceppi di gonococco, era di sesso maschile, età media 34 anni. Di questi il 57.3% ha indicato come orientamento sessuale: omo/bisessuale.

I pazienti erano per il 86% di cittadinanza Italiana e per il 14.4% di altre nazionalità.

L' 85.2% dei ceppi sono stati isolati da siti uro-genitali; il 14.7% da sedi extra-genitali (retto, faringe, liquido seminale, urina).

Su 270 ceppi inviati c/o l'ISS, 233 sono risultati vitali (86.3%). Su tutti i ceppi vitali è stato effettuato il saggio di sensibilità ai seguenti antibiotici (standard di risultato >90%): cefixime; ciprofloxacina; ceftriaxone; azitromicina; gentamicina; spectinomycin.

Un totale di 159 ceppi di *N. gonorrhoeae* (68.2%) sono risultati resistenti alla ciprofloxacina e 10 all'azitromicina (4.3%). Tra i ceppi resistenti all'azitromicina si evidenzia un isolato ad alta



resistenza con un valore di MIC  $\geq$  256 mg/L. Tutti i ceppi esaminati sono risultati sensibili al cefixime, ceftriaxone, gentamicina e spectinomycin.

Dei 233 ceppi esaminati, 198 (85%) sono risultati  $\beta$ -lattamasi negativi e 35 (15%)  $\beta$ -lattamasi positivi.

È stata effettuata l'analisi dei ceppi di gonococco antibiotico resistenti attraverso tipizzazione molecolare.

Nell'ottemperare all'obiettivo specifico 4, come indicato nel cronogramma del progetto, sono stati forniti i dati relativi al pattern di sensibilità agli antibiotici a tutti i Centri collaboranti.

Ad aprile 2015 (relativamente ai ceppi di gonococco isolati nell'anno 2014) e ad aprile 2016 (relativamente ai ceppi di gonococco isolati nell'anno 2015), in collaborazione con il Ministero della Salute, si è provveduto a trasmettere i dati relativi all'antibiotico resistenza e alla tipizzazione molecolare dei ceppi di gonococco ricevuti c/o ISS, nella piattaforma TESSy (The European Surveillance System).



## 1.6 Progetti di ricerca finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, N. 296

La Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M) del Comitato Tecnico Sanitario, ha proposto la realizzazione di diversi progetti di ricerca, finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296, nell'ambito dei quali sono stati realizzati interventi in tema di lotta contro la diffusione dell'epidemia da HIV.

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

I risultati finali dei progetti, presentati alle sezioni del CTS, costituiscono un utile riferimento per le associazioni che operano nel settore e un aggiornamento per la popolazione interessata alle strategie di prevenzione innovative e mirate.

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

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

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

Nel 2016 si è concluso il progetto: ***“Il ruolo delle associazioni nella “retention in care” delle persone con infezione da HIV in Italia”***. Il progetto è stato coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” – IRCCS di Roma con la collaborazione di alcune associazioni della Consulta nazionale AIDS, la sua durata è stata di diciotto mesi.

Per approfondimenti su Dati relativi al fenomeno, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2014, alla pagina 29 del seguente link:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2482\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2482_allegato.pdf)

Obiettivo generale del progetto è stato quello di contribuire all'implementazione e all'armonizzazione di attività stabili svolte dalle associazioni e finalizzate ad ottimizzare la “retention in care” (RiC) delle persone con infezione da HIV più vulnerabili.

Il progetto si è articolato in 3 linee di attività:



1. Survey a livello nazionale sul ruolo attivo delle associazioni nella retention in care
2. Indagine conoscitiva sulla conoscenza, l'accettabilità e i bisogni di interventi volti a favorire la retention in care dei pazienti e dei medici coinvolti nella cura dell'infezione da HIV
3. Corso di formazione sul ruolo delle associazioni nella retention in care: esperienze in Italia e in Europa.

L'analisi dei risultati del progetto ha permesso di mettere in evidenza:

#### PUNTI DI FORZA

- l'importanza di misurare la “percezione” delle persone con HIV sulla retention e sui diversi aspetti chiave che possono condizionarla: operazione innovativa.
- la diversa percezione delle dimensioni della retention dal punto vista di pazienti e operatori: percezioni realmente differenti? Gli operatori “vedono” anche i pazienti persi al follow up
- la necessità di comprendere “i nuovi bisogni” da parte degli addetti ai lavori: servirebbe maggior collaborazione/razionalizzazione da parte delle associazioni nell'offrire “i servizi”
- il ruolo delle associazioni “anche” in ospedale: possibile soluzione per risolvere parte dei problemi della retention. È necessario definire attività e ambiti di azione (orientamento e collegamento con altri servizi esterni e con le ONG, distribuzione materiale informativo, colloqui/counselling tra pari o con operatore delle associazioni)
- l'importanza di avere informazioni specifiche riguardanti “i percorsi” del proprio centro.
- misurare l'effettiva retention in care dei pazienti anche in relazione alle diverse condizioni di vulnerabilità.
- necessità di attenzione verso le popolazioni vulnerabili: donne, migranti.
- una “vulnerabilità geografica”: nord versus sud.

#### CRITICITÀ

- “Caratteristica/appartenenza” dell'intervistatore: attenzione all'eterogeneità e ai conseguenti possibili bias.
- Possibile bias della Desiderabilità sociale da parte dei pazienti nella compilazione.
- Possibile bias della “fatica/anzianità” da parte dei medici nella compilazione.
- Possibili difficoltà linguistiche di comprensione degli strumenti individuati (questionari).
- Forte richiesta di “advocacy” e “informazione” da parte dei pazienti.
- Questionario “più facile” e “più breve”.
- Luogo di somministrazione del questionario: più “neutralità”?



## ULTERIORI SPUNTI DI RICERCA/INTERVENTO

- Individuazione di strategie mirate (e misurabili) a riportare le persone nel percorso di cura specialmente nel primo anno del percorso di cura.
- Necessità di monitorare eventuali spostamenti tra strutture di cura.
- Necessità di approfondire il ruolo dell'infermiere per favorire la retention in cure dei pazienti
- Necessità di sviluppare strategie per facilitare il contatto tra utenti/pazienti e le associazioni?

Per approfondimenti consultare il seguente link:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_200\\_listaFile\\_itemName\\_5\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_200_listaFile_itemName_5_file.pdf)

VOCI DI COSTO	Totale	Richiesto al Ministero
<b>BENI E SERVIZI</b>		
Spese di funzionamento dell'INMI per il coordinamento; monitoraggio e analisi dati delle 3 attività	10.000	7.000
Kickoff Meeting	4.000	4.000
Spese di funzionamento delle associazioni per le attività 1e 2	75.000	50.000
Corso di Formazione	29.000	29.000
<b>PERSONALE</b>		
Personale dipendente INMI	42.000	0
Personale a contratto INMI	39.600	24.000
<b>SPESE GENERALI</b>	10.000	4.000
<b>TOTALE</b>	<b>209.600</b>	<b>118.000</b>

Nel 2015 è stato finanziato il seguente progetto: ***“I.R.I.D.E.: Interventi di riduzione del danno efficaci secondo le Linee Guida Internazionali 2013. Una ricerca intervento nelle carceri”***, coordinato dall'Università di Torino, della durata di 18 mesi. Il progetto è in corso di svolgimento.

Per approfondimenti su Dati relativi al fenomeno, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2015, alla pagina 40 del seguente link:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2542\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2542_allegato.pdf)

Voci di costo	Totale	Richiesto al Ministero
<b>BENI E SERVIZI</b>	67800	67800
<b>PERSONALE</b>		
Personale dipendente UNITO	9.936	0
Personale a contratto	35.200	35.200
<b>MISSIONI</b>	6.000	6.000
<b>SPESE GENERALI</b>		



Costi pubblicazione	4.000	4.000
<b>TOTALE</b>	122.936	<b>113.000</b>

Nel 2016 è stato finanziato il seguente progetto: ***‘I.RI.DE 2: una ricerca intervento per definire, confrontare e valutare modelli di intervento efficaci e trasferibili di riduzione del danno e dei rischi di trasmissione di HIV nella popolazione carceraria’*** coordinato dall’Università di Torino, della durata di 18 mesi. Le regioni coinvolte sono 15, al Nord: Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, Emilia Romagna; al Centro: Toscana, Umbria, Lazio, Marche; al Sud: Abruzzo, Campania, Puglia, Sicilia, Sardegna, Basilicata. Le associazioni coinvolte sono: Il Coordinamento Nazionale Comunità di Accoglienza, CNCA, (operante in 18 regioni), è un’associazione facente parte Comitato Tecnico Sanitario, sezione M , ha il ruolo di associazione Capofila, coordinando le azioni svolte dalle altre seguenti associazioni coinvolte, anch’esse facenti parte del Comitato Tecnico Sanitario, sezione M: ANLAIDS (operante in 12 regioni), ARCIGAY (operante in 19 regioni), LILA - Lega Italiana per la Lotta contro l'Aids – (operante in 10 regioni), Circolo MARIO MIELI (operante in 1 regione, Lazio), Comunità di San Benedetto al Porto (operante in 2 regioni), Gruppo Abele (operante in 1 regione, Piemonte). Altre associazioni coinvolte sono l’ONG nazionale ANTIGONE e il Movimento di Identità Transessuale (MIT) che operano su tutto il territorio nazionale.

#### *Descrizione ed analisi del problema*

Il progetto PRIDE EUROPE, finanziato dalla Commissione Europea, ha messo in luce come l'Italia risulti, tra i paesi oggetto della ricerca, quello con minore offerta di interventi di riduzione del danno in carcere. Tale risultato sta trovando conferma nell'azione 1 del progetto ***“I.Ri.D.E Interventi di Riduzione del Danno Efficaci secondo le Linee Guida Internazionali 2013. Una ricerca intervento nelle carceri italiane”***, attualmente in corso di svolgimento. Da tale ricerca emerge che dei 15 interventi chiave raccomandati dall'OMS ([https://www.unodc.org/documents/hiv-aids/HIV\\_comprehensive\\_package\\_prison\\_2013\\_eBook.pdf](https://www.unodc.org/documents/hiv-aids/HIV_comprehensive_package_prison_2013_eBook.pdf)), soltanto alcuni (tra cui informazione, formazione ed educazione, screening, *counselling* e trattamento HIV, prevenzione tubercolosi) vengono realizzati, ma quasi sempre soltanto in maniera estemporanea e non arrivano a coprire tutta la popolazione detenuta, mentre altri sono totalmente disattesi (in particolare la distribuzione di preservativi, aghi e siringhe o la prevenzione della trasmissione di malattie infettive tramite tatuaggi e piercing). A fronte di ciò, si riscontra una significativa apertura da parte degli operatori sanitari del SSN operanti nelle carceri di diversi servizi (tra i quali in particolare quelli che afferiscono ai Dipartimenti per le Dipendenze) e, relativamente a gran parte degli interventi raccomandati, anche





da parte dell'amministrazione penitenziaria, alla sperimentazione di interventi. Anche la relazione conclusiva del Tavolo 4 degli Stati Generali dell'Esecuzione Penale promossi dal Ministero Giustizia ("Minorità sociale, vulnerabilità, dipendenze" [https://www.giustizia.it/resources/cms/documents/sgep\\_tavolo4\\_relazione.pdf](https://www.giustizia.it/resources/cms/documents/sgep_tavolo4_relazione.pdf)) indica la sostanziale non applicazione in Italia del pacchetto di 15 interventi e sollecita, attraverso le proposte 4 e 5, la ricerca e la sperimentazione ai fini dell'implementazione di politiche di sviluppo della riduzione del danno e di prevenzione in termini di diffusione dell'HIV in carcere, così come anche raccomandato dalle Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, 17 Dicembre 2015 [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2442\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf) pag. 105).

Come noto, tale diffusione risulta ben più elevata che all'esterno, non solo per la frequenza di comportamenti a rischio antecedenti o agiti durante la detenzione, ma altresì per via di alcune caratteristiche "strutturali" del contesto penitenziario (promiscuità, condizioni igieniche precarie, ecc.). La stessa OMS riporta che nel mondo la prevalenza di HIV, IST, HBV e HCV tra la popolazione detenuta è mediamente da 2 a 10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

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

E' noto quanto sia difficile operare per un soggetto esterno all'interno del contesto carcerario, proprio per le caratteristiche organizzative interne al carcere, che risentono dell'interazione non sempre lineare tra organismi con mandati diversi (direzione penitenziaria, polizia penitenziaria e servizio sanitario nazionale); il progetto IRIDE, attualmente in corso, per superare gli ostacoli e favorire la sperimentazione di interventi ha tuttavia attivato delle strategie "resilienti". Tali strategie riguardano prevalentemente l'attivazione di diversi *stakeholder*, istituzionali e del privato sociale operante all'interno delle carceri, al fine di costruire "percorsi virtuosi" di interventi di prevenzione HIV. Ciononostante, alcuni interventi programmati, quali la fattibilità di interventi di distribuzione di profilattici, l'organizzazione percorsi formativi per indurre comportamenti corretti quando vi è un possibile contatto con sangue (tatuaggi, tagli, scambio di rasoi etc.), nonché interventi di formazione rivolti sia ai detenuti che al personale penitenziario, si stanno realizzando in modo piuttosto diversificato, per cui è necessario indagare ulteriormente i programmi attuati e attuabili, confrontandone i processi e gli esiti con un strumento standardizzato, al fine di rendere tali programmi trasferibili in un più ampio numero di contesti penitenziari.



*Fattibilità /criticità delle soluzioni proposte*

Dalla ricerca, fino ad oggi realizzata nell'ambito del suddetto progetto “I.Ri.D.E”, sta emergendo un quadro multiforme in riferimento al grado di accettabilità dei possibili interventi di prevenzione HIV e riduzione del danno all'interno del contesto penitenziario. A fronte di un consenso pressoché generalizzato (da parte di popolazione detenuta, amministrazione penitenziaria, area sanitaria) sull'implementazione per esempio di strategie di formazione/informazione e screening, più controversa appare l'accettazione di interventi di distribuzione di preservativi, aghi e siringhe. Tale criticità può essere affrontata affiancando a questi tipi di interventi dei percorsi di formazione congiunta rivolti a tutti gli attori coinvolti, atti anche a condividere modalità di distribuzione che garantiscano il rispetto della privacy e del rapporto di fiducia tra operatore sanitario e utente. Inoltre, la condivisione delle ipotesi di sperimentazione con il Dipartimento dell'Amministrazione Penitenziaria, così come un'attenta analisi delle variabili strutturali dei vari istituti, che possono impattare sull'esito degli interventi proposti, sembrano costituire condizioni indispensabili per garantire la fattibilità delle proposte. Ulteriore garanzia di fattibilità delle azioni proposte è fornita dai diversi *stakeholder*, istituzionali, delle società scientifiche e del terzo settore.

**OBIETTIVO GENERALE:** analisi dei modelli di intervento di prevenzione HIV e riduzione del danno nelle carceri attualmente in corso, implementazione ulteriore sviluppo degli stessi, coinvolgendo più attori istituzionali e non, al fine di ottenere un consenso che aumenti il grado di fattibilità e trasferibilità, e faciliti una disseminazione capillare del modello in un numero maggiore di carceri italiane. Tale obiettivo generale viene declinato in tre obiettivi specifici.

**OBIETTIVO SPECIFICO 1:** Individuazione degli interventi in atto a garantire ai detenuti le migliori condizioni di salute e cura al fine di prevenire la diffusione dell'HIV.

**Descrizione:** Individuare se e quali siano gli interventi, tra i 15 interventi chiave raccomandati dalle Linee Guida 2013, attualmente in atto in almeno un carcere tra le 15 regioni interessate dalle azioni progettuali, mediante un'indagine di tipo quantitativo (survey) adattando una versione ridotta dello strumento Monitoring HIV, HCV, TB and Harm Reduction in Prisons: A Human Rights-Based Tool to Prevent Ill Treatment). Lo strumento permette di individuare i fattori determinanti, ovvero i fattori strutturali e organizzativi, che sono alla base di tali interventi. Descrizione della situazione baseline



nelle carceri per ciascuno dei 15 interventi chiave e prevalenza di HIV e HCV per ciascun carcere indagato.

**OBIETTIVO SPECIFICO 2:** Implementazione degli interventi di riduzione del danno e dei rischi di trasmissione di HIV.

Descrizione: Attualmente il progetto I.Ri.D.E. sta sperimentando degli interventi in alcune carceri italiane, quali la fattibilità della distribuzione di profilattici e materiale di profilassi, interventi mirati a ridurre e prevenire infezioni in caso di comportamenti in cui vi è un possibile contatto con sangue (tatuaggi, tagli, scambio di rasoi etc.), nonché interventi di formazione rivolti sia ai detenuti che al personale penitenziario. L'obiettivo è implementare gli interventi anche in altri istituti di pena (IP), sviluppare e rendere sostenibili quali in atto alla luce dei risultati che emergono dalla ricerca quantitativa (obiettivo1).

**OBIETTIVO SPECIFICO 3:** Valutazione degli interventi, benchmark e ranking.

Descrizione: Secondo un disegno di ricerca case cross-over, nelle carceri dove è avvenuta l'implementazione viene risomministrato lo strumento, per misurare i cambiamenti realizzati dalla sperimentazione stessa. Viene quindi effettuata un'analisi comparativa (benchmarking) tra i diversi interventi, utilizzando strumenti sia di tipo quantitativo (i dati derivanti dal tool) che qualitativo. Nello specifico, attraverso indicatori condivisi, il panel di revisori esperti (sanitari per la prevenzione HIV, nonché esperti dell'organizzazione penitenziaria) attribuisce un valore di fattibilità e trasferibilità a ciascun intervento da bassa ad alta. Il processo di revisione esterno viene gestito da UniTO, mediante il metodo Delphi. UniTO invia tutta i dati del monitoring tool ai revisori e inoltra il feedback dei revisori al team di progetto.

### **Piano finanziario generale**

<b>Risorse</b>	<b>Totale in euro</b>
Personale	51.500,00
Beni e servizi	57.000,00
Missioni	2.500,00
Incontri formativi	3.000,00
Spese generali	2.248,00
<b>TOTALE</b>	<b>116.248,00</b>



### ***1.7 Programma di interventi urgenti per la lotta contro l'AIDS. Legge 5 giugno 1990, n. 135. Stato di attuazione***

Nell'ambito dell'apposito piano predisposto dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS, la legge 5 giugno 1990, n. 135 ha autorizzato l'attuazione di un articolato programma per la costruzione e la ristrutturazione dei reparti di ricovero per malattie infettive e dei laboratori di microbiologia, virologia e immunologia, nonché la realizzazione di spazi per ospedale diurno, per il potenziamento dei servizi di assistenza ai tossicodipendenti, per il trattamento a domicilio dei soggetti affetti da AIDS e patologie correlate e per attività di formazione degli operatori.

In particolare, la lettera b) dell'art. 1 della legge citata, autorizza un programma di costruzioni e di ristrutturazioni di posti letto nei reparti di malattie infettive, comprese le attrezzature e gli arredi, con il potenziamento dei laboratori (con estensione alle strutture territoriali ex lege 135/1997) per un ammontare complessivo di circa lire 2.100 miliardi (pari ad € 1.083.949.444,32), affidandone la realizzazione, attraverso la stipula di convenzioni per la concessione di servizi, ad uno o più soggetti individuati dal CIPE.

#### *I finanziamenti*

La **Delibera CIPE 21/12/1993** ha ripartito tra le regioni € 1.083.949.444,32 per la realizzazione di progetti concernenti gli obiettivi della sopra citata normativa. Scaduto il termine perentorio per la presentazione delle richieste di finanziamento, da una ricognizione all'epoca effettuata è risultato un residuo pari a L. 464.668.231.592 (pari a € 239.981.113,99). Detto importo è stato successivamente ripartito tra regioni e Istituti con **Delibera CIPE 6/05/1998**, disponendo anche un accantonamento di € 100.092.747,99. Dette risorse sono state successivamente ripartite con **Delibera CIPE n. 64 del 20/12/2004** a favore delle Regioni Campania e Sicilia, che non avevano beneficiato del precedente riparto; la delibera tiene conto, oltre che della realtà finanziaria e programmatica delle Regioni citate, anche dell'urgenza di riservare una congrua somma per far fronte a emergenze che potrebbero scaturire da una evoluzione dell'attuale situazione epidemiologica e dalle attività del Piano nazionale anti-SARS, accantonando a tal fine € 16.542.414,77. **La Delibera CIPE n. 35 del 22/03/2006**, sulla base di quanto definito dall'Ordinanza del Presidente del Consiglio dei Ministri del 30.04.2003, n. 3285 concernente "disposizioni urgenti di protezione civile per fronteggiare l'emergenza derivante dalla attuale situazione internazionale", ha ripartito le risorse accantonate



dalla citata del.64/04 per il potenziamento delle strutture e delle attrezzature dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma e dell'Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco" di Milano. La residua somma di € 1.823.934,55 è ad oggi accantonata in vista di un successivo riparto per far fronte ad ulteriori emergenze per le Regioni in campo epidemiologico.

Con nota del 22.06.2009 il Dipartimento Ragioneria Generale dello Stato ha affermato che "la possibilità di erogare nuovi mutui da parte della Cassa depositi, a totale carico dello Stato, è da ritenere superata. (...) I limiti degli oneri finanziari per gli interventi in parola, a legislazione vigente, non possono che essere individuati nelle rate di ammortamento dei muti finora attivati, escludendosi la possibilità di reperire ulteriori margini per la copertura di nuove operazioni."

Alla data del 09/01/2014, risultano finanziati tutte le somme assegnate con le deliberazioni CIPE nella percentuale del 91%.

La **tabella 1**, di seguito riportata, illustra i riparti effettuati a favore delle regioni dalle citate delibere del CIPE.



**PROGRAMMA DI INTERVENTI URGENTI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS. LEGGE N.135/90.**

REGIONE	DELIBERA CIPE 21/12/1993	Delib.CIPE 6/05/1998 ridestinazione del residuo delibera 21/12/1993	Delib.CIPE 20/12/04 riparto accantonamento delib. 6/05/1998	Delib.CIPE 22/3/06 accantonamento delib. 2 SARS
PIEMONTE	€ 96.237.739,11	€ 49.682.091,60	€ -	€ -
VAL D'AOSTA	€ 300.982,03	€ -	€ -	€ -
LOMBARDIA	€ 209.994.309,43	€ 21.581.910,45	€ -	€ -
PROV.AUT.BOLZ.	€ 6.766.622,62	€ -	€ -	€ -
PROV.AUT.TREN.	€ 9.038.351,50	€ 5.577.296,03	€ -	€ -
VENETO	€ 92.080.679,27	€ 12.911.422,48	€ -	€ -
FRIULI V.GIULIA	€ 15.512.731,93	€ -	€ -	€ -
LIGURIA	€ 36.857.091,46	€ -	€ -	€ -
EMILIA ROMAGNA	€ 71.458.608,50	€ 769.547,61	€ -	€ -
TOSCANA	€ 73.607.605,90	€ -	€ -	€ -
UMBRIA	€ 16.312.687,45	€ -	€ -	€ -
MARCHE	€ 17.137.185,73	€ 554.932,94	€ -	€ -
LAZIO	€ 104.649.635,47	€ -	€ -	€ -
ABRUZZO	€ 15.721.775,93	€ -	€ -	€ -
MOLISE	€ 3.151.417,02	€ -	€ -	€ -
CAMPANIA	€ 109.123.762,42	€ 44.415.293,32	€ 19.327.458,15	€ -
PUGLIA	€ 47.976.844,33	€ -	€ -	€ -
BASILICATA	€ 6.565.409,46	€ -	€ -	€ -
CALABRIA	€ 35.025.860,88	€ -	€ -	€ -
SARDEGNA	€ 30.233.353,83	€ -	€ -	€ -
SICILIA	€ 86.196.790,03	€ -	€ 64.222.875,07	€ -
O.BAMBINI GESU'		€ 154.937,07	€ -	€ -
POLICLINICO S. MATTEO		€ 4.240.934,51	€ -	€ -
ACCANTONAMENTO		€ 100.092.747,99	€ -	€ 1.823.934,55
riserva nazionale -SARS		€ -	€ 16.542.414,77	€ -
Az.Osp.P.Un."L.Sacco" Milano		€ -	€ -	€ 2.618.480,22
I.N.M.I."L.Spallanzani" Roma			€ -	€ 12.100.000,00
<b>totale</b>	€ 1.083.949.444,32	€ 239.981.113,99	€ 100.092.747,99	€ 16.542.414,77

# L'attività dell'Istituto superiore di

## sanità



### **Introduzione**

Le attività dell'ISS, nel campo della prevenzione e della lotta contro l'AIDS, possono essere raggruppate in tre aree:

I. **Attività di sorveglianza e di servizio**, in stretto coordinamento con istituzioni internazionali, nazionali e regionali del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o gestite e realizzate direttamente dall'ISS con la collaborazione, ove richiesta, di Centri esterni.

II. **Attività di ricerca**, attuata mediante finanziamenti di origine internazionale e nazionale (fondi del Ministero della Salute, del Ministero degli Affari Esteri, del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, di Istituzioni private italiane, dei Progetti della Comunità Europea, dell'OMS, del Global Fund, della Global Vaccine Enterprise, della Bill & Melinda Gates Foundation... ecc).

III. **Attività di formazione** con erogazione di crediti formativi, nonché attività di consulenza e di controllo con supporto tecnico/scientifico, teorico e pratico, a Centri ed Istituti italiani.

Va evidenziato che, nonostante i dati nazionali ed internazionali indichino che l'AIDS non sia una ancora sotto controllo, i finanziamenti per la sua sorveglianza e prevenzione, in Italia, non corrispondono alle esigenze di prevenzione dell'infezione, che, ad oggi, è ancora l'intervento più energico per limitare la diffusione dell'infezione e controllarne il carico economico sul Sistema Sanitario Nazionale.

Basti pensare all'aumento, nella popolazione generale italiana, della frequenza di forme genetiche di HIV differenti da quella che per anni è stata prevalente in Italia e alla possibilità che forme portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza all'azione dei farmaci antiretrovirali possano essere trasmesse ad individui non ancora in terapia e quindi diffondersi nella popolazione.

O, ancora, alle esigenze di gestione dei pazienti ormai in terapia antiretrovirale da moltissimi anni, i quali presentano un rischio molto più elevato di contrarre altre patologie che comprendono, tra le altre, nuovi tumori maligni, insufficienza renale allo stadio terminale, insufficienza epatica, pancreatite, malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete mellito, osteopatie, dislipidemie e disturbi della salute mentale. L'aumentata frequenza di queste patologie viene complessivamente inquadrata come la risultante dell'invecchiamento precoce cui vanno incontro anche le persone che rispondono bene alla terapia.



Oppure, alla problematica della gestione delle co-infezioni, in particolare da HBV e HCV, che condividono molte delle vie di trasmissione di HIV e che, pertanto, sono più frequenti nell'individuo HIV-infetto, nel quale si evidenzia anche una progressione più rapida della malattia con incrementata probabilità di sviluppare cirrosi epatica ed epatocarcinoma. Inoltre, l'estesa variabilità genetica di HBV e HCV genera numerose forme di questi virus, che possono diffondersi nella popolazione, la cui frequenza andrebbe attentamente e costantemente monitorata con adeguati programmi di sorveglianza.

O, infine, ai problemi legati all'aderenza alla terapia contro l'HIV a cui conseguono una ridotta efficacia dei farmaci ed un aumento delle resistenze agli stessi, da cui deriva una pressante necessità all'implementazione di nuovi interventi terapeutici o di approcci preventivi, quali ad esempio quelli vaccinali.

Quanto sopra esposto è per sottolineare che l'AIDS non è ancora una malattia sotto controllo, per ottenere il quale sono necessari impegni economici adeguati per la messa in atto di strategie di prevenzione e di sorveglianza e per il potenziamento della ricerca applicata, clinica e socio-comportamentale, al fine di limitare probabili maggiori costi futuri per la Sanità Pubblica.





## 2.1 ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO

### *Attività di sorveglianza*

#### **Sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV**

*Finanziata come Azione Centrale del Progetto CCM 2016. Dipartimento di Malattie Infettive.*

##### Istituzione dei Sistemi di sorveglianza regionali

Il Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stato istituito con il Decreto del Ministero della Salute del 31 marzo 2008 (Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008).

In seguito alla pubblicazione del Decreto, molte regioni italiane hanno istituito un sistema di sorveglianza di questa infezione, unendosi ad altre regioni e province che già da vari anni si erano organizzate in modo autonomo e avevano iniziato a raccogliere i dati. Inoltre, per ottenere un'immagine più accurata dell'epidemia da HIV, alcune regioni hanno deciso di recuperare informazioni relative agli anni precedenti al 2008, anno dell'avvio ufficiale del Sistema di sorveglianza. Pertanto, sono disponibili i dati delle seguenti regioni a partire dall'anno indicato tra parentesi: Friuli-Venezia Giulia (1985), Lazio (1985), Provincia Autonoma (PA) di Trento (1985), PA di Bolzano (1985), Veneto (1988), Piemonte (1999), Liguria (2001), Emilia-Romagna (2006), Abruzzo (2006), Marche (2007), Puglia (2007), Valle d'Aosta (2008), Campania (2008), Lombardia (2009), Umbria (2009), Calabria (2009), Sicilia (2009), Toscana (2009), Molise (2010), Basilicata (2010), Sardegna (2012).

Il decreto affida al COA il compito di raccogliere le segnalazioni, gestire e analizzare i dati e assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

I metodi e gli strumenti per la raccolta dei dati sono già stati descritti in precedenza. Al Sistema di sorveglianza vengono notificati i casi in cui viene posta per la prima volta la diagnosi di infezione da HIV, a prescindere dalla presenza di sintomi AIDS-correlati. I dati vengono raccolti dalle regioni che, a loro volta, li inviano al COA. Di seguito sono riportati i dati nazionali delle nuove diagnosi di infezione da HIV aggiornati al 31 dicembre 2015.

##### Copertura del Sistema di sorveglianza



Dal 1985 la copertura geografica del Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è andata aumentando nel tempo, in concomitanza con la progressiva istituzione di Sistemi locali di sorveglianza HIV da parte delle regioni e province.

Dal 2012 tutte le regioni italiane hanno attivato un Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, ottenendo una copertura del Sistema di sorveglianza del 100%.

#### Calcolo dell'incidenza

Dal 2008 l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV viene calcolata sui residenti, sia al numeratore (numero di residenti in una determinata area con nuova diagnosi di infezione da HIV) che al denominatore (numero di residenti nella stessa area).

Il numero di residenti diviso per italiani e stranieri nelle singole regioni è riportato annualmente dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) ed è disponibile online.

Per calcolare l'incidenza HIV per nazionalità sono state prese in considerazione le nuove diagnosi di infezione da HIV riportate in persone straniere al numeratore e il numero di stranieri residenti in Italia riportato dall'ISTAT al denominatore.

#### Ritardo di notifica

La distribuzione temporale dei casi è influenzata dal ritardo di notifica, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi al momento in cui la notifica perviene al COA. Dal 2013, per aumentare la sensibilità del sistema, si è deciso di presentare l'aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV utilizzando le schede ricevute entro giugno dell'anno successivo alla diagnosi. Pertanto, i dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV relativi agli ultimi anni, soprattutto all'ultimo anno, potrebbero essere incompleti a seguito di un ritardato arrivo di alcune schede ancora non inviate dai centri clinici ai centri di coordinamento regionale. Tale fenomeno è comune ai sistemi di sorveglianza delle malattie infettive.

In questo Notiziario abbiamo calcolato una stima del ritardo di notifica per il 2015 e per gli anni precedenti sulla base del ritardo delle segnalazioni osservato negli ultimi 3 anni (ad esempio, diagnosi effettuate nel 2014 ed arrivate al COA nel 2016). Con i dati oggi disponibili, possiamo specificare che la correzione per ritardo di notifica che era stata calcolata l'anno scorso per il 2014 è risultata corretta: nel 2014 erano state segnalate 3695 nuove diagnosi che la correzione per ritardo di notifica portava a 3880; quest'anno, con l'integrazione delle nuove segnalazioni arrivate, per il 2014



risultano 3850 nuove diagnosi. La correzione del ritardo di notifica viene calcolata attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC.

Nel periodo 2009-2015 sono state segnalate 27.143 nuove diagnosi di infezione da HIV, relative agli anni ed alle regioni che raccoglievano tali segnalazioni. La regione che nel 2015 ha segnalato il maggior numero di casi è stata la Lombardia (829), seguita dal Lazio (511) e dall'Emilia-Romagna (322).

Dal 2010 al 2015 sono state segnalate, entro giugno 2016, rispettivamente 4.051, 3.924, 4.183, 3.845, 3.850 e 3.444 nuove diagnosi di infezione da HIV. La diminuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV nell'ultimo anno potrebbe essere in parte dovuta al ritardo di notifica, per il 2015, è stato stimato che ai casi finora pervenuti al COA manca ancora un 7,9% di segnalazioni.

#### Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV

L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (calcolata in base ai dati inviati dalle regioni segnalanti) era alta nella seconda metà degli anni '80, raggiungendo un picco massimo di 26,8 nuovi casi per 100.000 residenti nel 1987; successivamente è diminuita fino al 2006 (dati non mostrati). Dal 2010 l'incidenza è in costante lieve diminuzione, sia negli uomini che nelle donne.

Nel 2015 l'incidenza HIV era pari a 5,7 nuovi casi per 100.000 residenti. Rispetto all'incidenza riportata dagli altri Paesi dell'Unione Europea, l'Italia si posiziona al 13° posto. L'incidenza più alta è stata osservata nel Regno Unito, quella più bassa in Francia; nel 2015 Italia, Germania e Grecia hanno registrato incidenze simili intorno al 6 per 100.000 residenti.

L'incidenza più alta nel 2015 è stata osservata nel Lazio (8,5) e quella più bassa in Calabria (1,7). Nella maggior parte delle regioni l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV presenta un andamento in diminuzione (Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia, PA Trento, PA Bolzano, Friuli Venezia-Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Sardegna), mentre in alcune regioni (Liguria, Campania e Basilicata) sembra essere in aumento.

#### Età alla diagnosi di infezione da HIV

Dal 1985, escludendo le persone di età inferiore ai 15 anni diagnosticate con HIV, si osserva un aumento costante dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione da HIV, che è passata da



26 anni (IQR: 24-30 anni) per i maschi e 24 anni (IQR: 22-29 anni) per le femmine nel 1985 a, rispettivamente, 39 anni (IQR: 30-48 anni) e 36 anni (IQR: 29-46 anni) nel 2015 (dati non mostrati). Negli ultimi anni l'età mediana al momento della diagnosi di infezione da HIV appare relativamente costante per le principali modalità di trasmissione. Dal 2010 al 2015 per gli eterosessuali maschi, l'età mediana passa da 41 anni a 42 anni, per i consumatori di sostanze per via iniettiva - Injecting Drug User (IDU) - da 40 anni a 41 anni, per gli MSM da 36 anni a 37 anni e per le eterosessuali femmine da 35 anni a 36 anni.

Relativamente alla distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per classe di età e genere, si osserva come per le classi d'età 0-2 anni e 3-14 anni la distribuzione maschi-femmine sia piuttosto bilanciata; viceversa, nelle classi d'età successive aumenta progressivamente la proporzione di maschi e la classe d'età con maggiore differenza per genere è 40-49 anni con 80,2% di maschi e 19,8% di femmine.

Le classi di età numericamente più rappresentate sono state quella di 30-39 anni (30,3% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 13,7 nuovi casi per 100.000 residenti, e quella di 40-49 anni (26,6% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 9,4 nuovi casi per 100.000 residenti. La classe di età 25-29 anni (14,5% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) ha riportato l'incidenza più alta: 15,4 nuovi casi per 100.000 residenti. Nel 2015, considerando le regioni con un numero di nuove diagnosi di infezione da HIV  $\geq 100$ , la Liguria e la Toscana hanno segnalato le più alte proporzioni di diagnosi in persone con età superiore a 50 anni (30,9% e 26,7%, rispettivamente); tra tutti i casi segnalati nel 2015 tale proporzione era del 17,6%. Viceversa, la Puglia e la Sicilia hanno riportato le più alte proporzioni di persone con età inferiore a 25 anni (16,0% e 15,2%, rispettivamente), mentre tale proporzione tra tutti i casi segnalati nel 2015 era dell'8,6%.

#### Rapporto maschi/femmine (M/F)

La proporzione di femmine è aumentata all'inizio degli anni 2000: il rapporto M/F che era 3,5 (653 M/187 F) nel 1985, per l'aumento proporzionale delle femmine è diminuito fino a 2 nel 2001 (945 M/481 F); successivamente, un incremento del numero di casi in maschi ha portato il rapporto M/F ad aumentare fino a 3,4 nel 2015 (2.664 M/780 F). La proporzione di femmine tra le nuove diagnosi è diminuita negli ultimi 15 anni, passando da 33,7% nel 2001 a 22,6% nel 2015.

#### Modalità di trasmissione



La modalità di trasmissione viene attribuita secondo un ordine gerarchico che risponde a criteri definiti a livello internazionale. Ogni nuova diagnosi è classificata in un solo gruppo e coloro che presentano più di una modalità di trasmissione vengono classificati nel gruppo con rischio di trasmissione più elevato (in ordine decrescente di rischio: IDU, MSM, eterosessuali, non riportato). Dalla metà degli anni '80 a oggi la distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione ha subito un notevole cambiamento: la proporzione di IDU è diminuita dal 76,2% nel 1985 al 3,2% nel 2015, mentre sono aumentati i casi attribuibili a trasmissione sessuale. In particolare, i casi attribuibili a trasmissione eterosessuale sono aumentati dall'1,7% nel 1985 al 44,9% nel 2015 e i casi attribuibili a trasmissione tra MSM nello stesso periodo sono aumentati dal 6,3% al 40,7%.

In numeri assoluti, i casi più numerosi negli ultimi 4 anni sono attribuibili a trasmissione tra MSM, seguiti da eterosessuali maschi e femmine. Nel 2015, considerando le regioni con un numero di nuove diagnosi di infezione da HIV  $\geq 100$ , analizzando solo le nuove diagnosi di infezione da HIV che riportano una modalità di trasmissione accertata, esclusa la trasmissione verticale, (3.077 casi) le proporzioni maggiori di nuove diagnosi di infezione da HIV con modalità di trasmissione MSM sono state segnalate in Puglia (54,3%), Emilia Romagna (51,6%) e Lombardia (51,2%) (Tabella 5). Le proporzioni maggiori di eterosessuali maschi sono state osservate nel Lazio (34,6%) e in Sicilia (34,1%); viceversa, la proporzione maggiore di eterosessuali femmine è stata riportata dalla Campania (28,9%).

Nel 2015, il 53% di tutte le nuove diagnosi di infezione da HIV sono rappresentate da 14 province. Tra queste le province di Bologna, Milano, Verona, Bari, Padova e Torino presentano proporzioni di MSM superiori al 50%. Proporzioni elevate di eterosessuali maschi sono riportate a Varese, Brescia e Bergamo; mentre Varese e Napoli riportano proporzioni elevate di eterosessuali femmine.

#### Numero di linfociti CD4 alla prima diagnosi di HIV e arrivo tardivo alla diagnosi

Dal 2010 sono disponibili i dati sul numero dei linfociti CD4 riportati alla prima diagnosi di infezione da HIV. Nel 2015 solamente il Lazio non ha raccolto e inviato tali dati. La completezza di questa variabile è diversa tra regioni: nel 2015, il 79,2% dei casi segnalati presentava il numero dei CD4 alla diagnosi.



Nel 2015, la proporzione delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV diagnosticate con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ $\mu$ L era del 36,6%, mentre quella di coloro che avevano un numero di CD4 inferiore a 350 cell/ $\mu$ L era del 54,5%. Dal 2010 al 2015 la proporzione delle persone con meno di 200 linfociti CD4 alla diagnosi e quella delle persone con meno di 350 linfociti CD4 alla diagnosi è rimasta stabile nel tempo.

Nel 2015, il 52,7% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età >50 anni riportava un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ $\mu$ L, mentre il 48,1% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età <25 riportava un numero di linfociti CD4 maggiore a 500 cell/ $\mu$ L. Il 46,8% degli eterosessuali maschi ed il 45,8% degli IDU riportava un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ $\mu$ L; mentre il 34,6% degli MSM riportava un numero di linfociti CD4 maggiore a 500 cell/ $\mu$ L.

#### Caratteristiche della popolazione straniera con nuova diagnosi di infezione da HIV

La proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV è aumentata dall'11% nel 1992 ad un massimo di 32,9% nel 2006; nel 2015 è stata del 28,8%, con un numero assoluto di casi pari a 991. Dal 2010 al 2015, la proporzione di stranieri maschi è aumentata da 15,4% a 16,9% e quella delle straniere femmine è rimasta costante da 12,7% a 11,9%.

Nel 2015, il 46,9% di stranieri con una nuova diagnosi di infezione da HIV proveniva dall'Africa (di cui il 34,8% dalla Nigeria), il 21,3% dall'America meridionale (di cui il 39,3% dal Brasile), il 16,8% dai Paesi dell'Europa centrale e orientale (di cui il 44,9% dalla Romania), il 6,0% dall'Asia (di cui 19,6% dalle Filippine ed il 15,2% dalla Cina), il 2,7% dai Paesi dell'Europa occidentale (di cui il 37,0% dalla Svizzera ed il 22,2% dalla Germania). Nel 2015, il 58,6% dei casi in stranieri era costituito da maschi e l'età mediana alla prima diagnosi di infezione da HIV era di 39 anni (IQR 30-48) per i maschi e di 36 anni (IQR 29-46) per le femmine.

Nel 2015, i rapporti eterosessuali rappresentavano la modalità di trasmissione più frequente tra gli stranieri: il 26,8% era costituito da eterosessuali maschi e il 36,9% da eterosessuali femmine. Gli MSM rappresentavano il 23,3% e gli IDU il 2,3% del totale delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri.

Tra gli stranieri, la proporzione maggiore di nuove diagnosi è in eterosessuali femmine e in eterosessuali maschi mentre tra gli italiani è in MSM, che costituiscono quasi la metà delle nuove diagnosi tra gli italiani.

Nelle 14 province con un numero di nuove diagnosi di infezione da HIV superiori a 50, le proporzioni maggiori di stranieri vengono riportate a Varese (34,0%), Roma (33,5%) e Milano (32,6%).



### Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV nella popolazione straniera

Nel 2015, l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri era di 18,9 nuovi casi per 100.000 stranieri residenti rispetto a un'incidenza tra italiani residenti di 4,3 nuovi casi per 100.000. Tra le regioni con un numero di nuove diagnosi di HIV maggiore a 100, la Campania, la Puglia e la Sicilia riportano le incidenze più alte tra gli stranieri. Le regioni con un numero di nuove diagnosi di HIV inferiore a 100 sono state raggruppate in tre grandi aree: l'area con un'incidenza maggiore tra gli stranieri è quella "Altre Regioni Sud e Isole" (24,6 per 100.000). L'incidenza HIV è distribuita diversamente sul territorio italiano tra gli italiani rispetto agli stranieri: nel 2015 si osservano incidenze elevate tra gli stranieri in Campania, Abruzzo, Molise, Puglia, Sicilia e Sardegna, mentre tra gli italiani le incidenze più alte vengono registrate in Lombardia, Liguria, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio.

### Motivo di effettuazione del test HIV

Nel 2015, il 32,4% dei casi ha eseguito il test HIV per la presenza di sintomi HIV-correlati; il 27,6% in seguito a un comportamento a rischio non specificato; il 13,2% in seguito ad accertamenti per altra patologia; il 10,5% in seguito a controlli di routine eseguiti presso Servizi per le Dipendenze/Servizi per le Tossicodipendenze (Ser.D/Ser.T), strutture extra sanitarie o istituti penitenziari; il 3,8% in seguito alla diagnosi di un'infezione sessualmente trasmessa; il 3,7% in seguito a controlli specialistici legati alla riproduzione sia nella donna che nel partner (gravidanza, parto, interruzione volontaria di gravidanza, procreazione medicalmente assistita); il 3,3% in seguito alla scoperta della sieropositività del partner; il 3,3% in occasione di un ricovero ospedaliero; il 2,2% ha eseguito il test nell'ambito dello screening pre-donazione di sangue. Tali percentuali sono state calcolate escludendo 807 segnalazioni (23,4% del totale delle nuove diagnosi) dove non era stato riportato alcun motivo di effettuazione del test.

Per gli MSM il motivo del test maggiormente riportato è stato un comportamento a rischio non specificato (33,2%), per gli eterosessuali maschi, per gli IDU e per le eterosessuali femmine la presenza di sintomi HIV-correlati (31,4%, 37,5% e 21,5%, rispettivamente).

### Infezioni recenti



Il Sistema di sorveglianza HIV è basato sulla notifica delle nuove diagnosi di infezione da HIV e non sulle infezioni recenti, come peraltro si evince dall'elevata proporzione di diagnosi segnalate in fase avanzata di malattia (persone con meno di 350 CD4 o con diagnosi di AIDS). Nelle nuove diagnosi di infezione da HIV possono, infatti, essere incluse sia persone che si sono infettate di recente, sia persone che si sono infettate da molto tempo. Alcune regioni italiane eseguono il test di avidità anticorpale che permette di identificare, attraverso l'indice di avidità (AI), le infezioni acquisite nell'ultimo semestre prima della diagnosi (infezione recente). Questa informazione fornisce indicazioni sulla diffusione attuale dell'epidemia e permetterà di giungere a una stima più precisa dell'incidenza HIV quando il test verrà effettuato su tutte le nuove diagnosi in tutte le regioni. Nel 2015, il Piemonte e la PA di Trento hanno effettuato in modo quasi sistematico il test AI: in particolare, il test è stato eseguito sul 71,6% delle 250 nuove diagnosi segnalate in queste due regioni. Tra i testati per AI, il 17,3% presentava un'infezione recente. Questi risultati possono essere influenzati da alcuni fattori, quali l'offerta del test HIV sul territorio, le campagne di sensibilizzazione o la percezione del rischio del singolo individuo.

### **Sorveglianza dei casi di AIDS**

*Finanziata come Azione Centrale del Progetto CCM 2014. Dipartimento di Malattie Infettive.*

In Italia, la raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di sorveglianza nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche del Paese. Con il D.M. del 28 novembre 1986 (Gazzetta Ufficiale n. 288 del 12 Dicembre), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di sorveglianza è gestito dal COA. In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta e archiviazione nel Registro Nazionale AIDS (RNAIDS), all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale. I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al 1993, quelli della definizione di caso del WHO/Centers for Disease Control and Prevention (CDC) del 1987. A partire dal 1° luglio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo del WHO. Quest'ultimo aggiunge, alla precedente definizione, altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

### Ritardo di notifica





La distribuzione temporale dei casi è influenzata dal ritardo di notifica, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi al momento in cui la notifica perviene al COA. Ciò determina una sottostima nel numero di nuovi casi, particolarmente evidente nell'ultimo anno di diagnosi. Dal 2013 per aumentare la sensibilità del sistema si è deciso di presentare l'aggiornamento dei casi di AIDS utilizzando le schede ricevute entro giugno dell'anno successivo. Il numero dei casi viene corretto attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC.

#### Dati di mortalità AIDS

La segnalazione di decesso associata all'AIDS non è obbligatoria. Per questo motivo dal 2006 il COA, in collaborazione con l'ISTAT e con l'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, ha avviato uno studio per aggiornare lo stato in vita di tutte le persone incluse nell'RNAIDS. I dati delle persone con AIDS diagnosticate tra il 1999 e il 2013 sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di record linkage, con quelli del registro di mortalità dell'ISTAT. Pertanto, i dati sulla mortalità in persone con AIDS sono stati validati fino al 2013, ultimo anno disponibile nel database di mortalità dell'ISTAT. I dati di mortalità successivi al 2013 non vengono qui riportati perché non sono ancora disponibili i dati di mortalità dell'ISTAT.

#### Distribuzione temporale dei casi di AIDS

Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2015 sono stati notificati al COA 68.116 casi di AIDS. Di questi, 52.536 (77,1%) erano maschi, 806 (1,2%) in età pediatrica (<13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio, e 6.602 (9,7%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti ( $\geq 13$  anni), era di 36 anni (min: 13; max: 88 anni) per i maschi e di 33 anni (min: 13; max: 84 anni) per le femmine.

Nel 2015 sono stati diagnosticati 789 nuovi casi di AIDS segnalati entro giugno 2016, pari a un'incidenza di 1,4 per 100.000 residenti. Dopo il Portogallo l'Italia presenta la più alta incidenza di AIDS tra i Paesi dell'Europa occidentale.

Relativamente all'andamento dell'incidenza di AIDS per anno di diagnosi si evidenzia un incremento dell'incidenza dall'inizio dell'epidemia sino al 1995, seguito da una rapida diminuzione dal 1996 fino al 2000 e da una successiva costante lieve diminuzione.

Le persone decedute al 31 dicembre 2015 erano 43.683.



### Casi prevalenti di AIDS

I casi prevalenti in un determinato anno sono tutti i casi diagnosticati in quell'anno più quelli diagnosticati negli anni precedenti e viventi (anche per un solo giorno dell'anno considerato) e rappresentano il numero delle persone con diagnosi di AIDS ancora viventi nell'anno considerato. Il numero dei casi prevalenti di AIDS nel 2013 erano 23.385.

### La distribuzione geografica

Le regioni più colpite sono nell'ordine: Toscana, Lazio, Liguria, Lombardia, e Emilia Romagna. È evidente la persistenza di un gradiente Nord-Sud nella diffusione della malattia nel nostro Paese, come risulta dall'incidenza che è mediamente più bassa nelle regioni meridionali.

Tassi di incidenza particolarmente elevati si riscontrano a Vibo Valentia, Bergamo, Pisa, Livorno, Lodi, Lucca, Milano e Ravenna. Dal momento che non è possibile escludere la presenza di fattori logistici (ad esempio, una riorganizzazione a livello locale della modalità di invio delle schede che possa comportare una variazione del ritardo di notifica) in grado di determinare fluttuazioni significative dell'incidenza nel breve periodo, si raccomanda di interpretare con cautela il valore dell'incidenza per provincia.

### Le caratteristiche demografiche: età e genere

Il 65,7% del totale dei casi si concentra nella classe d'età 30-49 anni. In particolare, rispetto al 1995, è aumentata in modo rilevante la quota di casi di età  $\geq 40$  anni: per i maschi dal 22,0% nel 1995 al 67,7% nel 2015 e per le femmine dal 13,1% nel 1995 al 61,8% nel 2015.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1995 la mediana era di 34 anni per i maschi e di 32 per le femmine, nel 2015 le mediane sono salite rispettivamente a 45 e 43 anni.

Nell'ultimo decennio la proporzione di casi di AIDS di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

### Modalità di trasmissione

Anche per i casi di AIDS, come per le nuove diagnosi di infezione da HIV, le modalità di trasmissione vengono attribuite a ogni singolo caso secondo un ordine gerarchico che risponde ai criteri del Sistema di sorveglianza europeo dell'AIDS.



La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione e periodo di diagnosi evidenzia come il 51,8% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2015 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

Si osserva che in un decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dal 1,9% nel 2004-05 allo 0,4% nel 2014-15 per i maschi, e dal 14,9% nel 2004-05 al 3,4% nel 2014-15 per le femmine) mentre è aumentata la quota degli eterosessuali "sex worker" o che hanno avuto rapporti con "sex worker" (dal 95,8% nel 2004-05 al 98,1% nel 2014-15 per i maschi, e dal 80,6% nel 2004-05 al 94,6% nel 2014-15 per le femmine).

#### Patologie indicative di AIDS

I dati relativi alla distribuzione delle patologie indicative di AIDS fanno riferimento ai quadri clinici presenti all'esordio della malattia e non a tutte le patologie diagnosticate durante l'intero decorso clinico. Per ogni caso può essere indicata più di una patologia indicativa di AIDS; pertanto, il numero di patologie riportate in un anno può essere superiore al numero di casi segnalati nello stesso anno. Se l'esordio è caratterizzato da più di una patologia, ne vengono considerate un massimo di sei, diagnosticate entro 60 giorni dalla prima.

Rispetto agli anni precedenti al 2004, si osserva negli ultimi anni una riduzione della proporzione di diagnosi di candidosi e di polmonite ricorrente. Viceversa, è aumentata la quota di diagnosi di sarcoma di Kaposi e di linfomi.

Le tre nuove patologie incluse nella definizione di caso del 1993 (carcinoma cervicale invasivo, polmonite ricorrente e tubercolosi polmonare) hanno contribuito per il 4,4% del totale delle patologie indicative di AIDS segnalate nel biennio 2014-2015.

Si osserva che dal 1995 al 2015 le infezioni parassitarie (criptosporidiosi intestinale cronica, isosporidiosi intestinale cronica, polmonite da *Pneumocystis carinii* e toxoplasmosi cerebrale) costituiscono il gruppo più frequente in tutto il periodo considerato.



Nel tempo si rileva una diminuzione relativa delle infezioni fungine e un aumento delle infezioni virali e dei tumori, mentre la proporzione delle infezioni batteriche è rimasta sostanzialmente stabile. Si osserva un aumento relativo delle infezioni parassitarie negli ultimi quattro anni.

#### Trattamenti precedenti alla diagnosi di AIDS

Dal primo gennaio 1999 la scheda di notifica AIDS raccoglie anche alcune informazioni sul test HIV, carica virale e trattamento (ultimo test HIV negativo, viremia plasmatica alla diagnosi di AIDS, terapia antiretrovirale effettuata prima della diagnosi di AIDS, profilassi delle infezioni opportunistiche effettuata prima della diagnosi di AIDS).

Il 43,6% dei casi diagnosticati nel 1996 aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS, mentre nel 2015 tale proporzione è stata solo del 20,1%.

Inoltre, nel 2014-2015 meno del 17% delle persone con AIDS con modalità di trasmissione sessuale (cioè con contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, rispetto a oltre il 63,5% degli IDU.

Il quadro delle patologie di esordio è differente tra trattati e non trattati. In particolare si evidenzia tra i trattati una proporzione maggiore di polmonite da *Pneumocystis carinii*, infezioni da Cytomegalovirus, sarcoma di Kaposi e toxoplasmosi cerebrale, e una percentuale minore di candidosi, Wasting syndrome, encefalopatia da HIV, linfomi, carcinoma cervicale invasivo e polmoniti ricorrenti.

La principale patologia indicativa di AIDS per gli MSM, IDU e per gli eterosessuali è la polmonite da *Pneumocystis carinii*; il Sarcoma di Kaposi è la seconda patologia più riportata per gli MSM per gli IDU la Wasting syndrome mentre per gli eterosessuali è la Candidosi (polmonare e/o esofagea).

#### Diagnosi tardive di AIDS

Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività. Si osserva che la proporzione delle persone con AIDS con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è in costante aumento, ed è più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti sessuali e tra gli stranieri; questi dati indicano che molte persone arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività.

#### Casi pediatrici di AIDS



Fra i 68.116 casi di AIDS diagnosticati dal 1982 al 31 dicembre 2015, 806 (1,2%) sono casi pediatrici, cioè bambini con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS (757 casi) oppure con età superiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (49 casi). Complessivamente, dall'inizio dell'epidemia a oggi, sono stati riportati 738 (91,6%) casi dovuti a trasmissione verticale, 27 (3,4%) casi attribuibili a infezione tramite sangue e/o derivati e 41 (5,1%) con modalità di trasmissione non riportata. Il numero di casi pediatrici si è drasticamente ridotto nell'ultimo decennio.

La cospicua diminuzione dei casi di AIDS pediatrici può considerarsi l'effetto combinato dell'applicazione delle linee guida relative al trattamento antiretrovirale delle donne in gravidanza per ridurre la trasmissione verticale e della terapia antiretrovirale somministrata ai bambini infetti che ritarda la comparsa dell'AIDS conclamato.

Dei 738 casi pediatrici a trasmissione verticale, 363 (49,2%) sono figli di madre IDU, mentre 274 (37,1%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via sessuale.

I dati sulla sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS sono disponibili online agli indirizzi [www.iss.it/ccoa](http://www.iss.it/ccoa) [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=aids&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=aids&menu=vuoto).

### **Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza.**

*Attività priva di finanziamenti nel 2016. Centro Nazionale Salute Globale*

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, avviato nel 2001 e coordinato dall'ISS, ha l'obiettivo di definire la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV, monitorando la situazione nazionale su HIV e gravidanza.

L'applicazione di precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza e nei neonati, lo svolgimento del parto mediante cesareo elettivo e la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione HIV da madre a neonato fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione dell'infezione da madre a neonato non supera il 2%. La somministrazione di farmaci anti-HIV è quindi raccomandata contro la trasmissione materno-fetale dell'HIV per tutte le donne HIV-positive in gravidanza, al parto e per i

loro neonati nelle prime settimane di vita. Tuttavia, per la particolare sensibilità di madre e neonato a potenziali eventi indesiderati, è importante un continuo monitoraggio di questi trattamenti.

È con questo obiettivo che proseguono le attività del progetto di Sorveglianza Nazionale sulla Terapia Antiretrovirale in Gravidanza, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale e che ha compiuto nel 2016 quindici anni di attività, durante i quali ha raccolto dati di esito relativi ad oltre 2500 gravidanze, permettendo un monitoraggio aggiornato su HIV e gravidanza in Italia.

I dati raccolti hanno complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti. I risultati ottenuti indicano inoltre che anche nel nostro Paese, in linea con altri paesi europei, l'applicazione delle misure preventive sopra indicate ha portato i tassi di trasmissione dell'infezione da madre a neonato a livelli inferiori al 2% (1.4% nella presente sorveglianza al dicembre 2016), con un buon controllo della trasmissione verticale dell'HIV senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

La sorveglianza ha peraltro identificato alcuni punti che si vogliono portare all'attenzione:

- permane un elevato tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza (in circa il 20% dei casi delle gravidanze con HIV la diagnosi di HIV avviene in gravidanza). Questo riscontro, se da una parte indica una buona "cattura" di casi di HIV non precedentemente diagnosticati attraverso lo screening per HIV in gravidanza, dall'altra evidenzia la necessità di strategie più efficaci di screening fra le donne in età fertile non ancora gravide per una diagnosi più precoce dell'infezione e per evitare che la diagnosi di infezione da HIV avvenga in una fase così sensibile per la donna;
- il tasso di gravidanze non pianificate rimane elevato fra le donne con HIV, pari a non meno della metà delle gravidanze, e si associa frequentemente alla esposizione in epoca periconcezionale a farmaci controindicati o non ottimali per l'uso in gravidanza ed a successivi aggiustamenti terapeutici. Sarebbe quindi necessario implementare procedure che favoriscano una migliore assistenza alla pianificazione della gravidanza, alle visite e al counselling preconcezionale;
- nuovi antiretrovirali sono stati recentemente introdotti nella pratica clinica per il trattamento dell'HIV, ma non esistono informazioni sufficienti sulla loro sicurezza d'uso in gravidanza. Per alcuni importanti farmaci anti-HIV, recentemente diventati di comune uso nel trattamento dell'HIV, come etravirina e rilpivirina (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa),



raltegravir, elvitegravir, dolutegravir (inibitori dell'integrasi) e il maraviroc (inibitore del corecettore CCR5), è quindi importante raccogliere ulteriori informazioni;

- rimangono anche nel nostro Paese, sia pure in misura limitata, casi di trasmissione dell'HIV da madre a neonato, attribuibili a vari motivi, per lo più prevenibili, fra cui prevale il mancato svolgimento del test per tutta la gravidanza. Questo fenomeno indica fortemente la necessità di assicurare una più ampia copertura applicativa del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con maggiore difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

Da un punto di vista operativo, si confermano alcuni punti di auspicabile intervento già segnalati nelle precedenti relazioni: appare necessario insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, incoraggiare ed implementare una più diffusa e tempestiva applicazione del test HIV non solo fra le donne in gravidanza, ma, in generale, in tutta la popolazione sessualmente attiva. Per le donne con infezione da HIV già nota, è importante incrementare le strategie di counselling per ridurre il numero di gravidanze non pianificate e consentire alle donne con HIV una gestione più sicura della propria salute riproduttiva. Lo studio rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza, ed una fra le maggiori in abito europeo, con oltre 30 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, e diverse collaborazioni internazionali su progetti specifici. I risultati della sorveglianza sono stati presentati in diverse sedi nazionali ed internazionali, ed i referenti del progetto hanno contribuito alla definizione delle linee guida nazionali per la gestione dell'infezione da HIV.

#### ATTIVITÀ DI SERVIZIO

#### **HIV/AIDS/IST Counselling telefonico svolto dal Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Unità Operativa Ricerca Psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione**

*Servizio co-finanziato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità. Dipartimento di Malattie Infettive.*

L'attività di counselling telefonico sull'HIV, sull'AIDS e sulle Infezioni a Trasmissione Sessuale (IST), a livello istituzionale, viene svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-



comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF), che opera all'interno del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attraverso il Servizio Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (TV AIDS e IST) – 800 861061. Tale Servizio, istituito nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS e co-finanziato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità, ha rappresentato la prima esperienza di AIDS Help-line pubblica, a copertura nazionale, impegnata nella prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV e delle IST rivolta alla popolazione generale italiana e straniera. A tutt'oggi l'intervento di counselling telefonico continua a rappresentare una delle risposte più efficaci nelle strategie di prevenzione dell'infezione da HIV e delle IST, promosse dal Ministero della Salute. L'impatto positivo di tale impostazione è da ricercare nell'opportunità di erogare alla persona/utente, attraverso un colloquio specialistico mirato e non direttivo, informazioni scientifiche trasformate in messaggi personalizzati, utili per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per la riduzione dei comportamenti a rischio.

Il gruppo di esperti del TV AIDS e IST è costituito da ricercatori e consulenti con diverse professionalità (medici, psicologi, esperti in comunicazione e legali), nonché da collaboratori tecnici di ricerca. L'HIV/AIDS/IST counselling telefonico è svolto in anonimato e gratuitamente, dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle ore 18.00. Gli esperti rispondono anche in lingua inglese. Tale intervento, permette all'utente di esprimere dubbi, perplessità, paure, ma anche di ricevere informazioni conformi ai suoi reali bisogni, rappresentando una vera e propria relazione professionale tra un operatore con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche e una persona/utente che esprime una richiesta, un bisogno, una necessità.

Inoltre, il Servizio, nei giorni di lunedì e giovedì, dalle ore 14.00 alle ore 18.00, si avvale della presenza di un consulente in materia legale.

Da luglio 2014 in occasione dell'avvio del Semestre di Presidenza italiano in Europa è stato attivato il contatto Skype *uniticontrolaids* (il lunedì e il giovedì dalle ore 14.00 alle ore 17.00) per erogare un intervento di counselling telefonico anche a coloro i quali vivano all'estero.

In oltre 29 anni di attività il TV AIDS e IST ha effettuato 766.183 interventi di counselling, all'interno dei quali è stata data risposta a 2.082.326 quesiti.

Nell'anno 2016, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 13.780 telefonate, delle quali 11.948 (86,7%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.830 (13,3%) da persone di sesso femminile e 2 (0,0%) da persone transessuali.





La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 20 e i 39 anni (65,9%) a rivolgersi al Servizio. L'età mediana degli utenti è di 35 anni (range interquartile 28-41). Nella Figura 1 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

*Figura 1. Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età - Frequenze assolute*

Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord sono giunte 6.282 telefonate (45,6%), dal Centro 3.740 (27,1%), dal Sud 2.798 (20,3%), dalle Isole 943 (6,8%). Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti (calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2014 – dati ISTAT) si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto dalle regioni del Centro Italia (Figura 2).

*Figura 2. Distribuzione delle telefonate per aree geografiche – Tassi per 100.000 abitanti*

Nel periodo in esame, oltre i due terzi delle telefonate giunte al TV AIDS e IST è da attribuirsi a persone che hanno avuto contatti eterosessuali (67,8%). Fra questi sono inclusi anche i clienti di prostitute e di transessuali, i quali ne rappresentano circa il 24,4%.

Dai dati del Telefono Verde si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di utenti che ha effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca di anticorpi anti-HIV. Nel 2016 tale quota è stata pari al 40,6%, mentre restringendo il target ai soli utenti che si sono rivolti al Servizio per la prima volta, questa scende al 24,0%.

Dal 1 gennaio al 31 dicembre 2016 i quesiti formulati al TV AIDS e IST sono stati complessivamente 54.314 e hanno riguardato principalmente:

- modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (33,1%);
- informazioni sul test dell'HIV (dove effettuarlo, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità) (25,6%);
- dubbi derivanti dalla disinformazione (11,2%).

Sono, inoltre, emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la distribuzione dei quesiti per sesso (Test chi-quadro,  $p\text{-value} < 0,001$ ) considerando esclusivamente i tre argomenti più richiesti, gli uomini sono più interessati a conoscere le modalità di trasmissione del virus, mentre le donne sembrerebbero essere più disinformate e, al tempo stesso, più interessate ad ottenere indicazioni circa il test dell'HIV.

Nel 2016 sul totale delle telefonate pervenute, l'11,3% è stato effettuato da utenti di età compresa tra i 15 e i 24 anni; di questi l'80,5% è di sesso maschile e il restante 19,5% da utenti di sesso femminile. Nel 71,1% delle telefonate i giovani dichiarano di essere eterosessuali, nel 10,0% si definiscono omo-bisessuali, nel restante 18,9% si tratta di giovani che non forniscono alcuna informazione in merito al loro orientamento sessuale.

Il numero totale dei quesiti formulati dai giovani nel 2016 è di 6.467 e ha riguardato principalmente le modalità di trasmissione 2.166 (33,4%), le informazioni sul test 1.727 (26,7%), mentre per il 10,4% dei quesiti formulati emergono aspetti di disinformazione (Figura 3).

*Figura 3 - Distribuzione percentuale dei quesiti per argomento formulati dai giovani*

Infine, da febbraio 2012 è presente all'interno del TV AIDS e IST un consulente in materia legale, disponibile per due giorni a settimana (lunedì e giovedì) per un totale di 8 ore.

Dalla data di attivazione ad oggi sono giunte 449 richieste di consulenza, per un totale di 544 quesiti formulati. Nel solo anno 2016 sono pervenute 93 telefonate. Gli utenti che richiedono l'intervento di counselling in materia legale, in linea con quanto già rilevato dalla panoramica totale delle telefonate pervenute, sono in larga maggioranza persone di sesso maschile (67,7%), mentre la classe d'età maggiormente rappresentata è quella tra i 40 e i 49 anni (35,0%). La percentuale di persone sieropositive che hanno richiesto una consulenza legale è pari al 65,6%; risulta anche significativa la percentuale di persone/utenti "non fattori di rischio" (22,6%), che si sono rivolti al TV AIDS e IST in quanto parenti di persone con HIV. Il Nord Italia è l'area del Paese da cui proviene la più alta percentuale di richieste di consulenza legale (46,2%).

I quesiti hanno per lo più riguardato questioni di legislazione in materia di HIV/AIDS, specie con riferimento alle implicazioni dell'infezione in ambito lavorativo (32,3%), seguono i quesiti riguardanti la violazione della privacy (24,1%), che tuttavia è un tema trasversale alla maggior parte



dei colloqui, nonché quelli in materia di previdenza e assistenza, invalidità civile, pensioni, permessi ex legge 5.02.1992 n. 104 (17,5%).

Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal “Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico – Uniti contro l’AIDS, Giugno 1987 – Dicembre 2016”. Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: [tvaidss@iss.it](mailto:tvaidss@iss.it).

**Sito “Uniti contro l’aids” – la comunicazione online dell’Unità Operativa Ricerca Psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione**

*Progetto privo di finanziamento. Dipartimento di Malattie Infettive.*

L’intervento di counselling erogato dagli esperti del Telefono Verde AIDS e IST, anche per l’anno 2016, è stato integrato da una comunicazione online per la prevenzione delle IST. Nello specifico, i ricercatori dell’UO RCF hanno interagito con la popolazione generale attraverso il Sito Web Uniti contro l’AIDS [link [www.uniticontrolaids.it](http://www.uniticontrolaids.it) ], l’account [Twitter @UniticontrolAIDS](https://twitter.com/UniticontrolAIDS), il Servizio Skype uniticontrolaids e il canale [YouTube uniticontrolaids](https://www.youtube.com/channel/UC...).

Le attività online hanno visto la creazione di 77 nuovi argomenti, tra news, eventi e iniziative presenti sul Sito e circa 400 tweet, retweet e risposte. Il canale YouTube è stato utilizzato anche nel 2016 per divulgare gli elaborati video degli studenti di alcune Scuole Secondarie di Secondo Grado italiane, che in questo anno si sono espressi attraverso un linguaggio suggestivo e ricco di emozioni particolarmente finalizzato alla promozione dell’utilizzo del preservativo come principale strumento di prevenzione. Il canale ha inoltre fornito una risposta autorevole alle principali domande scaturite nella popolazione in occasione dell’approvazione del nuovo vaccino contro il Papilloma virus attraverso una video intervista del dr. Giovanni Rezza, Direttore del Dipartimento Malattie Infettive dell’Istituto Superiore di Sanità.

Tutti i diversi contenuti, affiancati da una costante attività di social media marketing, hanno permesso di raggiungere, in termini di traffico sul sito Uniti contro l’AIDS circa 135.000 utenti per un totale di oltre 164.000 sessioni e 405.000 visualizzazioni di pagina.

Un aspetto importante è che tra i referral del Sito sono presenti i siti web di oltre 80 Scuole Secondarie di Secondo Grado dislocate su tutto il territorio nazionale. In tal modo, e attraverso l’invio di comunicazioni personalizzate via e-mail, è garantito un contatto diretto con target

strategici (i giovani, i giovanissimi, gli educatori e le persone a loro vicine) nella lotta alle infezioni sessualmente trasmesse.

Durante tutto l'anno sono state attivate importanti collaborazioni con Associazioni e realtà operanti nel territorio, in occasione dell'International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, del Progetto Alternanza Scuola-Lavoro, della Notte Europea dei Ricercatori, del Festival della Scienza di Genova, del Gay Pride e della Giornata Mondiale di Lotta all'AIDS. Alcuni contenuti del Sito, per la loro appropriatezza e per la rilevanza dei temi trattati, sono stati scelti per essere condivisi in APP, in numerosi Siti Web e sui Social.

Inoltre, Uniti contro l'AIDS, attraverso news e tweet in accordo con il Ministero della Salute, continua prontamente a fare chiarezza in risposta a "false informazioni" come nel caso dell'errata notizia che ciclicamente si ripresenta sui Social, secondo la quale campioni di carne bovina contengono l'HIV, [link [goo.gl/PbrxxB](https://goo.gl/PbrxxB)].

In riferimento alle attività di prevenzione su HIV/AIDS/IST del Ministero della Salute, Uniti contro l'AIDS e il TV AIDS e IST hanno supportato le iniziative della Giornata Nazionale della Salute della Donna [link <https://goo.gl/hah3mS> e <https://goo.gl/1N56E8> ] e del "Fertility day" [link <https://goo.gl/xKTSRS> e <https://goo.gl/zxj1zX> ].

Infine, il costante monitoraggio della Rete ha permesso, congiuntamente all'intervento di counselling telefonico, di fornire in tempo reale indicazioni scientifiche e aggiornate in risposta ai bisogni informativi della popolazione relativamente all'approvazione del nuovo vaccino contro il Papilloma virus e alla messa in commercio nelle farmacie italiane dell'Autotest per l'HIV.

L'analisi dei contatti al Sito Uniti contro l'AIDS per anno, rileva come nel 2016 gli accessi siano stati notevolmente superiori agli anni precedenti, mostrando un andamento omogeneo a riprova che Uniti contro l'AIDS rappresenta oggi un consolidato servizio di informazione istituzionale in ambito sanitario per quanti usufruiscano del web su temi di cruciale importanza per la salute pubblica (Figura 4).

#### *Figura 4- Andamento Contatti Sito Uniti contro l'AIDS Gennaio 2014 – Dicembre 2016*

In ultima analisi, la divulgazione di informazioni scientifiche modulate attraverso un linguaggio di immediata comprensione ha di fatto rappresentato una positiva sinergia con l'intervento



personalizzato di HIV/AIDS/IST counselling telefonico erogato quotidianamente dai ricercatori dell'UO RCF.

Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal “Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico – Uniti contro l'AIDS, Gennaio - Dicembre 2016”. Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: [tvaidss@iss.it](mailto:tvaidss@iss.it)



## **2.2 ATTIVITA' DI RICERCA**

L'attività ISS di ricerca nel campo dell'HIV/AIDS è finanziata da Programmi di Organizzazioni e Istituzioni nazionali ed internazionali, quali quelli del Ministero della Salute, del Ministero degli Affari Esteri, dell'AIFA, i programmi europei ed extraeuropei. Nel 2016, l'attività di ricerca ha compreso: la ricerca biomedica, programmi di prevenzione e di monitoraggio dell'infezione da HIV e le malattie e tumori ad essa associate e la ricerca psico-socio-comportamentale.

### **RICERCA BIOMEDICA**

La ricerca biomedica in ISS, nel campo dell'HIV/AIDS, comprende progetti finanziati da Programmi nazionali ed internazionali. Le attività di ricerca sono, di seguito, brevemente descritte.

#### **Finanziamenti Nazionali**

##### **Structure and biology of the Tat/Env complex and role of anti-Tat/Env antibodies in HIV infection: implication for HIV/AIDS preventative vaccine development.**

*Progetto finanziato dalla Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

Scopo del progetto è la determinazione del ruolo del complesso Tat/Env nella patogenesi dell'infezione da HIV e le implicazioni di queste nuove acquisizioni sullo sviluppo di vaccini contro l'HIV/AIDS. Nel corso del 2016 è proseguita la valutazione dei sieri ottenuti da studi clinici condotti dall'ISS in saggi di neutralizzazione dell'entrata del complesso Tat/Env e del virus (infezione) in cellule dendritiche (DC). In particolare, è proseguita la valutazione dell'inibizione dell'uptake del complesso Tat/Env da parte di DC con sieri positivi o negativi per anticorpi anti-Tat ottenuti da individui infetti e/o vaccinati con Tat, Env, o Tat/Env, arruolati in diversi studi clinici sponsorizzati dall'ISS e condotti da Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS (CNAIDS). I risultati ottenuti confermano i dati precedentemente generati che i sieri dei pazienti vaccinati, ma non quelli del gruppo di controllo, neutralizzano l'ingresso del complesso Tat/Env in DC e l'infezione di tali cellule da parte del virus HIV-1. Si conferma anche che anticorpi anti-Tat, indotti con eguale modalità (cinetica di apparizione ed andamento nel tempo, titolo, classe e sottoclasse anticorpale) dal vaccino (costituito da Tat di sottotipo B, Tat B) anche in soggetti sudafricani infettati



con ceppi virali appartenenti prevalentemente al sottotipo C filogeneticamente molto distante dal sottotipo B, neutralizzano l'ingresso del complesso Tat/Env in DC, sia di tipo B o C. Inoltre, la vaccinazione dei volontari sudafricani con Tat B ha indotto anticorpi in grado di riconoscere Tat appartenenti ad altri sottotipi (A, C, D), suggerendo che il vaccino Tat B potrebbe funzionare contro molti dei sottotipi virali circolanti nel mondo. Sulla base di questi risultati è proseguita la messa a punto delle condizioni sperimentali per valutare questa attività neutralizzante in altri tipi cellulari di rilevanza patogenetica nell'infezione da HIV-1 (linfociti T, cellule endoteliali, monociti/macrofagi). A questo riguardo la nostra attenzione si è concentrata sulle cellule endoteliali (EC) perché studi pregressi avevano dimostrato che EC, attivate da citochine infiammatorie alle concentrazioni presenti nel siero di soggetti HIV-1+, acquisivano la capacità di legare ed internalizzare Tat. In effetti abbiamo determinato che la capacità di EC (HUVEC, human umbilical vein EC) attivate da citochine infiammatorie d'internalizzare la proteina Tat dipende, come per le DC, dall'espressione di integrine che legano il dominio RGD di Tat, è competuta dai ligandi naturali (vitronectina e fibronectina), da anticorpi anti-integrine e da anticorpi contro Tat, naturali od indotti dal vaccino Tat. Infine, anche in questo caso Tat forma un complesso con oligomeri di Env promuovendone l'entrata in EC. Il dato è molto importante perché le EC costituiscono il 7% di tutte le cellule dell'organismo, facendone potenzialmente uno dei serbatoi più importanti di HIV. A questo riguardo, sono iniziati studi di co-cultura di EC con cellule mononucleate del sangue periferico, linfociti T CD4+, linee cellulari, per chiarire il contributo delle EC alla propagazione e mantenimento dell'infezione HIV nell'ospite e, di converso, le alterazioni/disfunzioni da queste subite e che potrebbero contribuire all'insorgenza di patologie cardiovascolari, occorrenti con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale in soggetti HIV+ in trattamento antiretrovirale efficace.

**Progetto: Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV.**

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

L'obiettivo del progetto è quello di studiare i fattori virali e dell'ospite che possano influenzare la risposta alla terapia con farmaci contro l'HCV ad azione antivirale diretta (terapia con Directly Acting Antivirals, DAA) senza Interferon (IFN) e la progressione della malattia nei pazienti co-



infetti HIV/HCV. Nei pazienti co-infetti con HIV e HCV è necessario adottare un regime terapeutico antiretrovirale ben tollerato che garantisca la soppressione della replicazione virale e l'assenza o scarsità di interazioni farmacologiche che possono ridurre l'efficacia e complicare la gestione della terapia anti-HCV. La proteina IP-10 ha un ruolo di arruolamento dei linfociti T effettori durante la risposta immunitaria. Elevati livelli di IP-10 sono stati associati ad un decorso sfavorevole dell'infezione da HCV in pazienti cronicamente infetti, poiché essi correlano con un'elevata viremia, un aumentato danno epatico e sono predittivi di fallimento terapeutico. Nello studio, condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS sono stati arruolati pazienti co-infetti HIV/HCV trattati, per l'infezione da HCV, con farmaci antivirali ad azione diretta (DAA). In questi pazienti sono stati misurati i livelli di IP-10 e si è trovata una diminuzione dei livelli di questa proteina, anche se non statisticamente significativa, che correlava con il declino della cinetica virale. Un paziente con recidiva mostrava, invece, un aumento della IP-10 alla fine della terapia con DAA. Questi dati indicano che IP-10 può essere un marker surrogato del grado di decadimento intracellulare di replicazione virale. Inoltre poiché la dipeptidil-peptidasi IV (DPP4) media il clivaggio proteolitico di IP-10, si è valutato se essa potesse rappresentare un possibile biomarcatore dell'outcome della terapia DAA. Gli elevati livelli di DPP4 solubile plasmatica, così come l'alta attività enzimatica di DPP4 prima del trattamento con DAA correlavano con un alto grado di fibrosi del fegato ( $p=0.05$ ). Ciò suggerisce che lo stato infiammatorio indotto dal virus, così come il danno epatico, possano entrambi causare il rilascio di IP-10 ed anche regolare i livelli di espressione di un enzima capace di modularne l'attività. Quindi i livelli e l'attività di DPP4 potrebbero essere un ulteriore indicatore dell'outcome del trattamento. Inoltre, si è osservato che l'IP-10 plasmatica presenta una significativa correlazione con il numero di cellule CD8+/CD26+ bright. Il fatto che il marker CD26 identifichi due popolazioni distinte nell'ambito delle cellule CD8+ suggerisce che anche altri maker con diverse attività biologiche (es CD25, perforine, CD56) se associati a IP-10 possano rappresentare ulteriori biomarcatori di progressione dell'infezione o di efficacia della terapia che dovrebbero essere studiati. Infine, si è studiata l'espressione di MX1, una GTPasi "dynamin-like", indotta dall'Interferon che è stata descritta avere una attività antivirale verso un'ampia gamma di virus ad RNA. Nello studio, sebbene prima del trattamento non vi fosse una correlazione tra livelli di RNA virale e espressione di MX1, si è rilevata una riduzione, anche se non significativa, dell'espressione di MX1 in parallelo ad un declino della plasmaviremia. Questo fatto potrebbe essere un'indicazione di una "down-regolazione" del sistema Interferon endogeno nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), che includono cellule deputate alla risposta





immunitaria. Lo studio ha un potenziale limite dovuto al numero dei pazienti arruolati. Infatti risultati non statisticamente significativi mostrano un trend che potrebbe essere significativo con un maggiore numero di pazienti arruolati. In conclusione, lo studio ha fornito importanti indicazioni sul valore prognostico di alcuni biomarcatori per una “medicina personalizzata”, un approccio che attraverso una visione globale di ciascun individuo, crea percorsi terapeutici altamente personalizzati. Il progetto si è concluso nel 2016.

**Fattori virali e marcatori di infiammazione identificati in pazienti sottoposti a ART e correlati ad una prognosi favorevole della malattia: la popolazione sensibile dei migranti.**

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

Dati recenti mostrano che la proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV è aumentata dall’11% nel 1992 al 32% nel 2007 e al 27,1% nel 2015 (Rapporto COA, 2015). Molti di questi stranieri provengono da regioni geografiche dove circolano sottotipi diversi da quelli presenti in Italia. Questo quadro ha un notevole impatto sullo stato della diffusione del virus nella popolazione generale, poiché favorisce la comparsa di varianti virali finora sconosciute nel nostro Paese. I differenti sottotipi possono presentare una diversa la risposta alle terapie antiretrovirali, avere mutazioni che conferiscono resistenza alla terapia, presentare una differente sensibilità e specificità ai test diagnostici e determinare una diversa velocità di progressione della malattia. Inoltre, la difficoltà per la persona migrante infettata da HIV ad accedere ai servizi del Sistema Sanitario Nazionale determina una minore possibilità di monitorare nei tempi appropriati la carica virale e una maggiore probabilità che le persone migranti in trattamento con cART siano scarsamente aderenti alla terapia. Tutto questo costituisce un potenziale pericolo per l’introduzione nel territorio di varianti virali resistenti alla terapia.

Numerosi marcatori di immunoattivazione sono stati associati alla morbosità e mortalità nelle persone infette. Le chemochine giocano un ruolo centrale nella risposta immune all’infezione da HIV. L’IP-10, ad esempio, è una chemochina indotta dall’interferone  $\gamma$  e la sua espressione, insieme a quella del ligando, è stimolata durante l’infezione da HIV. Alti livelli di IP-10 sono stati rilevati nel plasma di individui infetti durante l’infezione primaria, suggerendo che i livelli di IP-10 possano essere predittivi di rapida progressione della malattia, ancor più che l’RNA virale e la conta delle



cellule CD4+. Inoltre, la risposta immunitaria può variare a seconda sia della variante di HIV infettante, sia della risposta immune dell'ospite.

Il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS sta conducendo un progetto, iniziato alla fine del 2014, con l'obiettivo di rilevare biomarcatori infiammatori e virali in grado di predire, monitorare e valutare l'efficacia della terapia antiretrovirale in soggetti di etnie diverse, quali gli individui migranti e gli autoctoni, che presentano un diverso background genetico ed immunologico e sono infettati da varianti di HIV differenti. Nel progetto vengono determinati i livelli plasmatici di citochine infiammatorie primarie e secondarie e antinfiammatorie e in particolare della proteina IP-10, la cui espressione viene stimolata durante l'infezione primaria da HIV. Vengono inoltre valutati la presenza e il numero di copie di DNA virale integrato e non integrato. Infine vengono comparati i livelli dei biomarcatori di infiammazione, lo stato immunologico e virologico del paziente e lo stadio di progressione della malattia.

Lo studio è longitudinale e randomizzato su una coorte di migranti HIV+ ed una coorte di individui HIV+ autoctoni.

Lo studio ha permesso l'arruolamento di 67 pazienti in totale ma sono stati analizzati i dati relativi a 47 pazienti tra autoctoni e migranti, che hanno effettuato due prelievi ematici, nel tempo, richiesti per lo studio. I dati di viremia plasmatica sono stati ottenuti con un saggio che permette di rilevare un valore soglia di 37 copie/ml, mentre per quantificare il DNA provirale totale e non integrato è stata utilizzata una Real Time PCR quantitativa.

Per i pazienti migranti che sono riusciti ad accedere alle cure non si riscontrano differenze su base etnica e di genere dal punto di vista di successo terapeutico e progressione della malattia. Per studiare il ripristino della funzionalità del sistema immunitario si è effettuato uno studio citofluorimetrico di marcatori fenotipici e di attivazione, comparando i livelli di CD4+ e CD8+ e analizzando le sottopopolazioni linfocitarie (intermediate ed effector memory). Le analisi effettuate sui livelli di immunoattivazione, dividendo la popolazione in studio tra autoctoni e migranti, non hanno evidenziato significatività statistiche. Nei pazienti virologicamente soppressi che aderiscono alle cure, il DNA provirale è presente e persiste nelle cellule infettate. Non si sono notate diversità nelle due coorti analizzate. Sono stati analizzati biomarcatori immunologici, quali i livelli di citochine e chemochine plasmatiche. Solo il livello della chemochina IP-10 è risultato statisticamente significativo tra le due popolazioni analizzate di viremici e aviremici.

Gli alti livelli di IP-10 possono essere correlati ad una bassa conta delle cellule T-CD4+ e rappresentare un fattore prognostico di progressione di malattia, e anche nello studio si è evidenziata



una correlazione inversa tra i livelli di IP-10 e la conta totale delle cellule CD4+. Inoltre in alcuni pazienti si è rilevato un aumento dei livelli di IP-10 al secondo prelievo rispetto a quello all'arruolamento e la contemporanea diminuzione delle cellule CD4+, nonostante i pazienti fossero stabilmente soppressi virologicamente durante le fasi dello studio.

Diventa quindi importante monitorare nei pazienti stabilmente soppressi virologicamente la carica virale, la conta delle cellule T CD4+ e soprattutto i livelli plasmatici del biomarcatore IP-10 che potrebbero aiutare a rilevare la popolazione a rischio di progressione in AIDS.

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

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

In studi preclinici condotti dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è sicura 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 in primati non umani (*Macaca fascicularis*). 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 la sua elevata capacità di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale che cellulo-mediata). Il 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*, condotta su 168 soggetti HIV-infetti in trattamento HAART, arruolati in 11 centri clinici in Italia (ISS T-002). 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 immunitaria e l'immunoattivazione che persistono nonostante la terapia 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 hanno



confermato 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, è stato condotto uno studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP), attivato nel 2011 e concluso nel 2016, con l'obiettivo di estendere il follow-up dei pazienti che hanno preso parte allo studio di fase II. In particolare, lo scopo dello studio era l'acquisizione di 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, che è risultato non rilevabile in una o più determinazioni nel 33% dei pazienti arruolati.

**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. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

Il Programma, implementato dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS (CNAIDS), in cooperazione con il Department of Health del Sudafrica ed il South African Medical Research Council, prevede attività di supporto i piani strategici del Ministero della Salute del Sudafrica (National Department of Health, NDOH) miranti a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale.

Il Programma è stato strutturato 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: preparazione e 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 dei "Department of Health" provinciali 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:

A. 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.

B. Mobilitazione di risorse umane: personale medico e paramedico.

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

- 4 medici e 2 assistenti sociali nei distretti sanitari delle Province 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).

C. 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 Tubercolosi 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 2016, è stato completato 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.

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. BIOVAC è ora impegnata nella produzione di lotti riproducibili di prodotti GMP. Si è ora 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, rilascio dell'autorizzazione per l'invio di campioni biologici in Italia presso il



“Core Lab ISS/IFO Joint Unit” 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.

Nell’autunno 2016 si è concluso uno studio osservazionale di follow-up (ISS T-003 EF-UP) iniziato nel 2015, 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 del sarcoma di Kaposi con gli inibitori della proteasi di HIV**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute e da AIFA. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

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-tumoralis 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-tumoralis 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 proponeva 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 2016 è stata completata la fase di monitoraggio post-terapia dei pazienti arruolati ed è stato inviato alle autorità competenti il report finale dello studio, che ha dimostrato l'attività anti-tumorale degli HIV-PI anche in pazienti con CKS avanzato.

#### **Development and use of non-integrating lentiviral vectors as a novel and safe delivery system for a vaccine against HIV-1**

*Progetto finanziato dalla Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute. Centro Nazionale Salute Globale.*

Il progetto, coordinato 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 in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente Env di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani (NHP) con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale. Nell'ambito di questo progetto, nel 2016 abbiamo selezionato un IDLV basato sul SIV, più efficiente nella trasduzione di cellule dendritiche (DC) di scimmia se confrontato con IDLV





basati su HIV-1, e che risulta quindi migliore anche per saggiare l'efficacia di questi vaccini in NHP. Lo stesso esperimento ripetuto su DC umane ha dato un risultato analogo, cioè il vettore IDLV basato su SIV risulta più efficiente nella trasduzione di DC umane rispetto al vettore IDLV basato su HIV. Per verificare che entrambi gli IDLV basati su SIV e HIV-1 siano egualmente efficienti nel modello murino, abbiamo immunizzato topi BALB/c con SIV-IDLV e HIV-IDLV esprimenti la proteina GFP. Dopo un mese dall'immunizzazione abbiamo valutato la risposta antigene-specifica mediante la misurazione del rilascio di citochine con il saggio ICS (intracellular staining). Poiché i risultati hanno dimostrato che la risposta antigene specifica era simile, è stato scelto di utilizzare per gli esperimenti successivi i vettori basati su SIV per la loro migliore efficienza di trasduzione delle cellule di NHP e umane. Per immunizzare i NHP sono quindi stati costruiti IDLV basati su SIV esprimenti proteine di HIV-1. L'espressione della proteina Env di HIV è stata valutata mediante ELISA in vitro in seguito alla trasduzione di cellule 293T e DC.

Nel contesto di un vaccino efficace, oltre all'induzione di anticorpi diretti verso la proteina Env, è di cruciale importanza generare cellule T effettrici specifiche per geni strutturali di HIV-1 quali la proteina Gag. Per questo motivo stiamo costruendo IDLV esprimenti antigeni mosaico Gag-Pol di HIV.

### **CCL2/CCR2 blocking: molecular insights into a potential therapeutic strategy against HIV Replication**

*Progetto finanziato dalla Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute. Centro Nazionale Salute Globale*

La terapia antiretrovirale combinata (cART) attualmente disponibile per i pazienti con AIDS ha rappresentato un grosso passo avanti nella ricerca nel campo dell'HIV, determinando una drastica riduzione della mortalità e la cronicizzazione della malattia. La cART però non rappresenta una cura, poiché nei pazienti trattati il virus persiste in serbatoi cellulari e anatomici, e l'interruzione della terapia determina l'aumento della viremia. Questo problema, insieme a altri fattori, quali la tossicità e le difficoltà di aderenza associate alla terapia a lungo termine, e l'insorgere di resistenze virali rendono necessario lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche che consentano trattamenti più brevi e maggiormente sostenibili anche dal punto di vista economico. Inoltre, la cART non è in grado di eliminare l'attivazione del sistema immunitario e l'infiammazione, che rappresentano



fattori che contribuiscono alla persistenza del virus e alle comorbidità associate all'infezione da HIV. Il progetto, coordinato dal Centro per la Salute Globale, prevede di definire i meccanismi alla base del ruolo patogenetico della chemochina pro-infiammatoria CCL2 nell'infezione da HIV, ponendo così le basi per una terapia per l'AIDS basata sul blocco di questo fattore. La valutazione del potenziale terapeutico del blocco dell'asse CCL2/CCR2 per il controllo dell'infezione da HIV permetterà di porre le basi per una applicazione clinica di questo approccio. Gli obiettivi specifici prevedono: i) definire il ruolo della CCL2 nella regolazione dell'espressione e della funzione di fattori di restrizione dell'ospite già identificati e l'impatto sulla replicazione e sulla trasmissione di HIV; ii) identificare nuovi fattori regolati dalla CCL2 nelle cellule infettate da HIV mediante studi di genomica "high-throughput"; iii) investigare l'effetto antivirale dell'inibitore di CCR5/CCR2 Cenicriviroc mediato dal blocco di CCR2/CCL2. Nel corso del 2016 gli studi relativi al progetto hanno riguardato la valutazione dell'effetto del blocco in vivo dell'asse CCL2/CCR2 in pazienti HIV-1 infetti trattati con un nuovo farmaco, il Cenicriviroc, antagonista di CCR2 e CCR5, nell'ambito di uno studio clinico di fase IIB (NCT0133888). In particolare, abbiamo condotto un'analisi longitudinale dell'espressione di fattori di restrizione su campioni derivati dallo stesso paziente prima dell'inizio del trattamento e dopo 4, 12, 24, e 48 settimane di trattamento. I dati ottenuti indicano un aumento di espressione del fattore di restrizione APOBEC3A dopo trattamento con Cenicriviroc rispetto al basale, con una variabilità dipendente dal tempo e dal paziente. Questo aumento è significativo dopo 48 settimane di trattamento rispetto sia al basale che ai pazienti di controllo trattati con terapia convenzionale.

**Progetto CASA (progetto di ricerca operativa)**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute e, da Giugno 2015, dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo (Convenzione: MAE-DGCS, REP 1798 del 19/06/2015). Centro Nazionale Salute Globale.*

L'Africa subsahariana rimane l'area geografica maggiormente colpita dalla pandemia da HIV, nonostante le molteplici iniziative internazionali dirette a contrastare la diffusione dell'infezione. La fragilità dei sistemi sanitari, la scarsa integrazione dei servizi e la mancanza di finanziamenti adeguati sono i principali ostacoli alla possibilità di garantire all'intera popolazione di questa regione africana l'accesso ai servizi sanitari e gli stessi standard di cura dei paesi economicamente più sviluppati. In un contesto di estrema fragilità e povertà, come quello subsahariano, è centrale il ruolo assunto dalla ricerca operativa, il cui obiettivo è l'ottimale utilizzo delle risorse disponibili per una maggiore efficacia degli interventi.



Il primo paese coinvolto nel progetto è l'Etiopia. Il contributo italiano alla lotta alla povertà è stato, in Etiopia, di notevole rilevanza, con interventi in settori di cruciale importanza, come l'istruzione, l'energia e l'organizzazione dei servizi sanitari. La lotta all'epidemia HIV/AIDS in Etiopia rientra negli obiettivi prioritari che il nostro paese intende perseguire.

Il progetto CASA è in linea con le priorità sanitarie stabilite dal Governo Etiope, che riconosce una stretta correlazione tra miglioramenti in campo sanitario e sviluppo economico del paese.

Lo studio ha l'obiettivo generale di contrastare la diffusione dell'infezione da HIV e l'insorgenza delle principali patologie ad essa associate. Condotta dall'ISS in partenariato con due Istituzioni Etiopi (Tigray Health Bureau e Mekelle University), il progetto prevede un'articolata attività di training e la raccolta multicentrica di dati epidemiologici su una coorte di pazienti con HIV/AIDS che intraprendono la terapia antiretrovirale. Lo studio CASA è stato inizialmente finanziato dal Ministero della Salute e, in tempi successivi (giugno 2015), dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo.

Sono attesi risultati in termini di maggiore competenza del personale sanitario, aumento della retention in cure del paziente e maggiore abilità del personale sanitario nella raccolta dei dati epidemiologici nel corso della comune pratica clinica.

Studio di coorte. Nel 2016 l'Istituto ha proseguito l'attività di coordinamento relativa alla raccolta multicentrica di dati epidemiologici su pazienti con HIV che hanno intrapreso il trattamento antiretrovirale. I pazienti arruolati nel 2016 sono stati oltre 200, per un totale che ha superato le 2000 unità alla fine dello stesso anno. I dati raccolti nel 2016 hanno consentito una seconda valutazione della retention (la prima pubblicata lo scorso anno su PlosOne), i cui risultati sono stati proposti ad una rivista scientifica per una prossima pubblicazione.

Attività di formazione. Si riporta una sintesi delle attività formative svolte nel 2016, con relativi risultati. I risultati si riferiscono al livello di formazione (valutato attraverso prove d'esame) raggiunto dagli operatori sanitari che avevano seguito e completato i corsi previsti.

1. *Corsi di formazione* (aprile 2016 - settembre 2016). Il programma ha previsto un'articolata attività di training rivolta a due distinte categorie di operatori sanitari: (1) personale sanitario, prevalentemente infermieristico e (2) membri di Associazioni dei pazienti (community health workers, CHWs). I corsi vertevano su temi analoghi ("Comunicazione" e "Aspetti clinici dell'infezione da HIV"), ma trattati in maniera diversa e con diverso grado di approfondimento



a seconda delle figure professionali destinatarie. Per la verifica dei benefici ottenuti, sono state svolte prove d'esame (scritte e orali) presso l'Adishundum Medical Center di Mekelle nell'ottobre 2016. Il superamento degli esami è stato ufficialmente riconosciuto dal Tigray Health Bureau (THB) e adeguatamente certificato. Coloro ritenuti particolarmente abili e motivati, hanno invece ottenuto dal THB diversa certificazione (accomplishment), comprovante idoneità e attitudine ad una futura attività di trainer. Le Commissioni esaminatrici erano composte da esponenti delle tre Istituzioni partner nel progetto (THB, MU e ISS).

2. *Workshop su "Communication & health information literacy"*. Nel corso del seminario sono stati ufficialmente avviati i corsi di formazione per operatori sanitari e CHWs. L'incontro ha fornito spunti di riflessione sulla necessità di migliorare la comunicazione con il paziente ed acquisire elementi sui principali aspetti clinici dell'infezione da HIV.

3. *Workshop sulle comorbidità nell'infezione da HIV*. Seminario di aggiornamento sulle principali comorbidità nei pazienti con HIV/AIDS. Un problema di salute globale, legato all'instaurazione sempre più frequente di malattie croniche non trasmissibili in questi pazienti.

L'ISS ha inoltre continuato a fornire attrezzature essenziali, materiali di consumo e supporto tecnico adeguati allo sviluppo del progetto.

### **Sviluppo di vaccini innovativi contro l'Herpes simplex virus di tipo 1 e 2.**

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

Scopo del progetto è lo sfruttamento delle attività immunomodulatorie di Tat di HIV-1 per lo sviluppo di un vaccino anti-Herpes 1 e 2. Infatti, nonostante i progressi scientifici ed i numerosi tentativi fatti, non esiste ad oggi un vaccino preventivo o terapeutico contro Herpes simplex di tipo 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2) che può essere causa di gravi patologie nell'infante e nel soggetto immunodepresso o immunodeficiente, incluso l'anziano. Inoltre la cronicità delle infezioni erpetiche in generale, che ciclicamente vanno incontro a riattivazioni, è ritenuta un fattore importante nell'immunosenescenza e nell'invecchiamento stesso della persona infetta. Benché sia ancora controverso, si ritiene che la risposta cellulare linfocitaria, ed in particolare la risposta citotossica dei linfociti T CD8<sup>+</sup> (CTL), sia determinante nel controllo ed eventuale eradicazione dell'infezione erpetica.

Nostri studi hanno dimostrato che la proteina Tat ha importanti attività immunomodulatorie che comprendono: i) l'induzione dell'attivazione e maturazione di cellule dendritiche verso un fenotipo



capace di indurre risposte di tipo Th1 (richieste per l'induzione di risposte antivirali e CTL); ii) la modulazione dell'attività proteolitica dell'immunoproteasoma che si traduce nell'aumento del numero degli epitopi antigenici riconosciuti da CTL, potenzialmente rilevanti per la protezione.; iii) l'aumento del rilascio da parte di CTL anti-herpes di fattori solubili importanti per la risposta antivirale quali IFN $\gamma$ , granzyme B e IL2; iv) l'aumento di linfociti T CD8+ memoria effettori anti-herpes che nell'uomo sono associati al controllo dell'infezione (fase asintomatica); l'aumento in linfociti T CD8+ attivati dell'espressione di T-bet, Eomes, Blimp-1 e BCL2, geni associati alla fase asintomatica dell'infezione.

Pertanto, un ceppo HSV-1 è stato attenuato o reso non replicante ed ingegnerizzato per esprimere la proteina Tat di HIV-1. Il vettore attenuato è stato inoculato in due diversi ceppi di topi ed in entrambi è stata dimostrata l'induzione di CTL contro un più ampio spettro di epitopi virali e la protezione contro l'infezione con una dose letale di un ceppo erpetico patogeno. Questi dati indicano che l'inclusione di *tat* in vettori erpetici HSV, attenuati e/o incompetenti per la replicazione rappresenta una strategia nuova e molto promettente per lo sviluppo di un vaccino antierpetico preventivo o terapeutico, che potrebbe essere applicata anche ad altre infezioni erpetiche quali quelle da EBV, CMV, VZV.

### **Ruolo della proteina Tat di HIV-1 nella genesi e persistenza dei *reservoir* virali.**

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

Benché l'uso di farmaci antiretrovirali nella terapia dell'infezione da HIV risulti nella soppressione della replicazione virale e della carica virale, il virus persiste indefinitamente nei così detti *reservoir* (serbatoi) di virus latente. In questi compartimenti, HIV è presente in forma di DNA virale silente integrato (*DNA provirale*) o non integrato (*DNA extra-cromosomico*) nel genoma della cellula ospite. Le cellule T CD4+ “memoria” e “helper” follicolari costituiscono i principali *reservoir* di *DNA provirale*. Macrofagi e cellule dendritiche sono, inoltre, in grado di accumulare e conservare particelle virali di HIV per lunghi periodi di tempo e rappresentano, pertanto, ulteriori importanti serbatoi di virus. I *reservoir* vengono generati assai precocemente nell'infezione e sono insensibili alla terapia, in quanto i farmaci antiretrovirali inibiscono solo il virus replicante. I *reservoir* persistono pertanto indefinitamente, anche dopo l'inizio della terapia cART. I serbatoi di virus



latente non sono statici ma, al contrario, vanno incontro ad un processo dinamico di continua deplezione e ri-approvvisionamento (*replenishment*) di cellule latentemente infettate. Questo processo dinamico assicura al virus il costante ed indefinito equilibrio dei serbatoi virali, anche nei soggetti in trattamento con i farmaci antiretrovirali. Si ritiene che la continua deplezione di cellule *reservoir* sia prevalentemente determinata dalla loro naturale caducità e dalla riattivazione spontanea del virus. Il virus latente è infatti accumulato in cellule dall'*emivita* assai elevata ma non illimitata. Inoltre, la riattivazione di HIV causa effetti *citopatici* che portano a morte la cellula ospite. Benché la riattivazione di HIV possa avvenire anche in assenza di effetti *citopatici*, particolarmente in macrofagi e cellule dendritiche, l'espressione del virus espone la cellula ospite all'azione eradicante delle cellule T CD8+ citotossiche (CTL). Pertanto, la morte naturale (caducità) e la riattivazione di HIV sono i principali meccanismi di deplezione dei reservoir. Si ritiene che il *replenishment* dei *reservoir* sia determinato dai seguenti fattori: proliferazione omeostatica delle cellule T infettate volta a reintegrare la deplezione per morte cellulare, espansione di cloni di cellule T infettate latentemente, produzione di virus infettante in seguito a riattivazione di HIV latente, replicazione/re-infezione residua in compartimenti caratterizzati da concentrazioni sub-ottimali di farmaci (tessuto linfatico). Studi recenti indicano, inoltre, che le cellule endoteliali promuovono attivamente sia la replicazione produttiva che la latenza di HIV in cellule T CD4+ non attivate (*resting T CD4+ cells*). Le cellule endoteliali sembrano, pertanto, svolgere un ruolo chiave sia nella creazione dei serbatoi di latenza che nel loro continuo *approvvigionamento*.

Allo scopo di eradicare i *reservoir* virali, sono state recentemente approntate specifiche strategie basate sulla somministrazione di composti in grado di riattivare HIV in pazienti trattati con farmaci antiretrovirali per prevenire la re-infezione (strategie *shock-and-kill*). I trials clinici controllati effettuati per verificare queste terapie hanno tuttavia prodotto risultati insoddisfacenti. Per contro, i trial vaccinali di fase II condotti in Italia e Sud Africa hanno indicato che la vaccinazione terapeutica con il vaccino Tat induce una significativa riduzione del DNA provirale nel sangue. I pazienti in follow-up hanno infatti mostrato una riduzione >70% del DNA provirale. In particolare, a otto anni dalla vaccinazione, il DNA provirale è sceso al di sotto della soglia di rilevazione in una o più misurazioni nel 33% dei pazienti. Questi risultati aprono nuove prospettive per l'allestimento di terapie "funzionali" e per l'eradicazione del virus. Il progetto si propone pertanto di chiarire i meccanismi con cui il vaccino Tat agisce sui *reservoir* virali, allo scopo di identificare nuove cure contro HIV in grado di "attaccare" i serbatoi di virus latente. In particolare, gli obiettivi del progetto sono i seguenti:



1. Valutare gli effetti di Tat sulla riattivazione di virus latente. Studi recenti indicano che Tat sia in grado di riattivare HIV in cellule T CD4+ senza indurre attivazione cellulare ed effetti citopatici, ovvero senza danni per la cellula *reservoir*. Ciò configura, pertanto, un meccanismo per l'indefinito mantenimento ed accrescimento dei *reservoir*. Il vaccino Tat potrebbe bloccare questo meccanismo poiché è in grado di indurre anticorpi anti-Tat neutralizzanti. Questa parte degli studi verrà condotta aggiungendo Tat a cellule infettate latentemente o isolate da pazienti trattati e misurando la produzione di virus, parametri di attivazione cellulare e la sopravvivenza delle cellule trattate in presenza-assenza di anticorpi anti-Tat.
2. Valutare gli effetti di Tat nella replicazione di HIV nei compartimenti ove i farmaci antiretrovirali raggiungono concentrazioni subottimali. La replicazione/infezione "residua" di HIV in questi compartimenti è estremamente limitata ed i livelli viremici raggiunti nei pazienti sono identificabili solo con saggi ad elevatissima sensibilità. Pertanto, l'infezione procede in questi compartimenti a dosi di virus (molteplicità di infezione) assai basse e sub-ottimali. I nostri dati indicano che Tat lega Env sulla superficie del virus, formando un complesso di entrata in grado di favorire l'infezione a bassa molteplicità di infezione. Questo meccanismo potrebbe pertanto essere chiave per la capacità di HIV di infettare cellule target in presenza di dosi sub-ottimali di farmaci e per il costante approvvigionamento dei *reservoir*. Questi studi verificheranno la capacità di anticorpi anti-Tat di bloccare l'infezione Tat-mediata in presenza di concentrazioni sub-ottimali di farmaci antiretrovirali in vari modelli cellulari.
3. Valutare il ruolo di Tat nell'induzione della replicazione produttiva e della latenza di HIV in cellule T CD4+ da parte di cellule dendritiche, endoteliali e monociti/macrofagi. I nostri studi e studi di altri gruppi di ricerca hanno dimostrato che Tat svolge un ruolo chiave nel *cross talk* tra cellule endoteliali e monociti/macrofagi, cellule dendritiche, e cellule T CD4+. Pertanto, verranno studiati gli effetti di Tat sull'infezione di cellule endoteliali e sulla trans-infezione e la trasmissione di HIV da parte di cellule endoteliali a monociti/macrofagi, cellule dendritiche, e cellule T CD4+. L'effetto di anticorpi anti-Tat verrà studiato anche in questi modelli di infezione.



**Studi preclinici e clinici sugli effetti anti-angiogenici ed anti-tumoralici degli inibitori della proteasi di HIV nella prevenzione dello sviluppo e progressione del carcinoma della cervice uterina**

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

Nonostante l'introduzione dello screening di prevenzione di massa, il carcinoma cervicale invasivo (CC) è il terzo tumore più frequente nelle donne a livello mondiale e il primo in Africa, rappresentando una causa importante di morbosità e mortalità. Il rischio di sviluppo CC è fortemente aumentato dall'infezione persistente di cellule epiteliali cervicali con ceppi di papillomavirus umano (HPV) ad alto rischio oncogenico (HR), l'agente causale del CC. È importante sottolineare che una frazione significativa di CC è causata da ceppi HR-HPV non coperti dai vaccini HPV attualmente in uso, e che lesioni displastiche della cervice uterina (CIN) possono progredire in CC invasivo nonostante trattamento chirurgico. La terapia del CIN/CC potrebbe quindi trarre notevoli benefici da interventi farmacologici efficaci, volti a colpire bersagli mirati.

L'incidenza e l'aggressività del CIN sono particolarmente drammatici in donne co-infettate da HIV/HPV. Nelle pazienti HIV+, tuttavia, le nuove terapie antiretrovirali combinate (cART) hanno ridotto la comparsa di lesioni CIN o la loro progressione in CC. In tale contesto numerosi dati preclinici e clinici indicano che farmaci antiretrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (PI) esercitano effetti diretti anti-angiogenici e anti-tumoralici contro diversi tumori, compreso il CC, indipendentemente dalla loro attività anti-HIV, indicando che questi farmaci potrebbero rappresentare nuovi candidati anti-tumoralici.

L'obiettivo di questo progetto è quello di studiare gli effetti e di indagare il meccanismo di azione dei PI nella prevenzione dell'insorgenza o progressione del CC utilizzando topi transgenici per le onco-proteine E6/E7 di HPV che sviluppano lesioni CIN/CC dopo l'esposizione ad estrogeni, in collaborazione con l'Università di Torino. In questo modello la progressione del CIN avviene mediante l'attivazione di un "interruttore angiogenico" che porta alla progressione in cancro invasivo, consentendoci quindi di condurre studi specifici sui meccanismi di azione dei PI a livello delle lesioni stesse. In parallelo verranno effettuati studi in vitro su colture cellulari di CIN/CC infettate da HR-HPV per valutare l'azione dei PI sulla crescita, l'apoptosi, l'invasione e la differenziazione di cellule CIN e CC, come anche sulle vie di trasduzione del segnale deregolate dalle onco-proteine E6 e E7 di HPV.





Infine, in collaborazione con l'Ospedale Sacco di Milano, verranno effettuati studi clinici in donne HIV+/HPV+ trattate con PI rispetto a inibitori della transcriptasi inversa (RTI) o naïve alla terapia ed arruolate nello studio osservazionale prospettico VALHIDATE, coordinato dall'Ospedale Sacco. In particolare i 3 gruppi di donne verranno studiati per la prevalenza dell'infezione da HPV e di lesioni cervicali all'ingresso nello studio, l'incidenza di nuove lesioni durante il follow-up, la progressione o la regressione delle lesioni basali, l'incidenza e la clearance o la persistenza dell'infezione da HPV, e la possibile influenza di marcatori biologici di angiogenesi e progressione tumorale sull'esito clinico.

Questo progetto, che è stato presentato al Ministero della Salute nell'ambito del bando per la Ricerca Finalizzata 2016, contribuirà a chiarire gli effetti dei PI sullo sviluppo e la progressione del CIN/CC indipendentemente dall'infezione da HIV, e a sviluppare nuove terapie per prevenire o curare i tumori che insorgono sia in pazienti HIV+ che sieronegativi.

**Effetto della terapia anti-HCV con farmaci DAAs sull'outcome virologico ed immunologico in pazienti in terapia ART co-infetti HIV/HCV.**

*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*

Nelle infezioni croniche da HCV, l'infiammazione a livello del fegato è mediata in parte dal sistema interferonico dell'ospite che può contribuire all'immunodisfunzione correlata alla progressione ad AIDS nei pazienti HIV/HCV coinfecti. L'ipotesi da convalidare è quella per cui la soppressione della replicazione dell'HCV tramite farmaci antivirali ad azione diretta (Directly Acting Antivirals, DAA) può essere associata ad un outcome più favorevole della malattia indotta da HIV in termini di risposta virologica e immunologica. In questo contesto, sarà inoltre interessante valutare la possibile influenza "di genere" nel corso dell'infezione da HIV nei pazienti coinfecti. Cambiamenti nel profilo di espressione dei component del sistema interferonico durante la terapia DAA potrebbero essere utili nel determinare il trattamento dei pazienti, specialmente in aree "resource-limited settings".

**Biomarcatori di rischio cardiovascolare dopo intensificazione della terapia con vaccinazione anti Tat: correlazione con biomarcatori solubili d'infiammazione, numero dei CD4 e reservoir virale nel sangue periferico.**



*Progetto privo di Finanziamento nel 2016. Proposto per il finanziamento nell'ambito del Gilead Fellowship Program - Gilead Sciences Srl – Italia. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

La terapia antiretrovirale combinata (cART) blocca la progressione verso l'AIDS ma rende il paziente affetto da HIV (HIV+) più soggetto ad una serie di complicanze non legate all'AIDS. Di particolare importanza per prevalenza di morbilità e mortalità sono le complicanze cardiovascolari (CVD). Nei paesi sviluppati il 9-20% dei pazienti HIV+ presenta un rischio a 10 anni di infarto del miocardio da moderato ad alto mentre nei paesi in via di sviluppo circa il 20% delle morti quotidiane a causa dell'HIV/AIDS sono attribuite a CVD. La cART, la maggiore prevalenza di fattori di rischio per CVD (fumo, ipertensione, dislipidemia, diabete, HCV) nella popolazione HIV+ rispetto alla popolazione generale, e l'infezione da HIV stessa, sono ritenute contribuire all'incremento di CVD nei soggetti HIV+. In particolare, molti dei marcatori di flogosi e di immunoattivazione associati ad un maggiore rischio di CVD nella popolazione generale permangono elevati nella popolazione HIV+ in cART efficace.

La residua replicazione virale, da incompleta soppressione o da riattivazione stocastica contribuisce in maniera importante all'infiammazione cronica e disregolazione immunitaria osservate in soggetti in cART efficace che, a loro volta, si ritiene alimentino l'espressione virale, in una sorta di circolo vizioso che assicura il mantenimento dei serbatoi virali e consuma l'ospite.

In questo contesto, il transattivatore della trascrizione Tat riveste particolare importanza perché è la prima proteina di HIV ad essere prodotta ed è essenziale per un'efficiente replicazione virale anche in soggetti in cART efficace. Inoltre, rilasciata dalle cellule infette, Tat promuove l'infiammazione e la disregolazione del sistema immunitario. Ancora, Tat altera profondamente le funzioni e la morfologia delle cellule endoteliali (EC), modificandone espressione genica e sopravvivenza, ed è plausibile che contribuisca alla risposta infiammatoria che si osserva nell'endotelio vascolare e che porta a reclutamento di leucociti, incremento dell'adesività delle piastrine e attivazione del sistema della coagulazione, un'alterazione ritenuta cruciale nella patogenesi della malattia aterosclerotica anche nel soggetto non infetto. Tat appare pertanto una proteina chiave da bloccare per ridurre le comorbilità ed attaccare il serbatoio virale. I risultati ottenuti con l'intensificazione della cART con il vaccino Tat in trial clinici terapeutici di fase I e II corroborano questa ipotesi.

In particolare, i risultati del trial terapeutico di fase II, randomizzato, open label, (ISS T-002, Clinicaltrials.gov NCT00751595), condotto in Italia in 11 centri clinici su 168 individui in terapia cART efficace, indicano che l'intensificazione della cART con il vaccino Tat ha promosso un significativo e durevole recupero dei linfociti T, B e delle cellule natural killer (NK).



Funzionalmente, si è osservato un incremento delle cellule T regolatorie, la riespressione di HLA-DR sui linfociti T CD8<sup>+</sup> (segno di riacquisita funzionalità effettrice) e un incremento della percentuale dei linfociti T della memoria centrale (Tcm) CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, accompagnata da diminuzione delle cellule della memoria effettrice (Tem, CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>), 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  $\beta$ 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<sup>+</sup>. 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 $\alpha$ 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](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,  $\leq 6$  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+;



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. E' stato ampiamente dimostrato che i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l'antigene di interesse, generando una forte risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell'uso di questo vettore nell'uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell'ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l'antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprime antigeni di HIV e in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Inoltre cellule dendritiche umane trasdotte con IDLV sono molto efficienti nell'espandere linfociti T antigene-specifici in esperimenti in vitro, dimostrando una potenzialità di sviluppo e di utilizzo nell'uomo. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale.

Nell'ambito di questo progetto, nel 2013 abbiamo prodotto un vettore IDLV basato sul virus dell'immunodeficienza della scimmia SIV (Simian Immunodeficiency Virus), in quanto più efficace nel trasdurre cellule di scimmia. In collaborazione con la Duke University (Durham, North Carolina, USA), abbiamo costruito un vettore 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 (bNAbs) 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 (tHIVconsv1, tHIVconsv2 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 tHIVconsv1, tHIVconsv2 e HTI. I risultati hanno indicato che tHIVconsv1, tHIVconsv2 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-trasfettate 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. 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 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/ $\mu$ 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-morbidità 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 distinte 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 infezione 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 saggiati 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



presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti (in particolare la forma ricombinante CRF02\_AG), presenti, invece, a bassa frequenza quando si considera la popolazione generale italiana di individui infettati da HIV. Tuttavia, nella popolazione autoctona si osserva un aumento negli anni della frequenza di sottotipi non-B.

E' stata anche riscontrata la presenza di varianti portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali con una frequenza (intorno al 5-15%) in linea con quanto riportato precedentemente in letteratura in diverse popolazioni di individui infettati da HIV.

In uno studio su 69 detenuti con HIV, arruolati nei centri di detenzione di Brescia, Genova, Modena, Viterbo, Sassari, Bari e Lamezia Terme è stata riscontrata la presenza di una maggioranza di ceppi di HIV del sottotipo B (essendo gli individui arruolati per la maggior parte italiani) ma anche di sottotipi diversi dal sottotipo B, soprattutto negli individui di nazionalità straniera, ma anche in un individuo italiano. Inoltre, oltre il 90% di questi individui detenuti HIV-positivi risultava essere positivo ad almeno un marker di epatite B e/o C, indicando pertanto una prevalenza elevata di infezioni presenti o pregresse con i virus HBV e/o HCV.

I dati di questi studi confermano l'importanza e la necessità di attuare strategie di sorveglianza delle forme di HIV e dei virus delle epatiti circolanti in definite popolazioni e nella popolazione generale italiana.

**Studio osservazionale trasversale multicentrico sulla prevalenza di infezione dai virus delle epatiti, HBV e HCV e dal virus HIV e screening delle forme genetiche e delle varianti di HBV, HCV e HIV con mutazioni di resistenza ai farmaci in popolazioni di migranti in un'area italiana del centro-sud.**

*Studio privo di finanziamenti per il 2016. Proposto per il finanziamento nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl – Italia. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

Le infezioni da HBV, HCV e HIV rappresentano le maggiori cause di malattie infettive croniche al mondo. Queste infezioni condividono tra loro molte delle vie con le quali vengono trasmesse, diversi aspetti epidemiologico/molecolari, problematiche connesse all'accesso alla terapia e strategie di Sanità Pubblica per limitarne la diffusione. Globalmente, sono 240 milioni le persone con infezione cronica da HBV e 184 milioni da HCV e il 15%-30% di queste sono a rischio di



sviluppare cirrosi o epatocarcinoma (<http://www.who.int>; Nelson NP, 2016; Rosen HR, 2011). Infine, sono oltre 36 milioni le persone infettate dal virus HIV (anno 2015, [www.unaids.org/](http://www.unaids.org/)).

La prevalenza dell'infezione da HBV è elevata in Africa sub-Sahariana e nella regione del Pacifico occidentale. L'infezione da HCV è soprattutto diffusa nelle regioni a basso sviluppo economico (regione del Pacifico occidentale, Africa sub-Sahariana e America Latina). Le regioni più colpite dall'infezione da HIV sono l'Africa sub-Sahariana, l'Asia meridionale e l'America Latina.

In Italia, la prevalenza di infezione da HBV è piuttosto bassa, ma è più elevata nei soggetti anziani e nelle popolazioni di migranti. Inoltre, molti immigrati giungono in Italia senza immunizzazione protettiva verso l'infezione da HBV. Per quanto riguarda l'HCV, studi di popolazione indicano una prevalenza di soggetti anti-HCV positivi intorno al 3% (Mariano A, 2006), con punte più elevate nel Sud Italia e nella popolazione migrante, anche se in minor misura dell'epatite B. Fenomeni quali la prostituzione e la tossicodipendenza per via endovenosa negli immigrati possono contribuire al mantenimento di una più elevata circolazione di HCV in questi soggetti e nei loro partner sessuali. Infine, stime del Centro Operativo AIDS dell'ISS indicano che nel 2015 l'incidenza di nuove infezioni da HIV nella popolazione generale è stata di 5,7 casi/100.000 residenti, mentre quest'incidenza è più che raddoppiata (18,9/100000) nella popolazione dei migranti, dove si riscontra il 28,8% del totale delle infezioni da HIV.

La prevalenza delle infezioni da HBV e HCV è più elevata nelle persone con HIV, a causa del fatto che molte delle vie di trasmissione di HBV e HCV sono simili a quelle di HIV. Infatti, un terzo delle persone infettate con HIV soffre di epatite cronica da HCV (Sulkowski MS, 2008) mentre tra il 5% e il 15% delle persone HIV-positive è cronicamente infettato con HBV (Lacombe K, 2010), con la popolazione dei migranti HIV-positivi che presenta una ancora più elevata frequenza di queste infezioni.

Tutti e tre i virus presentano molteplici forme genetiche, le quali hanno una particolare distribuzione geografica che tende, comunque, a variare a causa degli spostamenti delle popolazioni. Nella popolazione generale italiana, attualmente, per HBV è predominante il genotipo D3, mentre per HCV i genotipi 1b e 2c. Infine, per HIV, il sottotipo più rappresentato è il B (circa l'80% dei ceppi circolanti), ma forme non B, soprattutto forme ricombinanti, sono in costante aumento (Lai F, 2010 e nostri dati preliminari). La presenza di differenti genotipi riveste particolare importanza, poiché le forme genetiche dei tre virus possono mostrare notevoli diversità in termini di storia naturale dell'infezione, di risposta ai farmaci antivirali, di sviluppo di resistenze farmacologiche e di diagnosi e monitoraggio dell'infezione.



Per quanto sopra elencato, risulta quindi evidente come la popolazione migrante possa presentare una prevalenza molto elevata di infezioni da HBV, HCV e HIV con una distribuzione di genotipi di questi virus che può essere molto differente da quella presente nella popolazione autoctona residente. E' pertanto necessario ed urgente effettuare studi epidemiologici e molecolari per valutare la prevalenza delle infezioni da HBV, HCV e HIV nella popolazione migrante, nonché indagare l'eterogeneità delle forme genetiche di questi virus e delle loro varianti con mutazioni di resistenza ai farmaci.

L'obiettivo generale del progetto è quello di valutare la prevalenza delle infezioni da HBV, HCV e HIV nella popolazione degli immigrati residenti nell'area del Centro-Sud dell'Italia e di caratterizzare le forme genetiche dei tre virus. In particolare, gli endpoints del progetto sono:

1. Investigare la presenza di marker di infezione da HBV, HCV e HIV.
2. Determinare il genotipo di HBV, HCV e HIV nelle persone infettate con uno o più di questi virus.
3. Determinare le varianti di questi virus che portino mutazioni di resistenza ai farmaci specifici.
4. Proporre la vaccinazione per HBV agli individui HBV-negativi.

Il progetto ha una forte valenza di Sanità Pubblica. Il fenomeno migratorio in Italia è in aumento e, con esso, la prevalenza delle infezioni da HBV, HCV e HIV nella popolazione generale italiana potrebbe aumentare, così come nuove varianti dei virus HBV, HCV e HIV potrebbero essere introdotte e diffondersi. Sarebbe un'opportuna strategia di Sanità Pubblica sviluppare programmi di sorveglianza sia della prevalenza delle infezioni da virus delle epatiti e da HIV nella popolazione italiana e in selezionate popolazioni "sensibili", sia, contemporaneamente, della presenza di nuove varianti di questi virus in queste popolazioni. In questo senso, il progetto deve essere visto come l'embrione di un programma di sorveglianza a più ampio spettro che ci si augura sia in futuro finanziato dagli enti e le istituzioni preposte al controllo della Sanità Pubblica, anche in base ai dati forniti dalla presente proposta, se finanziata. Per quanto riguarda i possibili benefici che ogni singolo volontario potrebbe trarne c'è sicuramente quello di una più accurata informazione sulle modalità di trasmissione di questi virus che sarà fornita al volontario all'atto della proposta di partecipazione allo studio. Inoltre, agli individui HBV negativi sarà proposta la vaccinazione anti-HBV come



prevenzione dell'infezione e a coloro che risultassero positivi per i marker di infezione attiva da HCV verranno assicurate le terapie del caso. Una criticità etica riguarda la richiesta di informazioni personali (demografiche, cliniche, immuno-virologiche e comportamentali). Questa criticità è superata dal fatto che nessuno dei ricercatori coinvolti nel progetto, tranne il medico che ha in cura il paziente, può risalire all'identità del soggetto, poiché ad esso verrà assegnato un numero al solo scopo di questa ricerca e la corrispondenza tra il numero ed il nome non sarà disponibile per i ricercatori coinvolti nella presente proposta. Inoltre, ad ulteriore garanzia dell'identità del volontario, i proponenti del progetto si impegnano a divulgare i dati in forma aggregata. Questi aspetti etici saranno anche inseriti nel modulo di consenso informato che ogni volontario dovrà firmare per accettazione alla partecipazione allo studio.

### **RICERCA PSICO-SOCIO-COMPORTAMENTALE**

All'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, la ricerca inerente gli aspetti comportamentali e psico-sociali riguardanti l'area delle Infezioni Sessualmente Trasmesse, con particolare riferimento all'HIV, è svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento di Malattie Infettive. I principali Progetti condotti nell'anno 2016 sono di seguito sintetizzati.

#### **Gestione e Trasferimento Progressivo Sorveglianze**

*Promosso e finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma CCM 2014, con responsabilità scientifica e coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità. Dipartimento di Malattie Infettive.*

Il Progetto ha avuto inizio a marzo 2016 e si concluderà a dicembre 2017. Nell'ambito del Progetto è stata avviata la “*Sorveglianza dei comportamenti a rischio per la prevenzione dell'HIV e delle IST attraverso lo svolgimento di survey telefoniche da effettuare nell'ambito dell'intervento di counselling erogato dal Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse – 800 861061* (TV AIDS e IST). Il protocollo dello Studio ha richiesto una prima analisi dei dati relativi alle telefonate totali pervenute da gennaio a novembre 2016 al fine identificare le tipologie di persone-utenti che appartengono a gruppi di popolazioni chiave, maggiormente vulnerabili per HIV (secondo la definizione del WHO) e che accedano al Telefono Verde AIDS e IST, nonché la messa a punto di un questionario per la raccolta dei dati.



Successivamente, predisposto un questionario *ad hoc*, è stata effettuata un'indagine pilota mirata alla sperimentazione sul campo dello strumento di rilevazione dati.

Il questionario è articolato nelle seguenti sezioni:

1. informazioni socio-anagrafiche della persona-utente (provincia di provenienza della telefonata, sesso, età, stato civile, grado di istruzione, occupazione );
2. comportamenti dell'area sessuale (tipo di rapporti a rischio, eventuale presenza di altre infezioni a trasmissione sessuale);
3. percezione del rischio (per niente, poco, molto, non so);
4. test HIV (motivazioni che potrebbero spingere a non effettuare il test dell'HIV, centri dove poter effettuare il test).

Al termine dell'indagine pilota sono state apportate al questionario le necessarie modifiche, articolandolo in 10 item. Conseguentemente, è stato progettato e realizzato un software di data-entry Microsoft-Access 2013, nel quale per alcune domande sono state previste risposte con opzioni già prestabilite (domande a risposte chiuse), mentre per altre si è ritenuto opportuno lasciare aperte le opzioni di risposta, come nel caso degli item che indagano i motivi per i quali il soggetto intervistato non utilizza il preservativo e quelle inerenti l'accesso a app e a social media per incontri sessuali. Per queste aree di studio, infatti, si è ritenuto utile poter registrare tutte le risposte per poi procedere con un'analisi qualitativa attraverso la quale, successivamente, categorizzare le risposte ottenute.

Il questionario è stato proposto a 72 utenti maggiorenni che telefonavano per la prima volta, due dei quali non si sono resi disponibili a rispondere per motivi di tempo. Pertanto, l'analisi statistica riguardante 70 questionari, ha visto come rispondenti per l'84,3% soggetti di sesso maschile. Globalmente il campione ha un'età compresa tra i 20 e i 39 anni, proviene per la maggior parte dalle regioni del Centro e del Nord Italia e pone quesiti inerenti le modalità di contagio dell'HIV e delle IST. Al termine dell'indagine pilota è stata effettuata anche un'analisi qualitativa circa l'appropriatezza delle domande contenute nel questionario. Dall'analisi è emerso che le domande sono pertinenti e di facile comprensione

Questa fase progettuale si è rivelata importante e costruttiva per predisporre la metodologia e gli strumenti utili all'attivazione di una survey prevista per il primo semestre dell'anno 2017, nonché



per individuare il target di interesse costituito da utenti maschi che dichiarano di aver avuto rapporti con maschi (MSM). Gli MSM costituiscono un target complesso non sempre facile da identificare e da raggiungere (hard-to-reach-populations), pertanto poter proporre alle persone utenti di sesso maschile che afferiscono al Telefono Verde AIDS e IST e che dichiarano di aver avuto rapporti omo-bisessuali, un questionario anonimo, rappresenta un approccio metodologico scientifico utile per conoscerne le caratteristiche socio-anagrafiche e comportamentali. La metodologia utilizzata nella survey telefonica consente, altresì, di porre domande su specifiche tematiche, quale quella sessuale, in modo anonimo e riservato, potendo così rilevare i comportamenti sessuali assunti dal target in Studio. Il questionario focalizza l'attenzione anche sull'effettuazione dei test per le infezioni a trasmissione sessuale con particolare riferimento al test HIV e ai motivi di non esecuzione di questo esame, nella situazione in cui il soggetto intervistato dichiara di non aver effettuato l'esame diagnostico, pur avendo avuto situazioni di rischio. Si tratta di un aspetto rilevante in quanto si stima che in Italia vi sia una proporzione, pari a circa il 15% di persone HIV positive, le quali ignorano il loro stato di sieropositività.

In sintesi l'attività sopra riportata rappresenta una fondamentale base propedeutica per la predisposizione e la sperimentazione non solo della sorveglianza dei comportamenti a rischio di infezione da HIV per il presente progetto, ma anche per future indagini telefoniche che potranno essere replicate in altri ambiti di studio e con differenti target.

**Integrazione di differenti approcci informativi per una comunicazione efficace nella prevenzione dell'HIV e delle altre infezioni sessualmente trasmesse rivolta alla popolazione generale (giovani e giovanissimi).**

*Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute con responsabilità scientifica e coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità: Dipartimento di Malattie Infettive.*

Il progetto è iniziato il 15 febbraio 2016 e avrà termine il 30 settembre 2017. Il Progetto ha l'obiettivo di amplificare ed ottimizzare gli interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e delle IST, integrando le Campagne Informativo-Educative del Ministero della Salute con differenti strumenti comunicativi. Tale integrazione è stata attuata attraverso il contributo dell'attività di HIV/AIDS/IST counselling del Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (TV AIDS e IST) – 800 861061 e quella di comunicazione online effettuata dal Sito “Uniti contro l'AIDS”, entrambi Servizi coordinati e gestiti dall'ISS, nonché con quelle realizzate dai Social Network collegati. L'articolato e complesso lavoro è stato completato dalla progettazione e





dall'attuazione di una serie di video con il coinvolgimento di alcuni tra i maggiori youtuber italiani. La progettazione e la realizzazione dei filmati ha richiesto la costituzione di un Tavolo di lavoro multidisciplinare e multisettoriale composto da ricercatori dell'ISS esperti nell'area della prevenzione dell'HIV, da professionisti della comunicazione e da rappresentanti delle Associazioni impegnate nella lotta all'HIV, nonché dai referenti della Direzione Generale della Comunicazione del Ministero della Salute, i quali hanno supervisionato costantemente le differenti fasi del lavoro e la realizzazione dei prodotti video. Nella fase di progettazione e stesura degli script è stato necessario investire una notevole profusione di risorse umane, mezzi e approcci metodologici in quanto è stata posta molta attenzione ad ogni sequenza utilizzata, sia a livello di contenuto scientifico, sia a livello di sceneggiatura e scenografia filmica adottata, al fine di realizzare messaggi di prevenzione in grado di raggiungere realmente i giovani e i giovanissimi. La fase di realizzazione dei filmati si è conclusa a dicembre 2016 dopo essere stati testati mediante la metodologia dei focus group costituiti da giovani (14 – 20 anni) i quali hanno fornito valutazioni estremamente positive. La divulgazione dei tre filmati prevista per i primi mesi del 2017 sarà possibile previa autorizzazione del Ministro della Salute

Il Progetto ha riguardato, inoltre, il monitoraggio e l'analisi dei dati raccolti all'interno del colloquio specialistico di HIV/AIDS/IST counselling telefonico erogato attraverso il TV AIDS e IST, nonché di quelli relativi alla pubblicazione di Eventi, Iniziative e News pubblicati sul Sito "Uniti contro l'AIDS".

Per quanto riguarda il TV AIDS e IST, nel periodo 15 febbraio – 30 dicembre 2016, sono stati effettuati 1.391 interventi di counselling telefonico, rivolti a giovani fino a 24 anni, i quali nel 73,4% dei casi hanno usufruito, per la prima volta, del Servizio.

L'analisi dei dati relativi alle telefonate di questo specifico target, rileva che:

- si tratta per lo più di persone-utenti di sesso maschile (80,9%)
- si collocano nella classe di età 20 – 24 anni (82,2%)
- dichiarano di aver avuto rapporti eterosessuali (71,3%)
- non hanno mai effettuato un test HIV (59,6%).



Gli interventi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico rivolti al target giovanile hanno riguardato in particolar modo le vie di trasmissione dell'HIV e più in generale degli agenti patogeni che causano le IST (33,4%), nonché le modalità di effettuazione degli esami diagnostici (26,7%), con l'invio ai servizi territoriali laddove dal colloquio telefonico sia emersa la necessità di effettuare un test.

Nell'10,4% degli interventi di counselling gli esperti del TV AIDS e IST hanno fornito informazioni scientifiche in risposta alla disinformazione mostrata da alcuni utenti. In 281 interventi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico l'attenzione degli esperti è stata posta in modo preminente sul tema della prevenzione dell'HIV, veicolando informazioni utili ai giovani affinché, consapevoli dei rischi, possano mettere in atto comportamenti di tutela della propria salute.

Nell'ambito del Progetto è stata avviata anche la traduzione in lingua inglese di alcune pagine del Sito "Uniti contro l'AIDS", che in tal modo a partire dal 2017 potrà rappresentare uno strumento informativo, costantemente aggiornato su tematiche di notevole interesse per la salute pubblica, per gli utenti italiani e per tutti coloro i quali parlino la lingua inglese.

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

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

Negli ultimi anni, nei Servizi per le tossicodipendenze (SerD/SerT) è stata rilevata una bassa percentuale di esecuzione dei test per HIV, HBV, HCV e sifilide, con il rischio di ritardo di diagnosi di tali infezioni e un possibile conseguente aumento della diffusione di queste. Tale scenario richiede un'attenta comprensione dei motivi della non esecuzione dei test nelle persone utenti che si rivolgono ai SerD/SerT e un intervento strategico "early detection" al fine di assicurare cure tempestive a coloro i quali abbiano contratto questo tipo di infezioni. In tale ambito si colloca il "Progetto PPC 2 – Learning, la cui conduzione è stata affidata congiuntamente all'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) e al Centro Operativo AIDS (COA).

Gli obiettivi progettuali sono stati i seguenti:

aggiornamento e riscrittura delle Linee di Indirizzo nazionali operative per l'attivazione e il mantenimento e/o ri-orientamento delle attività di prevenzione delle principali patologie infettive correlate all'uso di droghe



formazione e aggiornamento degli operatori al fine di individuare e condividere procedure per un'efficace offerta dei test relativamente allo screening e alla diagnosi di infezione da HIV, HBV, HCV e sifilide nelle persone utenti che si rivolgono ai SerD/SerT

rilevazione dell'adesione all'offerta dei test per la diagnosi di HIV, HBV, HCV e sifilide, nonché dei motivi della loro mancata esecuzione.

Per raggiungere gli obiettivi del Progetto è stato innanzitutto costituito il Gruppo di lavoro (composto dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione, UO RCF e dal Centro Operativo AIDS, COA) presso l'Istituto Superiore di Sanità. L'area di intervento del COA ha riguardato la ricerca e la valutazione delle misure di prevalenza delle infezioni da HIV, HBV, HCV e sifilide nella popolazione tossicodipendente in trattamento presso i SerD/SerT. In particolare, il COA ha valutato l'affluenza delle persone ai SerD/SerT, l'offerta del test per HIV, HBV, HCV e sifilide, nonché i motivi della non esecuzione dei test, differenziando quelli legati alla struttura, all'operatore e all'utente attraverso specifiche schede di raccolta dati e l'analisi delle informazioni riportate dai SerD/SerT. L'area di intervento dell'UO RCF, ha riguardato in modo specifico, l'individuazione e la messa a punto di procedure comunicativo-relazionali efficaci per l'offerta dei test alle persone-utenti che si rivolgono ai SerD/SerT. In particolare l'UO RCF ha elaborato un Modello Operativo comunicativo-relazionale che costituisce per l'operatore socio-sanitario un protocollo di riferimento, non rigido ma flessibile e adattabile alla singola persona, alla sua storia, al contesto socio culturale di appartenenza, alla peculiarità del tipo di sostanza usata al fine di attuare un processo di accoglienza e presa in carico rispondente ai reali bisogni di salute e favorente l'esecuzione del test per l'infezione da HIV, HBV, HCV e sifilide.

Il Gruppo di lavoro dell'ISS con la collaborazione del Dott. Gaetano Manna coordinatore del Gruppo Tecnico Interregionale Dipendenze (GTID) e con i referenti del medesimo Gruppo ha stilato le *“Nuove Linee di Indirizzo per lo screening e la diagnosi delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze nei Servizi per le Dipendenze”* (Nuove Linee di Indirizzo) per lo screening dell'HIV, dell'HBV, dell'HCV e della sifilide degli utenti dei SerD/SerT dislocati sul territorio nazionale allo scopo di offrire indicazioni relativamente alle procedure, alle tempistiche ed



alle modalità comunicativo-relazionali necessarie per un'efficace sensibilizzazione del rischio infettivo ed un'adeguata offerta dei test diagnostici.

Le *Nuove Linee di Indirizzo* hanno richiesto un'accurata revisione del testo precedentemente pubblicato dal Dipartimento Politiche Antidroga (2011). Il risultato di tale complesso lavoro che ha impegnato per diversi mesi numerosi esperti (ISS e GTID), ha comportato la strutturazione di uno strumento di indirizzo indispensabile per gli operatori socio-sanitari dei SerD/SerT contenente le procedure operative e quelle comunicativo relazionali per l'esecuzione dei test diagnostici relativamente a HIV, HBV, HCV e sifilide. Nello specifico le *Nuove Linee di Indirizzo* forniscono un protocollo operativo comunicativo-relazionale per l'accoglienza e la presa in carico della persona dipendente da sostanze al fine di favorirne l'accesso allo screening delle principali infezioni. Inoltre, Le *Nuove Linee di Indirizzo* sono corredate da un dettagliato scenario epidemiologico inerente le infezioni da HIV, HBV, HCV e sifilide, nonché da approfondimenti riguardanti le caratteristiche delle principali patologie infettive, le modalità di screening e alcuni gruppi di popolazioni (persone detenute, migranti, giovani).

Il Progetto si è concluso con la messa a punto e la realizzazione di un percorso di formazione/aggiornamento sulle “Procedure di offerta dei test per lo screening e la diagnosi delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze negli utenti dei SerD/SerT” (17 e 18 febbraio 2016 – Istituto Superiore di Sanità), Corso che ha coinvolto 39 operatori socio-sanitari provenienti da tutte le Regioni e Province Autonome.

Il pacchetto formativo teorico-pratico predisposto ha avuto la finalità di individuare e condividere procedure per un'efficace offerta dei test per lo screening e la diagnosi di infezione da HIV, HBV, HCV e sifilide nelle persone utenti che si rivolgono agli operatori socio-sanitari dei SerD/SerT. Il Corso teorico/pratico, suddiviso in 16 ore, ha focalizzato l'attenzione sullo scenario epidemiologico dell'HIV, HBV, HCV e sifilide, sul ruolo dei SerD/SerT nella prevenzione di queste infezioni, sulle necessarie procedure operative e comunicativo-relazionali per un'efficace offerta dei test diagnostici. Nell'ambito del Corso i partecipanti hanno non solo condiviso pienamente le *Nuove Linee di Indirizzo*, ma anche elaborato un Documento riguardante le modalità di implementazione delle stesse nelle differenti realtà regionali italiane.

**Un programma di formazione blended per operatori sanitari e non, mirato al rafforzamento delle reti territoriali per la prevenzione ed il contrasto della violenza di genere**



*Programma CCM 2014, promosso e finanziato dal Ministero della Salute. Dipartimento di Malattie Infettive.*

Il Progetto, che si conclude a marzo 2017, è stato orientato alla realizzazione e alla conduzione di un percorso di Formazione blended, rivolto agli operatori sanitari di 28 Pronto Soccorso presenti in differenti aree regionali italiane (Sicilia, Campania, Lazio, Toscana, Lombardia), Servizi impegnati nell'accoglienza e nella presa in carico di donne vittime di maltrattamenti, violenze fisiche e psicologiche, ma anche violenze sessuali, per le quali è stata predisposta una specifica attenzione ai protocolli di screening HIV da attuare da parte degli operatori sanitari dei Pronto Soccorso in caso di violenza sessuale.

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

*Progetto privo di finanziamento tutt'ora in corso. Dipartimento di Malattie Infettive.*

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

L'odontoiatra potrebbe, di fatto, svolgere un ruolo fondamentale nella diagnosi e nella gestione di importanti patologie, tra cui anche quelle infettive, ma spesso si registrano prassi che vedono, da un lato, la raccolta e l'uso improprio dei dati sanitari e, dall'altro un atteggiamento diffidente o discriminatorio, specie nei confronti della persona con HIV da parte degli stessi operatori sanitari.

Obiettivo del Progetto, svolto in collaborazione con i componenti del Network "Odontoiatria pubblica e HIV" costituitosi a maggio del 2014 e coordinato dall'UO RCF, è stato quello di rilevare i bisogni formativi dell'équipe odontoiatrica con riguardo specifico alla gestione della persona con patologia infettiva, avviare programmi di formazione in tutti i presidi pubblici esistenti e creare una vera e propria rete nazionale di servizi odontoiatrici pubblici sensibile alle esigenze di questo gruppo di pazienti.

Per rispondere a tale obiettivo il Gruppo di studio ha predisposto un'indagine a livello nazionale rivolta agli operatori sanitari impegnati nei Servizi odontoiatrici delle Aziende Sanitarie Locali (A.A.SS.LL) e delle Aziende ospedaliere, la cui finalità è stata quella di individuare gli aspetti e le aree



che l'operatore sanitario di odontoiatria pubblica ritiene opportuno approfondire attraverso specifici percorsi di formazione e di aggiornamento sul tema della gestione delle patologie infettive in odontoiatria, nonché di rilevare le prassi operative del personale sanitario impegnato nei Servizi odontoiatrici, con specifico riferimento alla cura della persona con patologia infettiva.

L'analisi dei risultati riferiti a 235 questionari completi, ha consentito di rilevare un bisogno di aggiornamento specialistico (in particolar modo per quanto riguarda gli aspetti comunicativo-relazionali nell'accoglienza e nella presa in carico della persona con patologia infettiva) e l'avvio di programmi interdisciplinari di formazione che favoriscano il confronto fra diverse professionalità sanitarie. Per rispondere a tali bisogni il Gruppo di coordinamento dell'ISS il 6 e 7 dicembre 2016 ha organizzato un percorso di formazione/aggiornamento per il personale dei Servizi pubblici di odontoiatria con la finalità di consolidare ed approfondire le conoscenze e le competenze dell'operatore sanitario impegnato nell'area dell'odontoiatria, in particolar modo per quanto concerne gli aspetti operativi e comunicativo-relazionali nell'accoglienza e nella presa in carico della persona con patologia infettiva. Nello specifico, nelle due giornate formative, è stato possibile:

- descrivere gli aspetti epidemiologici delle principali patologie infettive in odontoiatria;
- identificare i criteri fondamentali di una comunicazione efficace nella relazione professionale tra odontoiatra e persona con patologia infettiva;
- individuare qualità personali, tratti caratteriali e stili comunicativi dell'odontoiatra che possono favorire o ostacolare la comunicazione con la persona con patologia infettiva;
- identificare le competenze comunicativo-relazionali da utilizzare nell'interazione tra odontoiatra e persona con patologia infettiva;
- illustrare e condividere gli elementi fondamentali della normativa a tutela dei diritti delle persone con patologia infettiva nell'accesso alle cure odontoiatriche;
- analizzare le procedure operative della pratica clinica nella cura della persona con patologia infettiva.

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



*Progetto senza finanziamento, tutt'ora in corso. Dipartimento di Malattie Infettive.*

A seguito di numerose segnalazioni pervenute al Telefono Verde AIDS e IST dell'ISS da parte di persone con infezione da HIV che lamentavano violazioni della riservatezza nelle modalità di registrazione dei codici di esenzione per patologia, lo Studio (avviato nel 2014) in collaborazione con l'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali e con il Ministero della Salute, è proseguito anche nell'anno 2016.

Il presente Studio ha avuto l'obiettivo di effettuare una costante rilevazione, sul territorio nazionale, delle modalità di registrazione del Codice di Esenzione ai fini dell'accesso alle prestazioni sanitarie mediante presentazione della persona all'apposito sportello della ASL di appartenenza, nonché di individuare procedure di tutela della riservatezza dei Dipendenti della ASL/Operatori Sanitari con infezione da HIV con specifico riguardo alla possibilità di accesso da parte dei colleghi ai dati sanitari del lavoratore e conseguente rischio di indebita circolazione di informazioni sanitarie nell'ambito lavorativo e potenziali ricadute in termini di mobbing, stigma e discriminazione. Con tale monitoraggio l'UO RCF si pone come osservatorio privilegiato relativamente al rispetto dei diritti delle singole persone con infezione da HIV.

#### **National Focal Point italiano - Infectious diseases and migrants (AIDS & Mobility Project)**

*Progetto senza finanziamento per il 2016, tutt'ora in corso. Dipartimento di Malattie Infettive.*

Il Progetto, coordinato nel nostro Paese, fin dal 1997 dall'UO RCF, si colloca all'interno di un più ampio Progetto Europeo che, inizialmente (1991) ha visto il coordinamento dell'Olanda e, a partire dal 2007, quello della Germania (Ethno-Medical Centre di Hannover – [EMZ]). L'obiettivo generale mira a realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV/AIDS per le popolazioni “mobili” nei paesi dell'Unione Europea, attraverso l'istituzione all'interno di ogni Stato, di un National Focal Point (NFP).

A tale struttura è affidato il compito di:

- costituire una Rete in ogni Stato Membro per ottenere una visione completa della situazione nazionale, che consenta il confronto tra differenti esperienze europee
- rispondere in maniera specifica ai bisogni delle popolazioni migranti nelle nazioni dell'Unione Europea, relativamente all'infezione da HIV e all'AIDS



- realizzare interventi di prevenzione sull'infezione da HIV/AIDS rivolti a persone straniere.

Il National Focal Point italiano costituito attualmente da oltre 60 esperti appartenenti a strutture pubbliche e non governative, nonché da referenti di comunità di stranieri, di 13 differenti regioni, conduce numerosi studi e progetti di ricerca concernenti la promozione e la tutela della salute delle persone immigrate nello specifico ambito delle malattie infettive. Inoltre, il Network svolge attività di formazione/aggiornamento per gli operatori socio-sanitari, nonché attività di consulenza per il Ministero della Salute nell'area della interculturalità.

#### **ReTe AIDS – Network di Servizi impegnati in attività di HIV/AIDS/IST Counselling Telefonico**

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

L'UO RCF coordina dal 2008 la ReTe AIDS - Network di 19 Servizi impegnati in attività di HIV/AIDS/IST Counselling Telefonico, che condividono i contenuti scientifici inerenti l'infezione da HIV, le modalità di conduzione dell'intervento di counselling telefonico, nonché la scheda informatizzata per la raccolta in anonimato dei dati inerenti gli utenti che si rivolgono agli esperti dei differenti Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico. Nell'anno 2016 sono pervenute al Network ReTe AIDS complessivamente un totale di 21.651 telefonate.

#### **Alternanza scuola lavoro**

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

Nell'ambito del Progetto "Alternanza Scuola Lavoro" che ha coinvolto diversi Dipartimenti e Centri dell'ISS, l'UO RCF dal 5 al 15 aprile 2016 ha accolto alcuni studenti che sono stati inseriti nelle attività riguardanti l'area della prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST).

Lo scopo è stato quello di fare acquisire conoscenze e competenze teorico-pratiche di base per la realizzazione di interventi di prevenzione delle IST, attraverso lo svolgimento di un'indagine e l'integrazione di diversi approcci comunicativi (counselling, comunicazione online e pubblicazioni).

Gli obiettivi del percorso proposto sono stati:

- Acquisizione di nozioni di base su IST e strategie di prevenzione;
- Acquisizione di conoscenze/competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali per la prevenzione delle IST;
- Progettazione e realizzazione di una indagine rivolta agli studenti tramite questionario per rilevare il livello di conoscenza delle IST e la tipologia dei comportamenti a rischio;





- Acquisizione di conoscenze/competenze per ricerche bibliografiche e l'analisi critica della letteratura scientifica nonché per la gestione online della comunicazione sugli strumenti di prevenzione in ambito istituzionale.

Per introdurre gli studenti nell'importante area della prevenzione delle IST, sono state organizzate lezioni frontali e interattive sulle tematiche in esame. Gli studenti sono successivamente stati accompagnati nella messa a punto e nella conduzione di una breve indagine, creata appositamente a scopo didattico/formativo, attraverso un questionario anonimo a risposta multipla somministrato ad un gruppo di 19 studenti del quinto anno della loro stessa scuola.

Attraverso il questionario è stato possibile rilevare, nei giovani intervistati, le conoscenze sulle IST nonché i comportamenti a rischio in ambito sessuale.

Dalle risposte al questionario è emerso complessivamente un buon livello di conoscenza sulle vie di trasmissione e sulle modalità di prevenzione delle IST, risultando Internet e la televisione i principali canali di informazione.

Tra coloro i quali hanno dichiarato di avere avuto rapporti sessuali (il 79% ha avuto il primo rapporto tra i 15 e i 16 anni), solo nella metà dei casi è stato riportato l'utilizzo, costante o frequente, del preservativo negli ultimi dodici mesi.

Inoltre, il 66% degli studenti intervistati ha dichiarato di aver fatto uso di sostanze a scopo ricreativo prima di avere un rapporto sessuale.

Dai dati dell'indagine emerge, quindi, che a fronte di un buon livello di conoscenza riguardo il rischio di IST, con particolare riferimento all'HIV, l'uso del preservativo a scopo preventivo risulta tra i giovani alquanto limitato in conseguenza della fiducia nei confronti del partner o della scarsa abitudine all'utilizzo.

Nel percorso compiuto dagli studenti, particolare attenzione è stata posta alla gestione online della comunicazione istituzionale nell'ambito della prevenzione delle IST.

A tale fine la stessa indagine svolta nella classe liceale è stata effettuata come sondaggio online, realizzato con "Google Moduli", pubblicato come Iniziativa nel sito web "Uniti contro l'AIDS". Gli studenti hanno promosso il sondaggio online attraverso i loro canali di comunicazione (WhatsApp, FaceBook, passa parola) e attraverso l'account Twitter di Uniti contro l'AIDS @UniticontrolAIDS.

## **2.3 ATTIVITA' DI FORMAZIONE, DI CONSULENZA E DI CONTROLLO**

### **Attività di Formazione e di Consulenza**

#### *Dipartimento di Malattie Infettive*

Alcuni ricercatori dell'UO RCF con specifiche competenze nella metodologia didattica per la formazione e l'aggiornamento di professionisti impegnati nell'area sanitaria svolgono, dal 1991, attività didattica e di consulenza, intra ed extramurale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico in differenti ambiti riguardanti le malattie infettive con particolare riferimento alla prevenzione dell'HIV/AIDS e più in generale delle infezioni sessualmente trasmesse. Nel 2016 sono stati svolti, a livello intra ed extramurale, rispettivamente due e quattro Corsi di formazione in differenti aree geografiche italiane per un totale di 225 operatori psico-socio-sanitari formati. Tali Corsi hanno riguardato il tema delle competenze di base del counselling per una comunicazione efficace nella fase del pre e post test HIV, nella proposta vaccinale, nonché in specifici ambiti come l'odontoiatria e le dipendenze.

Nell'anno 2016 l'attività di consulenza è stata svolta oltre che con il Ministero della Salute, anche con Università statali, Regioni, Aziende Sanitarie Locali e, trasversalmente, con altri Dipartimenti e Centri dell'Istituto Superiore di Sanità.

Infine, l'UO RCF partecipa a tavoli di lavoro, eventi, manifestazioni a livello nazionale e internazionale su temi riguardanti la prevenzione dell'infezione da HIV per specifici target come i giovani gli MSM, le donne, le persone migranti.

### **Attività di controllo dei presidi diagnostici per l'infezione da HIV**

#### *Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

Il Reparto "Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo", del Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS dell'ISS, è responsabile del controllo e della valutazione della conformità dei dispositivi medico-diagnostici per HIV-1, HIV-2, HTLV-I e HTLV-II in vitro (D.Lgs.332/2000). Dal 2015, componenti del reparto sono stati inseriti come Responsabili Valutatori e Esperti di Prodotto

e/o di saggi diagnostici dell'infezione da HIV nell'ambito del Sistema di gestione della Qualità implementato dall'Organismo notificato 0373 dell'ISS (NBOG: IVD0201 e IVD0202).

## **2.4 PRODUZIONE BIBLIOGRAFICA PIU' RILEVANTE**

Nel corso del 2016, le attività dei ricercatori dell'ISS, nei campi descritti in questa relazione, hanno prodotto lavori pubblicati su riviste internazionali e nazionali, riportate in Pub-Med, molte delle quali con alto "impact factor", a testimonianza della qualità della ricerca, della sorveglianza e dell'intervento condotti in ISS.

Occorre, tuttavia, fare presente che la produzione scientifica sull'HIV/AIDS di ricercatori dell'ISS, e più in generale in tutta Italia, si è andata assottigliando negli anni, come evidenziato dalla diminuzione della produzione bibliografica, per motivi diversi e non generalizzabili. La ridotta capacità dei ricercatori di pubblicare nuovi dati e scoperte ha portato, a sua volta, ad una difficoltà sempre crescente ad accedere a fondi internazionali (europei e di organizzazioni e istituzioni extraeuropee), il cui ottenimento si basa, come è noto, oltre che sulle credenziali di alta qualità scientifica, anche sulla produzione bibliografica dei gruppi proponenti.

Si riportano, di seguito, alcune tra le più significative pubblicazioni sull'HIV/AIDS dell'anno 2015 da parte dei ricercatori ISS.

1. Baroncelli S, Pirillo MF, Amici R, Tamburrini E, Genovese O, Ravizza M, Maccabruni A, Masuelli G, Guaraldi G, Liuzzi G, Pinnetti C, Giacomet V, Degli Antoni A, Vimercati A, Dalzero S, Sacchi V, Floridia M. HCV-HIV coinfecting women: data from a multicentre study in Italy. *Infection*, 2016, 44: 235–242.
2. Cafaro A, Piccaro G, Altavilla G, Gigantino V, Matarese G, Olivieri E, Ferrantelli F, Ensoli B, Palma C.: HIV-1 Tat protein vaccination in mice infected with *Mycobacterium tuberculosis* is safe, immunogenic and reduces bacterial lung pathology. *BMC Infectious Diseases* 2016, 16:442. <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1724-7>.
3. Camoni L, Salfa MC, Pugliese L, Boros S, Beato E, Riglietta M, Tosetto C, Carraro A, Zermiani M, Serpelloni G, Spinnato G, Russo P, Roazzi P, Ferri M, Suligoi B. Progetto DTPI: diagnosi e



- terapia precoce delle infezioni droga-correlate. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2016, 29:11-14.
4. Ceffa S, Luhanga R, Andreotti M, Brambilla D, Erba F, Jere H, Mancinelli S, Giuliano M, Palombi L, Marazzi MC. Comparison of the Cepheid GeneXpert and Abbott M2000 HIV-1 real time molecular assays for monitoring HIV-1 viral load and detecting HIV-1 infection. *J. Virol. Methods* 2016, 229:35-39.
  5. Colucci A, Barbina D, Dalla Torre R, Guerrera D, Mazzaccara A, Luzi AM, Battilomo S. Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso un percorso di formazione belated rivolto agli operatori socio-sanitari dei Pronto soccorso. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2016;29:3-7.
  6. Covino DA, Sabbatucci M, Fantuzzi L. The CCL2/CCR2 Axis in the Pathogenesis of HIV-1 Infection: A New Cellular Target for Therapy? *Curr Drug Targets*. 2016, 17:76-110.
  7. D'Amato S, Nametak S, Tizzi G, Ensoli B: MEET PROJECT – Soddisfare I bisogni di alfabetizzazione sanitaria dei migranti. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2016; 29: 11-12.
  8. Ensoli B, Cafaro A, Buttò S. L'infezione da HIV: punto sulle strategia vaccinali e di cura. *Readfiles* 2016 17:9-10.
  9. Floridia M, Liotta G, Andreotti M, Galluzzo CM, Amici R, Jere H, Sagnò JB, Marazzi MC, Buonomo E, Scarcella P, Mancinelli S, Vella S, Giuliano M, Palombi L. Levels of bone markers in a population of infants exposed in utero and during breastfeeding to tenofovir within an Option B+ program in Malawi. *J Antimicrob Chemother* 2016, 71:3206-3211.
  10. Floridia M, Liotta G, Andreotti M, Galluzzo CM, Jere H, Sagnò JB, Mancinelli S, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M, Palombi L. Serum phosphate and creatinine levels in the first year of life in infants born to HIV-positive mothers receiving tenofovir-based combination regimens during pregnancy and prolonged breastfeeding in an option B+ program in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016, 73:e90-e91.



11. Floridia M, Masuelli G, Meloni A, Cetin I, Tamburrini E, Cavaliere AF, Dalzero S, Sansone M, Alberico S, Guerra B, Spinillo A, Chiadò Fiorio Tin M, Ravizza M. Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women: a multicenter case series. *BJOG* 2016, Jun 20. doi: 10.1111/1471-0528.14183.
12. Floridia M, Tamburrini E, Masuelli G, Martinelli P, Spinillo A, Liuzzi G, Vimercati A, Alberico S, Maccabruni A, Pinnetti C, Frisina V, Dalzero S, Ravizza M. [Rate, correlates and outcomes of repeat pregnancy in HIV-infected women](#). *HIV Med.* 2016 Dec 21. doi: 10.1111/hiv.12473.
13. Floridia M, Pirillo MF, Degli Antoni A, Molinari A, Tamburrini E, Pinnetti C, Guaraldi G, Nardini G, Masuelli G, Dalzero S, Cetin I, Sansone M, Amici R, Ravizza M. Pregnancy outcomes and cytomegalovirus DNAemia in HIV-infected pregnant women with CMV. *Clinical Microbiol Inf* 2016, 22: 818-20.
14. Gios L, Mirandola M, Toskin I, Marcus U, Dudareva-Vizule S, Sherriff N, Breveglieri M, Furegato M, Folch C, Ferrer L, Montoliu A, Nöstlinger C, Vanden Berghe W, Kühlmann-Berenzon S, Velicko I, Dias S, Suligoj B, Regine V, Stanekova D, Rosinska M, Caplinskas S, Klavs I, Alexiev I, Rafila A. Bio-behavioural HIV and STI surveillance among men who have sex with men in Europe: the Sialon II protocols. *BMC Public Health* 2016, 16:212.
15. Giuliano M, Liotta G, Andreotti M, Mancinelli S, Buonomo E, Scarcella P, Amici R, Here H, Sagno JB, Di Gregorio M, Marazzi MC, Vella S, Palombi L. Retention, transfer out and loss to follow-up 2 years after delivery in a cohort of HIV+ pregnant women in Malawi. *Intern. J. STD & AIDS* 2016, 27:462-468.
16. Liotta G, Floridia M, Andreotti M, Jere H, Sagno JB, Marazzi MC, Buonomo E, Scarcella P, Mancinelli S, Vella S, Giuliano M, Palombi L. Growth indices in breastfed infants pre- and postnatally exposed to tenofovir compared to tenofovir-unexposed infants. *AIDS* 2016, 30:525-527.
17. Luzi AM, Colucci A, Gallo P. Il Telefono Verde AIDS e IST, *FarmaMagazine*. Settembre 2016; Anno 1(8):21-22.



18. Mammone A, Pezzotti P, Regine V, Camoni L, Puro V, Ippolito G, Suligo B, Girardi E. How many people are living with undiagnosed HIV infection? An estimate for Italy, based on surveillance data. *AIDS* 2016, 30:1131-6.
19. Mancinelli S, Galluzzo CM, Andreotti M, Liotta G, Jere H, Sagnò JB, Amici R, Pirillo MF, Scarcella P, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Virological response and drug resistance one and two years post-partum in HIV-infected women initiated on life-long antiretroviral therapy in Malawi. *AIDS Res Hum Retrovir* 2016, 32:737-42.
20. Mulieri I, Colucci A, Gallo P, Luzi AM. Il Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Istituto Superiore di Sanità: 29 anni di attività. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;29:3-8.
21. Negri DR, Blasi M, LaBranche C, Parks R, Balachandran H, Lifton M, Shen X, Denny T, Ferrari F, Vescio MF, Andersen H, Montefiori DC, Tomaras GD, Liao H-X, Santra S, Haynes BF, Klotman ME and Cara A. Immunization with an SIV-based IDLV Expressing HIV-1 Env 1086 Clade C elicits durable humoral and cellular responses in rhesus macaques. *Mol Ther* 2016, 24:2021-2032.
22. Nicoli F, Chachage M, Clowes P, Bauer A, Kowour D, Ensoli B, Cafaro A, Maboko L, Hoelscher M, Gavioli R, Saathoff E, Geldmacher C.: Association between different anti-Tat antibody isotypes and HIV disease progression: data from an African cohort. *BMC Infectious Diseases* 2016, 16:344. <http://doi.org/10.1186/s12879-016-1647-3>.
23. Nicoli F, Gallerani E, Skarlis C, Sicurella M, Cafaro A, Ensoli B, Caputo A, Marconi PC, Gavioli R.: Systemic immunodominant CD8 responses with an effector-like phenotype are induced by intravaginal immunization with attenuated HSV vectors expressing HIV Tat and mediate protection against HSV infection. *Vaccine* 2016, 34:2216-2224. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.022>.
24. Palombi L, Pirillo MF, Marchei E, Jere H, Sagnò JB, Luhanga R, Floridia M, Andreotti M, Galluzzo CM, Pichini S, Mwenda R, Mancinelli S, Marazzi MC, Vella S, Liotta G, Giuliano



- M. Concentrations of tenofovir, lamivudine and efavirenz in mothers and children enrolled under the Option B-Plus approach in Malawi. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016, 71:1027-30.
25. Raimondo M, Boros S, Regine V, Pugliese L, Santaquilani M, Ferri M, et al. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016, 29(9) Suppl 1.
26. Raimondo M, Camoni L, Pezzotti P, Suligoi B, e il gruppo di lavoro Carpha. Lo studio Carpha: caratteristiche delle persone che vivono con l'infezione da HIV in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016, 29:11-14.
27. Sanarico N., D'Amato S., Bruni R., Rovetto C., Salvi E., Di Zeo P., Chionne P., Madonna E., Pisani G., Costantino A., Equestre M., Tosti M.E., Cenci A., Maggiorella M.T., Sernicola P., Pontali E., Pansera A., Quattrocchi R., Carbonara S., Signorile F., Surace L.A., Federzoni G., Garlassi E., Starnini G., Monarca R., Babudieri S., Rapicetta M., Pompa M.G., Caraglia A., Ensoli B., Ciccaglione A.R., Buttò S. Correlates of infection and molecular characterization of blood-borne HIV, HCV and HBV infections in HIV-1 infected inmates in Italy: an observational cross-sectional study. *Medicine* 2016, 95:44(e5257).
28. SMU-MeCRU study group, Ensoli B, Nchabeleng M, Ensoli F, Tripiciano A, Bellino S, Picconi O, Sgadari C, Longo O, Tavoschi L, Joffe D, Cafaro A, Francavilla V, Moretti S, Pavone-Cossut MR, Collacchi B, Arancio A, Paniccia G, Casabianca A, Magnani M, Buttò S, Levendal E, Ndimande JV, Asia B, Pillay Y, Garaci E, Monini P.: HIV-Tat immunization induces cross-clade neutralizing antibodies and CD4+ T cell increases in antiretroviral-treated South African volunteers: a randomized phase II clinical trial. *Retrovirology* 2016, 13:1250. <http://doi.org/10.1186/s12977-016-0261-1>.
29. Taglieri FM, Fanales-Belasio E, Santi F, Gallo P, Colucci A, Luzi AM. Information Needs of Young Italians Accessing the AIDS and STIs Helpline of Italian Istituto Superiore di Sanità (National Institute of Health). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2016;52:289-294. doi: 10.4415/ANN\_16\_02\_23.
30. Zucchetto A, Virdone S, Taborelli M, Grande E, Camoni L, Pappagallo M, Regine V, Grippo F, Polesel J, Dal Maso L, Suligoi B, Frova L, Serraino D. Non-AIDS-Defining Cancer Mortality: Emerging Patterns in the Late HAART Era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016, 73:190-6.



31. Governo Italiano, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri. Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia. 2016. <http://www.politicheantidroga.gov.it/attivita/pubblicazioni/relazioni-al-parlamento/relazione-annuale-2016/presentazione.aspx>

