



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 05 Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale

Relazione al Parlamento 2017

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

INDICE	
Lista degli acronimi e delle abbreviazionipag. 5
Presentazione	pag. 7
<u>ATTIVITÀ DEL MINISTERO DELLA SALUTE</u>	pag. 10
Introduzione	
1.1 Iniziative informativo-educative per la prevenzione e la lotta contro l'HIV/AIDS	pag. 11
1.2 Comitato Tecnico Sanitario (CTS), Sezione L e M	pag. 14
Attività svolte dalle Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario nel 2017	
1.3 Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2017	pag. 31
1.4 Progetti di ricerca. Area Progettuale Prevenzione AIDS, capitolo 4310	pag. 34
1.5 Programma CCM 2016 – Azioni Centrali	pag. 41
1.6 Progetti di ricerca finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296	pag. 42
<u>ATTIVITÀ DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS)</u>	pag. 52
Introduzione	
2.1 Attività di sorveglianza e di servizio	
Attività di sorveglianza	pag. 54
Attività di servizio	pag. 71
2.2 Attività di ricerca:	
Ricerca Biomedica	pag. 80
Finanziamenti Nazionali	pag. 80
Finanziamenti Internazionali	pag. 116
Programmi di prevenzione e monitoraggio	pag. 122
Ricerca psico-socio-comportamentale	pag. 131
2.3 Attività di formazione, di consulenza e di controllo	pag. 140
Attività di formazione e di consulenza	
Attività di controllo dei presidi diagnostici per l'infezione da HIV	
2.4. Pubblicazioni rilevanti	pag. 141

Lista degli acronimi e delle abbreviazioni

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

DAA: Direct Acting Antiviral	HBV: Hepatitis B Virus	MU: Mekelle University
DC: Dendritic Cell	HCV: Hepatitis C Virus	MX1: Myxovirus Resistance Protein 1
DGCS: Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo	HIV: Human Immunodeficiency Virus	NDOH: National Department of Health
NFDR: Non Fattori Di Rischio	RCF: Ricerca psico-socio Comportamentale, Comunicazione, Formazione	TB: Tubercolosi
NFP: National Focal Point	RDS: Respondent Driven Sampling	THB: Tigray Health Bureau
NHP: Non Human Primates	RNA: Ribonucleid Acid	TLS: Time and Location Sampling
NIMART: Nurse Initiated Management of ART	RNAIDS o RAIDS: Registro Nazionale AIDS	TV: Telefono Verde
OBS: Observational Study	Ser.D: Servizi per le Dipendenze	UNAIDS: United Nations Programme on HIV/AIDS
OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità	Ser.T: Servizi per le Tossicodipendenze	UNGASS: United Nations General Assembly Special Session
ONG: Organizzazione Non Governativa	SIV: Simian Immunodeficiency Virus	UO: Unità Operativa
PA: Provincia Autonoma	SOP: Standard Operating Procedures	WHO: World Health Organization
PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells	SSN: Servizio Sanitario Nazionale	WSUHVRU: Walter Sisulu University HIV Virus Research Unit
PI: Protease Inhibitor	SVEU: Simian Vaccine Evaluation Unit	µL: Microlitro
Pol: Polymerase	Tat: Transactivator of Transcription protein	

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, della diagnosi, della terapia, 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 2016 ci sono state, in tutto il mondo, 1.8 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 2016, riportano 29.444 nuove diagnosi di infezione da HIV nei 31 paesi dell'Unione Europea e dell'Area Economica Europea (EU/EEA).

L'Italia, con un'incidenza del 5,7 per 100.000 abitanti, nel 2016, si posiziona al 13° posto, al pari della Grecia, rispetto ad altri paesi dell'Europa occidentale. L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è diminuita lievemente tra il 2012 e il 2016. Nel 2016, le regioni con l'incidenza più alta sono state il Lazio, le Marche, la Toscana e la Lombardia. Negli anni si osserva un aumento dell'età mediana alla diagnosi, nonché un cambiamento delle modalità di trasmissione: diminuisce la proporzione di consumatori di sostanze per via iniettiva, ma aumenta la proporzione dei casi attribuibili a trasmissione sessuale, in particolare tra maschi che fanno sesso con maschi (MSM). Il numero di decessi in persone con AIDS è stabile dal 2010 mentre aumenta progressivamente la

proporzione delle persone con nuova diagnosi di AIDS che scopre di essere HIV positiva nei pochi mesi precedenti la diagnosi di AIDS.

Politiche di prevenzione della trasmissione dell'infezione da HIV e AIDS

Dalla prima metà degli anni Ottanta la sorveglianza della sindrome da immunodeficienza acquisita (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) ha rappresentato l'elemento chiave per guidare gli sforzi nazionali nel controllo dell'epidemia di HIV/AIDS, dando indirizzi e indicazioni per i programmi di prevenzione e per la gestione appropriata dei servizi socio-sanitari.

Efficaci terapie combinate, introdotte a metà degli anni '90 e ampiamente utilizzate nei paesi industrializzati, hanno avuto un profondo effetto sul decorso dell'infezione da HIV, migliorando la qualità della vita e ritardando l'insorgenza dell'AIDS e la morte nelle persone affette da HIV. Tuttavia, l'intolleranza agli effetti collaterali e la comparsa di ceppi resistenti rimangono motivo di preoccupazione.

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 Multisettoriale per il 2016-2021 del programma congiunto delle Nazioni Unite sull'HIV/AIDS 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.

In linea con tali strategie, nel 2016, è stato redatto *'Il Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)'*. Il Piano si propone, infatti, di delineare il miglior percorso possibile per conseguire gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali (ECDC, UNAIDS, OMS), rendendoli raggiungibili nella nostra nazione.

Il documento, nello stesso anno, ha acquisito il parere tecnico-scientifico delle Sezioni L ed M del Comitato Tecnico Sanitario. Successivamente è stato approvato dal Ministro pro tempore e ha acquisito il parere favorevole del Consiglio Superiore di Sanità (CSS).

In data 26 ottobre 2017 ne è stata sancita l'Intesa tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano.

L'Italia, come gli altri Stati Membri dell'ONU, si è impegnata e vuole continuare a impegnarsi a combattere e arrestare la diffusione dell'HIV, tubercolosi e malaria entro il 2030 (Obiettivi di Sviluppo Sostenibile - Sustainable Development Goals - SDGs).

L'HIV e le co-infezioni, quali la tubercolosi, le epatiti e le infezioni sessualmente trasmesse (IST), restano serie sfide per la sanità pubblica, i diritti umani e l'equità a livello globale e in Europa, dove le nuove infezioni da HIV sono in aumento, in particolare nell'Europa dell'Est e in Asia centrale, e dove in tutta la regione europea le principali popolazioni colpite sono popolazioni chiave, quali i consumatori di droghe per via iniettiva e i loro partner sessuali, gli MSM, gli LGBT, i migranti e le minoranze etniche, i sex workers e i detenuti.

Sebbene l'infezione da HIV sia prevenibile attraverso efficaci misure di sanità pubblica, continua a rappresentare un grave problema a livello globale. La fine dell'epidemia di AIDS richiederà una rapida accelerazione della risposta e il supporto fino al 2030 e oltre, raggiungibile solo attraverso un rinnovato impegno politico, risorse aggiuntive e innovazioni tecnologiche e programmatiche.

Giulia Grillo

Attività del Ministero della salute

Introduzione

Nel 2017 il Ministero della salute ha svolto diverse attività, in tema di HIV e 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 2017, il Ministero della salute ha gestito e coordinato la predisposizione di documenti per l'implementazione 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) (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). 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 - il 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” in collaborazione anche con “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 2017 sono state realizzate le seguenti attività.

La campagna di comunicazione “**Con l’HIV non si scherza, proteggi te stesso e gli altri**” ha l’obiettivo di ricordare a tutti che l’HIV e le altre infezioni sessualmente trasmesse sono più diffuse di quanto si pensa. Non si deve abbassare la guardia ma bisogna proteggere se stessi e gli altri. Oltre a richiamare l’attenzione sul tema, la campagna fornisce anche indicazioni chiare sugli strumenti di prevenzione da adottare per combattere il diffondersi del contagio.

La campagna segue un approccio innovativo per il tema: leggerezza e ironia. Il Ministero, con tale scelta comunicativa, ha voluto affermare che un argomento di salute molto importante e serio come l’HIV e le infezioni sessualmente trasmesse può essere trattato non solo senza toni drammatici ma anche con un linguaggio semplice e divertente in grado di arrivare più efficacemente al target. Il tono della campagna è leggero, ironico e complice con lo spettatore. Si affronta la serietà del tema e l’importanza della prevenzione “scherzando” ma fino a un certo punto perché con l’HIV in particolare ma, in generale, con tutte le infezioni sessualmente trasmesse non si scherza. Lo scherzare è evidentemente un riferimento all’approccio scelto e non al tema.

La campagna si rivolge ad un target di giovani adulti. Prevede la realizzazione di due spot video della durata di 30”: una versione maschile e una femminile. Entrambi gli spot contestualizzano il messaggio di prevenzione in una situazione di vita comune nella quale il destinatario può facilmente riconoscersi ed identificarsi.

La scena dello spot si svolge in bagno, davanti allo specchio, dove un uomo e una donna - ciascuno in una differente versione – si preparano per andare evidentemente ad un incontro galante (amoroso) serale.

Il protagonista si veste, si pettina, si trucca o si cosparge di profumo per rendersi attraente e piacevole poi si china per riapparire subito dopo con un mucchio di profilattici fra le mani.

In sottofondo si sente un coro di spettatori immaginari che prorompe in un'esclamazione 'ooooh!' (come a significare: *non ti sembra di esagerare?*), il protagonista ci ripensa (anche qui la mimica facciale degli attori descrive l'imbarazzo mentre riconoscono mentalmente "*l'ho fatta grossa*"); quindi lascia tutti i profilattici tranne uno. Il coro in sottofondo esclama 'ahh' (come a dire: *Ecco, mi sembrava.*).

Una voce fuori campo, infine, contestualizza la scena e aiuta lo spettatore a decifrare il significato di ciò che ha visto "*Le infezioni sessualmente trasmesse sono più diffuse di quanto pensi. Usa il preservativo. Proteggi te stesso e gli altri. Con l'HIV non si scherza.*"

Ideatore e protagonista dello spot nella versione maschile è Dario Vergassola, attore televisivo e teatrale, nella versione femminile l'interpretazione è affidata alla nota attrice Giulia Michelini.

Lo spot ricorda con un linguaggio semplice e diretto come, in previsione di un rapporto sessuale, sia importante prendere il preservativo da portare con sé.

Gli spot sono stati trasmessi a partire dal 1° dicembre in TV sulle emittenti televisive della RAI attraverso la collaborazione con il Dipartimento dell'Informazione dell'editoria della Presidenza del Consiglio dei Ministri e sulle principali emittenti commerciali nazionali e locali (Canale 5 - Italia 1 - Rete 4 - La 7 - La7 D – Dmax - Real time - circuito Publishare e PRS).

L'indagine *post advertising* svolta sulla campagna (Format research - metodo Cawi e Cati campione 1000 intervistati 18-64 anni) ha dimostrato l'efficacia dell'approccio adottato. La scelta di utilizzare un tono ironico nel trattare un argomento serio come quello dell'HIV è stata considerata positiva. Circa l'80% del campione ha affermato che il linguaggio ironico consente di affrontare in maniera originale l'argomento, non è inopportuno e non lo sminuisce. Almeno 9 intervistati su 10 hanno considerato il *claim* efficace e chiaro il messaggio di prevenzione. Molto apprezzati e riconosciuti dagli intervistati sono stati i testimonial della campagna, considerati dal campione come credibili ed adeguati. A seguito della visione dello spot, il 54,2% del campione ha dichiarato di aver riflettuto sui propri comportamenti.

Gli spot sono stati anche diffusi sul web, in particolare su You Tube, dove nell'arco di una settimana hanno sviluppato rispettivamente 744.930 views lo spot interpretato da Michelini e 375.136 views lo

spot con Vergassola registrando una percentuale di visualizzazione media pari al 45%, in assoluto il risultato migliore dell'account.

Il volto degli attori protagonisti dello spot è apparso anche sulle affissioni out of door a Roma e Milano in punti strategici della città. Sono stati realizzati manifesti posizionati sui maxi impianti raffiguranti un'immagine ripresa dallo spot. Accanto al *claim* "Con l'HIV non si scherza, proteggiti te stesso e gli altri" nei manifesti era presente l'invito ad adottare misure di prevenzione e – come nello spot video - a contattare il telefono verde dedicato.

Infatti, a supporto della campagna, il Ministero della salute, anche nel 2107, ha contribuito a sostenere il Telefono verde "HIV e infezioni sessualmente trasmesse" 800-861061 assicurato dall'Unità organizzativa "Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione" - Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto superiore di sanità. Il riferimento al Telefono verde è presente in tutti i prodotti di comunicazione realizzati affinché il target possa avere tutti gli approfondimenti personalizzati necessari. Inoltre, sul sito www.uniticontrolaids.it sono disponibili: l'elenco dei centri certificati dove effettuare il test e le informazioni aggiornate sulle problematiche della malattia, sul virus, sulle modalità per prevenire il contagio.

Nel 2017, inoltre, nell'ambito di un accordo di collaborazione con la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri – FNOMCEO, per promuovere una serie di iniziative di informazione sulle infezioni sessualmente trasmesse, tramite il coinvolgimento sul territorio dei medici affiliati e delle altre società scientifiche aderenti al progetto, sono state realizzate brochure e locandine informative sulle principali infezioni, sulle modalità di contagio e sulle misure di prevenzione da adottare. I materiali informativi sono stati distribuiti capillarmente negli ambulatori e nei consultori. La sinergia attivata per il progetto sulle IST contribuisce a valorizzare il ruolo centrale dei professionisti della salute, rafforza il rapporto fiducia verso le strutture sanitarie e favorisce la diffusione di informazioni qualificate, a compensazione di fake news presenti sul web.

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 due Sezioni per la lotta all'AIDS, svolge 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.

Nello specifico, le attività della Sezione L del CTS sono le seguenti:

- coordinare tutte le misure necessarie al controllo del diffondersi dell'HIV.
- Fornire indicazioni sui messaggi prioritari oggetto delle campagne di informazione istituzionali sulla base della popolazione target, anche alla luce dei dati epidemiologici rilevati dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).
- Delineare progetti di formazione medica continua.
- Fornire indicazioni sui settori prioritari, sulle modalità di selezione dei progetti e gli approcci terapeutici innovativi.
- Garantire la sorveglianza sui livelli quanti-qualitativi dell'assistenza erogata dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) alle persone con HIV e monitorare l'accesso omogeneo alla diagnostica e alle terapie in tutte le regioni.
- Rappresentare un punto di riferimento, valutazione e sostegno delle istanze e dei bisogni delle persone sieropositive per HIV, singole o organizzate in Associazione, con particolare riguardo alla salvaguardia dei diritti civili, in specie nell'ambito dell'educazione, assistenza, lavoro e riservatezza.

Su tutte le materie di competenza, la Sezione lavora sinergicamente con la Sezione M del volontariato per la lotta contro l'AIDS, composta dai rappresentati di 33 associazioni no profit, e si avvale della collaborazione di Società scientifiche nazionali, di Istituzioni regionali (Assessorati) e nazionali (Ministeri, ISS, AIFA, Agenas), di Istituzioni e Agenzie Internazionali (WHO, UNICEF, ECDC, etc).

La Sezione M ha, inoltre, il compito di esprimere pareri e formulare proposte nelle materie concernenti la lotta contro l'AIDS con particolare riguardo alle questioni informativo-educative,

psico-sociali, etiche, dell'assistenza, della prevenzione e della lotta allo stigma verso le persone che vivono con 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 delle 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.

Le due Sezioni si riuniscono congiuntamente ogni due/tre mesi e per gruppi di lavoro almeno una volta al mese.

Attività svolte dalle Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario nel 2017

Parere su messaggi pubblicitari dei dispositivi medici auto-diagnostici per l'HIV.

Le Sezioni L e M, su richiesta della sezione E - per il rilascio delle licenze per la pubblicità sanitaria del Comitato tecnico sanitario, hanno esaminato i messaggi pubblicitari dei dispositivi medici autodiagnostici per l'HIV.

L'identificazione precoce dell'infezione da HIV nella popolazione infetta e inconsapevole è stato uno degli argomenti più discussi del PNAIDS. Per quanto attiene il self-test, gli estensori del Piano hanno concordato l'avvio di programmi di sperimentazione al fine di comprendere l'accettabilità, la fattibilità e l'efficacia di strategie di *home testing* (self-test) e/o *home sampling*, facendo riferimento a esperienze internazionali di successo. Quasi in contemporanea, alla Camera dei Deputati, nel corso di una conferenza stampa, è stata presentata l'introduzione nelle farmacie italiane dell'auto-test.

A seguito di tale evento, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS) ha raccomandato che:

- la farmacia consegni all'acquirente dell'auto-test, al momento della vendita (o alleggi in caso di acquisto on-line), un breve scritto informativo redatto dal Ministero della salute, contenente, tra l'altro, il numero verde (800.861.061) del Servizio nazionale di *counselling* multilingue dell'Istituto Superiore di Sanità da contattare per avere supporto, assistenza e ogni utile informazione anche in relazione all'utilizzo del test e all'interpretazione del risultato con particolare riguardo ai limiti temporali per l'affidabilità del test stesso;
- oltre che nel foglietto illustrativo, sia riportata anche su ciascuna confezione dell'auto-test, con caratteri sufficientemente grandi per essere letta senza sistemi visivi di ingrandimento, la

dicitura con cui si precisa che l'auto-test è affidabile per la diagnosi delle infezioni da HIV avvenute almeno tre mesi prima.

Infine, il CSS ha ritenuto necessaria l'acquisizione dei dati di vendita del numero di confezioni di auto-test al fine di valutare l'entità dell'utilizzo dello stesso e ha raccomandato l'attivazione di specifici corsi di formazione rivolti ai farmacisti sugli aspetti che riguardano in particolare il *counselling*.

Le Sezioni L e M del Comitato tecnico sanitario (CTS), esaminata la documentazione relativa ai dispositivi medici autodiagnostici per l'HIV, sottoposta alla loro attenzione dalla Sezione E, hanno ritenuto di apportare alcune modifiche/integrazioni ed espresso le pertinenti valutazioni circa le specifiche avvertenze che devono contenere i messaggi pubblicitari, al fine di una corretta informazione ai cittadini sulle opportune scelte comportamentali.

Parere su Schema di Decreto del Ministro della salute “Definizione del materiale informativo-educativo destinato ai donatori di sangue in relazione al rischio di trasmissione dell'infezione da HIV e del questionario per la raccolta delle informazioni post donazione”.

Le Sezioni L e M del CTS hanno esaminato e proposto modifiche allo Schema di Decreto del Ministro della salute “Definizione del materiale informativo-educativo destinato ai donatori di sangue in relazione al rischio di trasmissione dell'infezione da HIV e del questionario per la raccolta delle informazioni post donazione” e il materiale informativo-educativo relativo al rischio di infezione da HIV.

Il suddetto schema, in attuazione del Decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”, definirà sia il materiale informativo-educativo relativo al rischio di infezione da HIV da consegnare al momento della donazione, sia il questionario per la raccolta delle informazioni post-donazione.

Con tale norma si darà attuazione a quanto previsto dalla Risoluzione CM/Res(2013) 3 del Consiglio d'Europa che raccomanda di lanciare e supportare le iniziative volte a ridurre il rischio di trasmissione di infezioni, anche attraverso la messa a disposizione di materiale informativo-educativo per il reclutamento del donatore, comprendenti l'offerta di test HIV in siti diversi dai servizi trasfusionali, nonché la raccolta standardizzata di dati sui comportamenti sessuali a rischio attraverso questionari post donazione nei donatori risultati positivi ai marcatori infettivi e la raccolta di dati epidemiologici.

Il materiale informativo permette al donatore di sangue di rispondere con maggior consapevolezza e responsabilità alle domande del questionario pre-donazione, illustrando le modalità di trasmissione del virus HIV e i comportamenti da evitare e riportando nell'allegato, anche le indicazioni sulla disponibilità del test HIV presso strutture sanitarie diverse dai servizi trasfusionali e il numero del telefono verde AIDS da contattare in caso di maggiori informazioni.

Il questionario post-donazione, invece, viene utilizzato dal medico responsabile per acquisire dai donatori risultati positivi all'HIV, alle epatiti B e C e alla sifilide, a tutela della salute del donatore, le informazioni necessarie ad individuare quale comportamento a rischio sia stato la causa della positività riscontrata. Tutto ciò consente anche una migliore e uniforme raccolta di informazioni per la sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue.

Campagna di comunicazione 2017 su HIV/AIDS.FAQ rivolte ai giovani e giovanissimi

Le Sezioni del CTS, in particolar modo la Sezione M, hanno contribuito a pianificare la campagna di comunicazione 2017 su HIV/AIDS.

Le due Sezioni del CTS hanno individuato, come obiettivi della campagna, la lotta allo stigma, presente nella popolazione adulta nei confronti dei malati di AIDS e la sensibilizzazione e l'informazione dei giovani e giovanissimi sull'HIV e altre infezioni sessualmente trasmissibili e sulle misure di prevenzione. La campagna proposta, molto apprezzata dalle Sezioni del CTS, ha utilizzato uno strumento innovativo, quale YouTube, adatto al target (è il secondo social più usato da giovani e giovanissimi), con i video dei tre youtubers più conosciuti e seguiti in Italia, Willwoosh (<https://youtu.be/t-Xn5w5i9U>), Daniele Doesn't Matter (<https://youtu.be/Rx4mCwNPAP4>), The Show (<https://youtu.be/vPzWzA3LvwM>). I video sono stati realizzati con originalità ed efficacia, grazie a messaggi chiari e comprensibili per il target cui sono rivolti. Sono stati affrontati con ironia i temi della sessualità, della prevenzione, dell'uso corretto del profilattico, senza pregiudizi e in modo diretto. I contenuti sono stati corretti dal punto di vista scientifico e coerenti con l'obiettivo della campagna.

Questa campagna è stata realizzata con il supporto del 'sottogruppo comunicazione' delle sezioni del CTS, che ha offerto il suo contributo e ha potuto essere presente e partecipe ad alcune fasi produttive dei video.

Il 20 giugno 2017, in occasione di una riunione congiunta delle due Sezioni per la lotta all'AIDS del CTS, alla quale ha partecipato anche il Ministro pro tempore, sono stati visionati i tre video e il CTS all'unanimità ha valutato la nuova campagna AIDS 'originale e efficace'. Le Sezioni hanno espresso

l'auspicio che la campagna non si risolva in un'iniziativa estemporanea, ma rappresenti solo il primo passo di un'attività di comunicazione prolungata nel tempo, capace, in particolare, di concentrarsi anche sui nuovi strumenti di prevenzione oggi a disposizione e sulla necessità di contrastare lo stigma delle persone con HIV. Sempre in quell'occasione è stato concordato di inserire alla fine dei tre video un link al Sito "Uniti contro l'AIDS" dell'ISS e al portale ministeriale riportante risposte semplici alle più frequenti domande sull'argomento, rivolte ai giovani e giovanissimi.

Un GdL con i rappresentanti delle due Sezioni del CTS ha costruito le FAQ consultabili al link: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_3_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=dossier&p=dadossier&id=59.

Sorveglianza delle infezioni da HIV/AIDS

Nel 2016 è stato costituito un Advisory Board (AB) sulla sorveglianza delle infezioni da HIV/AIDS, composto da rappresentanti dell'Istituto Superiore di Sanità, del Ministero della salute e delle due Sezioni del CTS. Le finalità di tale comitato scientifico, coordinato dall'ISS, sono l'implementazione e il miglioramento del flusso di sorveglianza delle infezioni da HIV/casi di AIDS, anche al fine di condividere, appena disponibili, i dati epidemiologici e la loro interpretazione a fini divulgativi, in particolare in prossimità della Giornata Mondiale AIDS, che si celebra annualmente il 1° dicembre.

L'AB si riunisce regolarmente e, ad almeno una riunione all'anno, partecipano i referenti regionali della sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, al fine di monitorare lo stato dell'arte dei sistemi di sorveglianza HIV attivi nelle 21 regioni e province autonome e, in particolare, per evidenziare i metodi di raccolta utilizzati e le differenze operative. Tutto questo per migliorare la conoscenza dell'epidemiologia dell'infezione da HIV e impostare piani di diagnosi, assistenza, cura e prevenzione più adeguati.

I componenti dell'Advisory Board contribuiscono alla stesura del fascicolo del Notiziario annuale dell'Istituto Superiore di Sanità dedicato all'aggiornamento dei flussi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS.

Il COA pubblica annualmente il Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità dedicato all'aggiornamento di questi flussi di sorveglianza. Il Notiziario del 2017 ha presentato i dati nazionali delle nuove diagnosi di infezione da HIV aggiornati al 31 dicembre 2016 e pervenuti al COA entro il 31 maggio 2017.

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

Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) e documenti applicativi delle direttive del Piano

Le Sezioni L e M del CTS hanno partecipato attivamente alla predisposizione del Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) e ai documenti applicativi delle direttive del Piano. 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 dell'attività del volontariato.

Il documento è stato approvato dal Ministro e ha acquisito il parere favorevole del Consiglio Superiore di Sanità (CSS). Il 26 ottobre 2017 è stata sancita l'Intesa in Conferenza Stato-Regioni. L'Intesa ha stabilito, tra l'altro, che il Ministero, in collaborazione con le Regioni, dovrà promuovere iniziative di formazione e di aggiornamento degli operatori coinvolti nella cura e nell'assistenza nei luoghi di cura e nella assistenza sul territorio delle persone con infezione da virus HIV e con sindrome da AIDS, nonché definire strategie di informazione in favore della popolazione generale e delle persone con comportamenti a rischio (popolazioni chiave).

Nel corso del 2017, il CTS ha lavorato all'implementazione del Piano Nazionale attraverso la elaborazione di documenti applicativi delle direttive del Piano, volti ad articolare gli interventi in esso previsti, quali: Documento per l'implementazione dell'accesso e per la definizione delle modalità di esecuzione del Test HIV, Documento per gli interventi sulla popolazione carceraria, Documento per gli interventi di prevenzione e formazione sulla popolazione giovanile, con particolare riferimento alla popolazione scolastica, Documento sulla Formazione degli Operatori sanitari e del volontariato, Documento sulle strategie di prevenzione basate sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali (PrEP, PEP, TasP).

Documento per l'implementazione dell'accesso e per la definizione delle modalità di esecuzione del Test HIV

Il Documento per l'implementazione dell'accesso e per la definizione delle modalità di esecuzione del Test HIV è stato predisposto per mettere in evidenza le caratteristiche tecniche delle metodiche diagnostiche utilizzate nell'infezione da HIV, gli approcci possibili dal punto di vista, ad esempio, della disponibilità sul territorio, dell'accesso al self-test, dell'approccio community-based, di aspetti tecnici relativi alla comunicazione del risultato e di sintesi delle esperienze sul territorio. La diagnosi

precoce di infezione da HIV-1/2 presenta molti benefici, sia in termini di salute individuale che di salute pubblica. Consente un inizio tempestivo del trattamento antiretrovirale (ART), con riflessi positivi sia sull'aspettativa di vita che sulla qualità di vita del paziente. Il trattamento precoce determina, nella maggior parte dei casi, l'abbattimento della carica virale plasmatica e la mantiene non rivelabile nel paziente aderente alla terapia; ne consegue che la probabilità di trasmettere ad altri l'infezione viene ridotta drasticamente. La rilevanza di una diagnosi precoce dell'infezione da HIV nella popolazione infetta e inconsapevole è tale che esso è già stato incluso a livello ministeriale tra gli obiettivi per il controllo delle infezioni croniche dei Piani Regionali di Prevenzione 2016-2018 (Obiettivo 9, Punto 9.5.2).

Poiché ridurre il numero di diagnosi tardive è un obiettivo prioritario del PNAIDS, rendere il più semplice possibile l'accesso al test moltiplica le occasioni di accesso al test e può contribuire a rendere l'infezione da HIV più simile alle altre patologie croniche. Per questo le strategie in grado di facilitare l'accesso al test sono da favorire riconoscendone i punti di forza, ma monitorandone e riducendone le criticità.

L'approccio di comunità (Community-Based Voluntary Counselling and Testing), raccomandato anche dalle linee guida UNAIDS e ECDC, rappresenta un'opportunità ulteriore per la screening di coloro che, per vari motivi, non vogliono o non possono venire in contatto con i servizi sanitari.

La letteratura scientifica conferma l'alta efficacia e accettabilità dei servizi CBVCT, il ruolo positivo nella riduzione dello stigma, nell'aumento di fiducia negli interventi di salute pubblica, nella riduzione delle barriere logistiche, strutturali e sociali più tipiche dei centri clinici standard, e quindi nel raggiungimento di specifiche popolazioni come ad esempio gli MSM, migranti, le persone che usano sostanze e i giovani. Soprattutto quando mirati a target specifici, questi servizi si caratterizzano anche per più alti tassi di positività rispetto al test standard in centri clinici, aumentandone la costo-efficacia in relazione al numero di diagnosi effettuate.

Documento per gli interventi sulla popolazione carceraria.

Gli Istituti penitenziari sono internazionalmente riconosciuti come concentratori di patologia, in primo luogo sociale, ma contestualmente anche infettiva. Le persone detenute che nel 2016 sono transitate all'interno degli Istituti penitenziari italiani sono state 100.096, di cui 5.496 donne (5,5%) e 38.442 straniere (38,4%). Sulla base di numerosi studi indipendenti di prevalenza puntuale, si stima possano essere 4-5.000 le persone con HIV detenute, di cui circa la metà inconsapevoli, non note o non dichiaratisi tali ai servizi sanitari penitenziari.

Le ultime raccomandazioni del Consiglio Europeo (2015) in materia di salute in carcere, ribadiscono come la maggior parte delle persone detenute provengono da situazioni di “disagio” e siano portatori di un maggior numero di patologie rispetto alla popolazione generale.

Per il Sistema Sanitario Nazionale, che ha in carico l’assistenza sanitaria alle persone detenute dal 2008, la detenzione rappresenta un momento unico per avvicinare ai propri servizi persone altrimenti difficilmente raggiungibili sia per problemi legati al possesso dei requisiti formali (permesso di soggiorno, residenza anagrafica), sia per problemi legati a comportamenti sanzionati dal punto di vista legale e/o sociale (consumo di sostanze, prostituzione, assenza di dimora, ecc.); a questo proposito, i presenti al 31/12/16 per reati correlati agli stupefacenti erano 25.624 (46,9% dei residenti) di cui il 27,0% stranieri.

Gli orientamenti bioetici e le regole penitenziarie indicate nel corso del 2013 dal Comitato Nazionale di Bioetica ed anche recentemente dal Comitato Europeo per la Prevenzione della Tortura e dei Trattamenti Inumani o Degradanti o Punitivi (CPT), indicano come le condizioni in cui si deve svolgere la detenzione non possono prescindere da spazi adeguati, luce diretta e aria fresca, igiene dei locali e servizi igienici puliti, abbigliamento e riscaldamento adatti al clima, nutrimento adeguato alle esigenze individuali. Vengono, inoltre, raccomandate misure per promuovere la salute mentale in carcere, compreso uno spazio temporale adeguato per la vita sociale; un’“occupazione” (lavoro, attività laboratoriali, sportiva); contatti col mondo esterno e supporti per mantenere i rapporti con la propria famiglia/rete affettiva. Il nuovo programma di salute, “Health 2020” adottato da 53 stati membri europei e di altri programmi di azioni europei, come “European Action Plan for HIV/AIDS 2012-2015”, indicano come la gestione ed il coordinamento delle risorse destinate all’assistenza sanitaria ed al benessere delle persone detenute siano a totale carico dei governi e, nello specifico, dei Ministeri della Salute. Il documento si articola nei seguenti paragrafi: Epidemiologia e Prevenzione, Formazione del Personale Sanitario e non, Interventi per la prevenzione e la promozione della salute in ambito penitenziario, Educazione Sanitaria della popolazione detenuta, Riduzione del danno, Offerta del Test HIV, Assistenza e offerta terapeutica al paziente detenuto HIV+, Continuità terapeutica.

Documento per gli interventi di prevenzione e formazione sulla popolazione giovanile, con particolare riferimento alla popolazione scolastica.

Gli interventi di prevenzione dell’infezione da HIV e delle IST devono necessariamente rivolgersi ai giovani, attraverso percorsi educativi che li guidino ad assimilare la cultura della responsabilità nei

confronti del proprio e dell'altrui benessere psicofisico. La nuova composizione della popolazione scolastica, con una percentuale sempre crescente di giovani di recente immigrazione, provenienti da contesti culturali differenti, rende più complesso e urgente articolare corretti interventi di prevenzione che tengano conto della nuova realtà. L'inserimento nel curriculum formativo scolastico delle tematiche di prevenzione e di educazione alla salute e alla sessualità rappresenta l'intervento cardine sul quale si fonda in prospettiva il possibile successo nella riduzione della diffusione di HIV. Il Documento prevede la formazione dei formatori, corsi pilota per educatori tra pari (PE) nelle scuole medie superiori, un Progetto pilota prevenzione HIV/AIDS per studenti universitari.

Documento sulla Formazione degli Operatori sanitari e del volontariato.

La formazione permanente delle figure deputate a gestire gli interventi di prevenzione, di accesso precoce alla diagnosi di infezione da HIV, del contatto con e del mantenimento nel percorso di cura (*linkage to care e retention in care*) rappresenta un punto centrale a garanzia dell'efficacia e praticabilità degli interventi del Piano Nazionale AIDS per quanto riguarda sia gli aspetti clinici, compresa la gestione delle co-morbidità, sia gli aspetti psicosociali.

Allo stato attuale, la formazione in ambito HIV/AIDS è prevista dalla Legge 135/90 (in fase di revisione) e dai Decreti attuativi successivi e per la quale sono ripartiti annualmente alle Regioni fondi dedicati.

Tocca quindi alle Regioni attuare la formazione in ambito HIV e IST degli operatori del proprio territorio, individuando annualmente i percorsi formativi da attivare e le modalità per erogarli con il supporto delle Commissioni regionali AIDS, la cui attivazione è promossa dal Piano Nazionale AIDS in tutte le Regioni.

La formazione continua degli operatori socio-sanitari impegnati nella prevenzione, diagnosi, cura e assistenza della persona coinvolta nelle problematiche legate all'infezione da HIV, all'AIDS e, in più in generale, alle IST è prevista dalle linee guida e dai piani di intervento delle agenzie internazionali a cui il Piano si allinea.

Il modello formativo deve porre attenzione, oltre che a fornire le necessarie conoscenze gli approfondimenti e le informazioni più recenti su HIV/AIDS e alle modalità di prevenzione ed assistenza, agli aspetti comunicativi, affettivo-relazionali e metodologici connessi ai compiti degli operatori. Dovrà quindi comprendere l'insegnamento-apprendimento delle conoscenze e dei

comportamenti operativi e favorire l'acquisizione di performance, abilità relazionali e strategie comunicative e lo sviluppo della consapevolezza degli stili interattivi dei discenti.

La formazione in ambito HIV, prevista dalla Legge 135/90 per il personale ospedaliero coinvolto nell'assistenza dei pazienti con HIV, coerentemente agli obiettivi del Piano è estesa, con modalità e periodicità e contenuti specifici e distinti, ai medici di medicina generale, agli operatori dei SerD, agli operatori dei centri MTS, ai medici dei DEA, agli operatori degli Istituti penitenziari, agli operatori del Terzo settore e a ulteriori figure che giocano ruoli chiave di mediazione sia nelle azioni di prevenzione e di accesso al test, sia nel mantenimento in cura (mediatori culturali, operatori "pari").

Documento sulle strategie di prevenzione basate sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali.

La profilassi pre-esposizione (PrEP) con l'associazione dei farmaci tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) eseguita nelle persone ad alto rischio di acquisizione di HIV in maniera continua (quotidiana) o intermittente ("on demand") si è dimostrata efficace nella prevenzione della trasmissione dell'infezione di HIV. L'efficacia è stata dimostrata sia in numerosi studi clinici controllati che nelle loro estensioni "aperte" o in altri studi osservazionali, ed è fortemente correlata con l'aderenza al trattamento. Tali studi hanno inoltre fornito un'iniziale risposta ai dubbi circa il trasferimento sul campo dei risultati degli studi clinici, confermando l'assenza di rilevanti problematiche di tossicità, insorgenza di resistenze e aumento di comportamenti a rischio.

Negli US, dove la PrEP è approvata da FDA fin dal 2012, una recente *survey* dei CDC sugli HIV *care providers* che forniscono assistenza anche ai soggetti HIV-negativi, ha documentato che, nel biennio 2013-2014, il 26% degli HIV care providers aveva prescritto PrEP almeno una volta. Il 74% ha prescritto PrEP a MSM, il 30% a donne eterosessuali, il 23% a uomini eterosessuali, il 23% a donne partner di soggetti HIV-positivi al momento del concepimento, solo l'1% a persone che fanno uso di sostanze per via iniettiva (PWID).

La trasferibilità alla situazione epidemiologica italiana dei dati acquisiti con gli studi internazionali e i dati da coorti osservazionali e da *survey* istituzionali finora condotti in altri paesi non è però del tutto definita, in quanto nessuno degli studi è stato svolto in Italia.

Rimangono quindi aperte una serie di domande circa il modo migliore per implementare la PrEP nel nostro paese, incluse la definizione della popolazione target a cui offrirla, come raggiungere il target, dove e con quali modalità erogarla, come monitorare l'erogazione della PrEP e gli esiti della

somministrazione, come inserire la PrEP nella normale quotidianità, come stimolarne la richiesta e favorire quindi sia l'accesso che l'aderenza al trattamento.

Nel documento sono analizzati il rationale di utilizzo, la definizione della popolazione target e le procedure operative di un protocollo di accesso alla PrEP in una condizione di “*real-world*” in Italia. È stato inoltre predisposto il documento “*PrEP Units*”, ovvero *Centri di promozione e di offerta di opzioni per la prevenzione di HIV. Modello per un Programma Nazionale di introduzione della PrEP e realizzazione di un progetto pilota con focus su MSM e donne transgender, promosso dal Ministero della Salute, con la collaborazione delle associazioni di pazienti e/o di comunità colpite dall'infezione da HIV*'. Il Modello si propone di concepire e realizzare protocolli di offerta dedicati a popolazioni particolarmente a rischio seguendo le Linee Guida vigenti, di agire al fine di rimuovere le problematiche di tipo regolatorio e di presa in carico dell'utente, di promuovere campagne informative rivolte alle popolazioni target.

Documento di modifica della Legge 135/90.

A quasi 30 anni dalla Legge 135/90, il CTS ha ritenuto opportuno aggiornarla, mantenendone in vita una serie di principi, perché la patologia da HIV, nonostante i successi in campo trattamentale che hanno fortemente cambiato le prospettive di vita e di rischio biologico connesso alla trasmissione dell'HIV, resta una patologia fortemente stigmatizzata, purtroppo anche in ambito sanitario.

Le due Sezioni hanno, pertanto, lavorato a un Documento di modifica della Legge 135/90, ritenendo prioritari alcuni aspetti:

- Attivazione di programmi di prevenzione nelle scuole di ogni ordine e grado, con introduzione in contesto curricolare dei contenuti della prevenzione nell'ambito di programmi di educazione alla salute.
- Attivazione di interventi volti ad implementare/ottimizzare il flusso di dati inerenti le nuove diagnosi di infezione e le diagnosi di AIDS.
- Attivazione di programmi di prevenzione e implementazione dell'acquisizione di dati sulle popolazioni chiave a maggior rischio (MSM, sex workers, immigrati da paesi ad alta endemia), coinvolgendo le Associazioni per la lotta contro l'AIDS/CBVCT (attività di counselling e test volontari community-based - community based voluntary counselling and testing) e le Associazioni degli Immigrati e coinvolte nell'assistenza dei migranti.
- Implementazione delle attività volte alla facilitazione dell'emersione del sommerso e l'accesso al test.

- La conferma dei programmi di formazione permanente per gli operatori dei reparti ospedalieri coinvolti nell'assistenza ai pazienti HIV+ ed estensione della stessa a medici di base, operatori dei SerT, operatori dei centri MTS e per medici dei DEA, operatori penitenziari, operatori del privato sociale, etc.
- Ridefinizione/valorizzazione del ruolo delle Case Alloggio, assistenza sociale domiciliare, etc.
- Conferma o istituzione di Consulte/Commissioni regionali HIV/AIDS e IST al fine di verificare quanto viene attuato a livello regionale rispetto a piani, indicazioni e obiettivi nazionali.
- Lotta allo stigma, alla discriminazione su lavoro, in ambito scolastico, in ogni attività pubblica anche mediante l'introduzione/rafforzamento di articoli/commi nel testo della legge e l'inasprimento delle sanzioni per discriminazioni evidenti.
- Facilitazione di programmi di *retention in care* dei pazienti in terapia e della operatività in rete delle unità ospedaliere deputate all'assistenza delle persone con HIV/AIDS.

Accesso alla terapia con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) per l'HCV e in particolare per le persone con coinfezione HCV/HIV

Le Sezioni hanno monitorato costantemente l'accesso alla terapia con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) per l'HCV e in particolare per le persone con coinfezione HCV/HIV.

Numerosi studi di coorte, condotti su ampie popolazioni di pazienti, hanno evidenziato come l'epatopatia cronica da HCV nel paziente con coinfezione da HIV sia caratterizzata da un decorso nettamente accelerato rispetto al paziente HIV-negativo, ovvero da una molto più rapida progressione della fibrosi verso la malattia epatica terminale (cirrosi e insufficienza epatica). Il paziente con coinfezione HIV-HCV presenta di conseguenza una mortalità significativamente più elevata per cirrosi epatica scompensata ed epatocarcinoma rispetto al paziente HCV-positivo e HIV-negativo. Alcuni studi osservazionali hanno inoltre dimostrato come l'epatopatia cronica da HCV abbia anche un potenziale effetto sfavorevole sulla storia naturale dell'infezione da HIV, rallentando il recupero di linfociti T CD4 durante la terapia antiretrovirale e favorendo la progressione dell'infezione da HIV e l'insorgenza di comorbidità, quali malattia renale, malattia cardiovascolare, osteoporosi e diabete. Gli studi clinici randomizzati hanno infine evidenziato, per i farmaci antivirali ad azione diretta (DAA), nei pazienti co-infetti HIV-HCV, dei tassi di risposta virologica sostenuta e

dei profili di tollerabilità del tutto sovrapponibili a quelli riscontrati nei pazienti mono-infetti con HCV.

Sulla base di queste evidenze scientifiche, le Linee Guida dell'American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) del 2014 e le Linee Guida dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) del 2015 raccomandano concordemente che il trattamento anti-HCV sia considerato prioritario, indipendentemente dallo stadio della fibrosi epatica, in tutti i pazienti con concomitante infezione da HIV.

In Italia, inizialmente, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha posto le stesse limitazioni al trattamento con DAA nei pazienti HCV-positivi mono-infetti e in quelli con coinfezione HIV-HCV, restringendo la prescrizione a carico del SSN ai soli soggetti con fibrosi epatica di stadio avanzato, senza recepire pertanto le considerazioni sopra espresse e le raccomandazioni formulate dalle Linee Guida internazionali.

In Italia si stima un numero di circa 25.000 pazienti con coinfezione HIV-HCV, in accordo con i dati presentati al convegno italiano ICAR (Italian Conference on AIDS and Retroviruses) tenutosi a Riccione, nel Maggio 2015. Tale numero comprende pazienti *naïve* alla terapia per infezione da HCV, pazienti con variabili gradi di fibrosi epatica e pazienti che sono già stati trattati con terapie a base di interferone negli anni precedenti. I pazienti co-infetti con cirrosi rappresentano circa il 20% del totale, mentre circa il 40% del totale ha un basso stadio di fibrosi.

Il Comitato Tecnico Sanitario – Sezione L del Ministero della Salute ha chiesto formalmente all'AIFA di eliminare le limitazioni alla prescrizione a carico del SSN della terapia dell'epatite cronica C nei pazienti con coinfezione da HIV, consentendo l'accesso alla terapia a tutti i pazienti co-infetti, indipendentemente dallo stadio di fibrosi epatica.

Pertanto, nell'ambito del Piano di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia, l'AIFA ha ridefinito i criteri di trattamento per l'Epatite C cronica con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAAs) sottoposti a monitoraggio mediante i Registri AIFA (Determina AIFA n. 500/2017 pubblicata nella G.U. n. 75 del 30/03/2017).

I nuovi criteri di trattamento, definiti in collaborazione con le Società Scientifiche e le associazioni dei pazienti e condivisi con la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia, consentono di trattare tutti i pazienti per i quali è indicata e appropriata la terapia.

Di conseguenza, tutti gli infetti da Epatite C, nel 2017, sono stati presi in carico e trattati gratuitamente secondo le liste d'attesa definite e gestite dai Centri regionali abilitati. Il Servizio Sanitario Nazionale si fa interamente carico del costo dei nuovi farmaci. L'AIFA ha negoziato con le aziende farmaceutiche prezzi inferiori alla media dei Paesi Europei, anche in virtù dell'elevata prevalenza della patologia in Italia.

Inoltre, è stato possibile inserire nei Registri anche i pazienti che, in seguito al fallimento di regimi di trattamento senza interferone, abbiano avuto necessità di essere ritrattati con un'associazione di almeno 2 farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (DAAs).

Il nuovo Criterio 8, inserito nel 2017, prevede il trattamento per i seguenti pazienti: Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F1 (o corrispondente Ishak) e/o co-morbilità a rischio di progressione del danno epatico [coinfezioneHBV, **coinfezioneHIV**, malattie croniche di fegato non virali, diabete mellito in trattamento farmacologico, obesità (body mass index ≥ 30 kg/m²), emoglobinopatie e coagulopatie congenite].

L'AIFA fornisce in maniera sistematica, tramite aggiornamenti settimanali, dati pubblici circa i trattamenti con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAAs) per la cura dell'epatite C cronica raccolti dai Registri di monitoraggio AIFA.

L'aggiornamento fornisce le seguenti informazioni:

1. Trend cumulativo dei trattamenti avviati
2. Trattamenti avviati per criterio
3. Mosaico regionale: frequenza dei trattamenti per regione per criterio.

Per approfondimenti consultare: <http://www.aifa.gov.it/content/archivio-aggiornamenti>

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.

Inoltre, tali risultati 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

La Sezione M ha scelto, a maggio 2017, la linea di intervento e la tematica per il progetto, finanziabile coi fondi disponibili per l'esercizio finanziario 2017, pari a € 111.141,00.

È stato, pertanto, predisposto un Avviso Pubblico, pubblicato sul Portale ministeriale (http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=164), per una manifestazione di interesse per la realizzazione di un progetto di intervento nel seguente ambito: “*Linkage to care in HIV. Un ulteriore tassello all'analisi del continuum of care in HIV in Italia*”.

Il Comitato di valutazione (composto da rappresentanti del Ministero della Salute e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario), previsto nell'avviso pubblico dell'11 settembre 2017 e istituito con decreto dirigenziale del 3 novembre 2017, ha valutato l'unica proposta progettuale pervenuta “*Linkage to care in HIV. Un ulteriore tassello all'analisi del continuum of care in HIV in Italia*” presentata dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani.

Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG) - aggiornamento 2017

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 le: Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG) - aggiornamento 2017.

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 elementi di guida per la prescrizione della terapia antiretrovirale e per la gestione dei pazienti con infezione da HIV agli infettivologi e agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente sieropositivo, nonché fornire un solido punto di riferimento per le associazioni di pazienti, gli amministratori, i decisori

politici degli organismi di salute pubblica e comunque tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo.

L'edizione del 2017 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf), oltre ad avere aggiornato tutte le parti in merito alle evidenze scientifiche disponibili, nasce in un contesto legislativo differente. Infatti il 1° aprile è entrata in vigore la legge 8 marzo 2017 n. 24 dal titolo *“Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie”*. Nel testo normativo, oltre a moltissimi spunti di riflessione per i professionisti che operano nel settore sanitario, emerge il diritto alla sicurezza delle cure (articolo 32 della Costituzione). Nell'articolo 5 *“Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle Linee Guida”*, al comma 3 viene indicato che le Linee Guida e gli aggiornamenti delle stesse debbano essere integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

Anche per soddisfare questa esigenza normativa, il Gruppo di lavoro ha deciso di adottare un sistema di valutazione condiviso e univoco basato sul Modello P.I.C.O (Popolazione target, Intervento, Confronto e Outcome), mutuato dal sistema GRADE. Per l'edizione 2017 il metodo PICO è stato introdotto nella Sezione 1 dell'opera denominata *‘I principali quesiti clinici nel paziente adulto’*, ovvero sui seguenti capitoli: Diagnostica Virologica, Diagnostica Immunologica, Perché e Quando iniziare, Come iniziare, Ottimizzazione, Fallimento Terapeutico. Obiettivo delle prossime edizioni è l'implementazione della metodologia P.I.C.O. anche per i restanti capitoli.

La partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e la stesura dei contenuti hanno visto protagonisti medici specialisti della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), esperti di altre discipline e 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. In particolare l'opera, in linea con analoghi documenti internazionali, prende in considerazione, oltre la Sezione 1 precedentemente descritta, anche aspetti peculiari di gestione del paziente e della terapia antiretrovirale (Sezione 2: Continuità di cura; Modelli di Gestione Assistenziale; Valutazione e preparazione del paziente; Aderenza; Qualità della Vita; Farmacologia e Interazioni farmacologiche), le Patologie Associate all'infezione da HIV (Sezione 3: Malattia cardiovascolare,

epatica, ossea, renale, salute sessuale e riproduttiva, tumori, problematiche neurocognitive e psichiatriche, coinfezioni con virus epatitici, TB e infezioni opportunistiche), le Popolazioni cui porre attenzione (Sezione 4: Donna; Gravidanza; Paziente fragile, Anziano e Geriatrico; Bambino e Adolescente; Immigrato), le questioni specifiche (Sezione 5: Detenzione; Abuso di Sostanze; Profilassi Pre e Post Esposizione; Trapianti; Vaccinazioni; Costi della terapia antiretrovirale e farmaci equivalenti).

La terapia antiretrovirale (ART) 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 ART 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 equivalenti¹. 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. Essa richiede un'assunzione assidua, esigendo a tal fine una tollerabilità sostenibile dal paziente, al fine di garantire la continuità della cura e l'indispensabile aderenza del paziente.

¹ *Un farmaco equivalente è un medicinale che contiene lo stesso principio attivo e nella stessa concentrazione di un farmaco di marca non più coperto da brevetto (definito originator). I farmaci equivalenti hanno inoltre la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni del farmaco di riferimento. Sono dunque, dal punto di vista terapeutico, equivalenti al prodotto da cui hanno origine e possono quindi essere utilizzati in sua sostituzione. Maggiori informazioni sul sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/domande-e-risposte-sui-farmaci-equivalenti>*

1.3 Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2017

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

Il 'Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)' (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf) disposto dalla Legge 135/90, prevede l'attuazione di interventi di carattere pluriennale riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno all'attività del volontariato.

Il PNAIDS è stato predisposto, nel 2016, 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, a Università ed Enti di ricerca, a IRCSS.

Il documento, nello stesso anno, 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).

Il 26 ottobre 2017 è stata sancita l'Intesa tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "*Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)*".

L'Intesa ha stabilito che:

- con il Protocollo d'intesa del 2 aprile 2015, sottoscritto tra il Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e il Ministro della Salute "Per la tutela del diritto alla salute, allo studio e all'inclusione" si è convenuto di rafforzare la collaborazione inter-istituzionale per migliorare, coordinare e agevolare le attività di rispettiva competenza garantendo l'integrazione degli interventi per la tutela e promozione della salute e del benessere psicofisico di bambini, alunni e studenti;
- l'epidemia da HIV, rispetto agli inizi della malattia, nei primi anni '80, presenta profonde variazioni non solo in termini epidemiologici, ma anche per quanto attiene la realtà socio-assistenziale, che alcune indagini hanno evidenziato la conoscenza dell'HIV in termini essenziali da parte della popolazione, la quale ha anche poche informazioni circa l'ambito specifico della prevenzione, e che in Italia risulta scarso il ricorso al test HIV;
- è necessario disegnare un nuovo piano di intervento fondato sull'analisi della situazione attuale dell'epidemia e sulla valutazione basata sull'evidenza dei risultati fin qui conseguiti;

- si vuole delineare il miglior percorso possibile per conseguire gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali (ECDC, UNAIDS, OMS), rendendoli praticabili nella nostra nazione;
- si vuole focalizzare l'attenzione sulla lotta contro lo stigma e sulla prevenzione altamente efficace – come suggerito dalle agenzie internazionali - basata sulle evidenze scientifiche e ancorata a principi ed azioni, con conseguente ricaduta sulla riduzione delle nuove infezioni e il rispetto dei diritti delle popolazioni maggiormente esposte all'HIV;
- in attuazione del citato protocollo d'intesa del 2 aprile 2015, il Ministero della salute e il Ministero dell'Istruzione promuovono nelle scuole e nelle Università iniziative di informazione, prevenzione ed educazione alla salute e alla sessualità in favore degli studenti e dei docenti, nell'ambito dei piani dell'offerta formativa e nel rispetto dell'autonomia scolastica e universitaria;
- il Ministero della salute, in collaborazione con le Regioni, promuove iniziative di formazione e di aggiornamento degli operatori coinvolti nella cura e nell'assistenza nei luoghi di cura e nella assistenza sul territorio delle persone con infezione da virus HIV e con sindrome da AIDS, nonché definisce strategie di informazione in favore della popolazione generale e delle persone con comportamenti a rischio (popolazioni chiave);
- il Ministero della salute e le Regioni si impegnano a costituire un gruppo di lavoro con il compito di predisporre un'unica scheda di segnalazione uniforme per tutte le Regioni, da utilizzare sia per la prima diagnosi di HIV che per la prima diagnosi di AIDS, in attuazione di quanto previsto dal decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017;
- il Ministero della salute e le Regioni concordano sulla necessità di procedere a una revisione della legge n. 135/1990 e dei relativi decreti attuativi;
- stante la mutata situazione epidemiologica, il Ministero della salute e le Regioni danno attuazione al Piano, anche al fine di orientare in modo efficiente le risorse finanziarie disponibili a legislazione vigente mediante la costituzione di appositi gruppi di lavoro;
- le Regioni si impegnano a:
 - 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 PLWHA;
- tutelare i diritti sociali e lavorativi delle persone PLWHA;
- promuovere la lotta allo stigma;
- promuovere l'*empowerment* e coinvolgimento attivo delle popolazione chiave.

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.

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, è stato finanziato dal Ministero, nel 2015. La diagnosi tardiva della sifilide rappresenta uno dei principali ostacoli al controllo della sua diffusione e delle conseguenze che determina sulla diffusione dell’infezione da HIV-1. Sulla base di evidenze scientifiche, è stato ideato e condotto un Progetto di Intervento basato su un programma di screening della sifilide mirato alla popolazione di MSM residente a Roma dietro individuazione di alcuni *Point of Care* o POC, coordinati da OnG accreditate, in contesti extraospedalieri rappresentati da luoghi di incontro della popolazione di MSM (circoli, saune, locali di incontri, ecc.).

Gli obiettivi del Progetto, basati anche sulle evidenze di uno studio longitudinale, condotto negli ultimi 25 anni nella stessa popolazione target a Roma, ha consentito di costruire un impianto metodologico che si è rivelato adeguato a raggiungere con facilità un sottogruppo di popolazione diverso da quello visibile al SSN, sia in termini demografici, sia in termini comportamentali e attitudinali verso l’utilizzazione dei test HIV e per la sifilide, e soprattutto in termini di prevalenza e incidenza dell’infezione oggetto del Progetto. La prevalenza *overall* dell’infezione da sifilide misurata con i test rapidi (8,4%) si è rivelata molto elevata, soprattutto in alcuni dei POC tra quelli identificati, ad indicare diverse tipologie di MSM in termini di rischio che hanno clusterizzato per tipologia di punto di screening.

Il programma di screening, lungo i due anni, ha consentito di diagnosticare un vasto numero di casi in individui “non consapevoli” che avevano probabilmente contribuito a mantenere elevata, per una certa quota, l’incidenza della sifilide nella comunità Gay romana, e osservata negli ultimi anni.

Le procedure proposte dal Progetto hanno ricevuto una ampia accettazione da parte della popolazione target con indici elevati di gradibilità misurati mediante le interviste faccia-a-faccia.

Inoltre il Progetto si è rivelato un efficiente modello di dialogo e collaborazione operativa tra strutture del SSN e strutture delle ONG basato su attività di prevenzione e controllo multilivello, integrando prevenzione primaria e secondaria e prevenzione alle MST con quella all’infezione da HIV-1.

Il programma di screening ha inoltre contribuito ad elevare il livello di allerta della comunità Gay romana sul rischio sifilide e a diffondere maggiore informazione sulle relazioni epidemiche tra questa infezione e l’infezione da HIV-1. Iniziative future rivolte a saggiare il livello di informazione e attitudine verso la sifilide della comunità gay romana potranno meglio misurare l’impatto di questo programma.

Solo le modalità di *depistage* dei soggetti positivi ai test rapidi nei POC verso la struttura clinica ospedaliera ha rivelato una eccessiva proporzione (21,4%) di casi mai pervenuti alla diagnosi di conferma e al trattamento, e responsabilizza a riverificare tali modalità in iniziative simili future.

Non ultimo, il modello sperimentato nei due anni del Progetto potrà consentire in futuro di disporre di strutture, di condotte di processo e di personale già trainato che potranno rivelarsi utili sul territorio di Roma, per iniziative di intervento e salute pubblica, che necessitino di raggiungere la comunità di MSM o altre popolazioni più “esterne” al SSN.

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

Composizione generale dei costi:

VOCE	EURO
1 Personale medico ed infermieristico da utilizzare “ <i>on site</i> ” (18 mesi)	41.100,00
2 Beni e Servizi (reattivi e consumabili)	21.000,00
3 Spese di funzionamento	6.400,00
TOTALE	68.500,00

È tuttora in corso il progetto finanziato nel 2016 *‘Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità ed inapproprietezze nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale’*, della durata di 24 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.

L’obiettivo generale del progetto è quello di 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.

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.

(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_2_1.jsp?lingua=italiano&id=170)

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2016, alla pagina 21 del seguente link:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2630_allegato.pdf

PIANO FINANZIARIO GENERALE

TOTALE GENERALE PER UNITA' OPERATIVE
UNITA' OPERATIVA 1: ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' – Centro operativo AIDS – Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate – Dr.ssa Barbara Suligoì € 39.890,00
UNITA' OPERATIVA 2: UNIVERSITA' SAPIENZA Roma – Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive - Prof.ssa Anna Teresa Palamara € 50.000,00
UNITA' OPERATIVA 3: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO – Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche - Prof.ssa Rossana Cavallo € 19.620,00
UNITA' OPERATIVA 4: UNIVERSITA' DI FIRENZE E SOD MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITA' CAREGGI – Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica - Prof. Gian Maria Rossolini € 19.600,00
UNITA' OPERATIVA 5: UNIVERSITA' DI NAPOLI FEDERICO II - Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgica – Sezione di Dermatologia e Venereologia – Laboratorio di Malattie Sessualmente Trasmesse - Prof. Giuseppe Monfrecola € 18.000,00
UNITA' OPERATIVA 6: AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO P. GIACCONE PALERMO – U.O.C. 81.01.0 – Analisi di microbiologia, virologia e parassitologia - Prof.ssa Anna Giammanco € 20.000,00
TOTALE COMPLESSIVO € 167.110,00

Nel 2017 è stato finanziato il progetto: *“Studio di fattibilità per la sorveglianza HIV/AIDS verso la costruzione di un’unica piattaforma nazionale”*, assegnato all’Istituto Superiore di Sanità – Centro Operativo AIDS (COA). La durata del progetto è di 18 mesi, in corso. Il recente Piano Nazionale di interventi contro l’HIV e AIDS (PNAIDS), riporta l’odierna situazione epidemiologica e socio-assistenziale italiana e indica azioni per migliorare la prevenzione dell’HIV e far fronte alle attuali esigenze della popolazione che vive con HIV e AIDS. L’infezione da HIV costituisce tutt’ora un problema di salute sia per la persona sieropositiva, che per la sanità pubblica. Ogni anno, infatti, in Italia si osservano circa 4.000 nuove diagnosi di HIV e 800 casi di AIDS e negli ultimi dieci anni il trend delle nuove diagnosi di HIV e di AIDS è rimasto tendenzialmente stabile.

Il quadro attuale dell’epidemiologia HIV/AIDS è descritto dai dati che confluiscono annualmente ai due sistemi di sorveglianza:

1. Registro Nazionale AIDS (RNAIDS);
2. Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Nello specifico, il Registro Nazionale dei casi AIDS (RNAIDS) che raccoglie i dati nominativi sulle nuove diagnosi di AIDS notificate dai medici che pongono la diagnosi, è stato istituito con il Decreto Ministeriale del 28 novembre 1986 (Gazzetta Ufficiale n. 288 del 12 Dicembre) anno in cui l’AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria.

Il sistema nazionale di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezioni da HIV è attivo dal 2008 ed è stato istituito dal Decreto Ministeriale del 31 marzo 2008, Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008 (DM 2008) per rispondere alle indicazioni dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell’European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC) che raccomandavano con forza l’implementazione e l’armonizzazione dei sistemi di sorveglianza nazionali HIV per monitorare l’infezione in tutti i paesi Europei e ottenere così informazioni aggiornate e comparabili sulla diffusione, l’andamento e le caratteristiche delle infezioni. Quest’ultimo sistema raccoglie i dati sulle persone che ricevono per la prima volta una diagnosi di HIV, i dati individuali vengono raccolti con codice anonimo dal centro segnalatore e inviati al centro regionale di riferimento e da questo al COA. Il sistema ha copertura nazionale dal 2012.

Entrambi i sistemi sono gestiti dal Centro Operativo AIDS (COA) dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS). Negli anni più recenti l’ECDC ha raccomandato a tutti i paesi europei l’utilizzo di un unico sistema di rilevazione per le infezioni di HIV e i casi di AIDS. Diversi paesi europei hanno già aderito a tale raccomandazione. In Italia nella stessa direzione si collocano gli interventi proposti nel PNAIDS per la sorveglianza HIV/AIDS come:

- l'unificazione dei due sistemi di sorveglianza HIV e AIDS con implementazione di una scheda di segnalazione, uniforme per tutte le regioni, utilizzata sia per la prima diagnosi di HIV che per la prima diagnosi di AIDS;
- l'utilizzo di una piattaforma di inserimento dati nazionale e centralizzata che preveda dei must-enter per evitare i missing nelle variabili principali e che segnali in automatico i duplicati di casi diagnosticati in anni o in regioni diverse.

Allo stato dell'arte, come emerge dall'attività di gestione da parte del COA, co-esistono 22 differenti sistemi di sorveglianza di cui uno per le nuove diagnosi di AIDS e 21 per le nuove diagnosi di infezione da HIV (ciascuno in ogni regione e provincia autonoma).

Tutto ciò comporta variabilità e disomogeneità tra i vari sistemi regionali con conseguenti difficoltà nell'unificazione e nell'analisi dei dati epidemiologici, nonché, l'impossibilità di linkare i dati notificati al RAIDS con quelli notificati alla Sorveglianza HIV in quanto il flusso informativo, la scheda di raccolta dati e l'identificativo individuale sono diversi.

Per migliorare la conoscenza dell'epidemiologia dell'infezione da HIV ed impostare piani di diagnosi, assistenza, cura e prevenzione più adeguati si rende necessario uniformare i sistemi attualmente esistenti.

Obiettivo generale del progetto è quello di valutare la fattibilità dell'implementazione di una piattaforma unica nazionale per la sorveglianza HIV/AIDS.

Obiettivi specifici sono:

- Costruzione della scheda unica di segnalazione, uniforme per tutte le regioni da utilizzare sia per la prima diagnosi di HIV che per la prima diagnosi di AIDS.
- Condivisione dei contenuti della scheda (stratificazioni in variabili essenziali) con le Regioni/Province Autonome e con organizzazioni impegnate nelle azioni di intervento contro HIV e AIDS.
- Individuazione del codice identificativo univoco da utilizzare per la notifica delle nuove diagnosi di HIV e AIDS.
- Identificazione dei parametri necessari alla realizzazione della piattaforma unica nazionale come ad esempio la definizione del flusso dei dati e la linkabilità con la serie storica dei dati HIV/AIDS ricavabili dai sistemi attuali. Nonché, la linkabilità con altri registri come il

registro di mortalità ISTAT, per l'aggiornamento dello stato in vita delle persone con HIV e la linkabilità con il registro Tumori per indagini sulle patologie HIV correlate.

La fattibilità del progetto è garantita dalla ormai consolidata esperienza del COA nel management dei dati che storicamente confluiscono e vengono gestiti dal COA per entrambi i sistemi di sorveglianza HIV e AIDS, nonché dall'expertise del COA a livello nazionale ed internazionale nel campo dell'epidemiologia e della sorveglianza epidemiologica dell'infezione HIV e dell'AIDS. Infatti, dal 1982 il COA coordina la raccolta sistematica dei dati AIDS, raccolta che nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di sorveglianza nazionale assegnato al COA. Inoltre, dal 2008 il COA coordina il sistema di sorveglianza nazionale dell'infezione da HIV che raccoglie le notifiche delle persone che risultano positive per la prima volta al test HIV. Il COA è ECDC contact point per l'Italia per la sorveglianza dell'HIV, dell'AIDS e delle infezioni sessualmente trasmesse.

Le criticità consistono essenzialmente nella difficoltà di uniformare la sorveglianza HIV, essendo alcuni sistemi regionali attivi da oltre 10 anni ed ormai consolidati, e nella necessità di trovare un identificativo univoco che consenta la linkabilità dei dati tra registri (HIV, AIDS, morte, tumori, ecc).

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
<i>Personale</i>	<i>0,00</i>
<i>Beni e servizi</i>	<i>22.000,00</i>
<i>Missioni</i>	<i>20.000,00</i>
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	<i>20.000,00</i>
<i>Spese generali</i>	<i>5.987,00</i>
Totale	67.987,00

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.

Il Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e il Registro Nazionale AIDS (RNAIDS) costituiscono due basi di dati che vengono permanentemente aggiornate dall’afflusso continuo delle segnalazioni inviate dalle regioni e dai centri segnalatori al Centro Operativo AIDS (COA) dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS).

I dati raccolti dai due Sistemi di Sorveglianza, AIDS e HIV, vengono annualmente inviati all’European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Il COA pubblica annualmente un fascicolo del Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità dedicato all’aggiornamento di questi due flussi di sorveglianza. Il Notiziario del 2017 ha presentato i dati nazionali delle nuove diagnosi di infezione da HIV aggiornati al 31 dicembre 2016 e pervenuti al COA entro il 31 maggio 2017. Alla stesura del fascicolo del Notiziario hanno contribuito anche i componenti dell’Advisory Board sulla Sorveglianza delle infezioni da HIV/AIDS (costituito da rappresentanti delle due Sezioni del CTS e del Ministero della salute).

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

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.

Inoltre, tali risultati 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

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 terminato nel 2017.

L'attività di ricerca svolta nell'ambito del progetto ha inteso analizzare se e come vengano applicati, all'interno degli istituti di pena italiani, i principi e le strategie di riduzione del danno intesa come prevenzione della diffusione di malattie infettive, con un focus particolare all'HIV/AIDS. Nello specifico, l'analisi si è concentrata sul livello di applicazione delle 15 azioni raccomandate nel documento congiunto di UNODC-ILO-UNPD-WHO-UNAIDS *“HIV prevention, treatment and care in prisons and other closed settings: a comprehensive package of interventions”*, in alcuni ambiti territoriali individuati.

Il contesto carcerario costituisce un *setting* particolarmente significativo in tema di prevenzione della diffusione di malattie infettive. La stessa OMS riporta nel documento sopra citato che nel mondo la prevalenza di HIV e IST, HBV e HCV, tra la popolazione detenuta è da 2 a 10 volte, e in alcuni paesi anche 50 volte, maggiore rispetto alla popolazione generale. Per questo da più parti è

stata sollevata la richiesta di avviare, all'interno delle carceri, degli interventi volti a contrastare la diffusione dell'HIV e delle IST.

Nella programmazione e realizzazione di questo studio, una prima criticità è stata la difficoltà di accesso ai dati. Se, infatti, l'istituzione penitenziaria è un contesto sociale che, per sua natura, risulta impermeabile e di non agevole accesso da parte del ricercatore esterno, al contempo è noto come l'indisponibilità di dati riguardi specificatamente l'ambito sanitario penitenziario, soprattutto in seguito all'entrata in vigore della riforma della sanità penitenziaria. Come noto, tale riforma ha trasferito la gestione del servizio sanitario penitenziario al Servizio Sanitario Nazionale, incorporandolo quindi dall'amministrazione penitenziaria, che ne era responsabile fino all'entrata in vigore della legge (con il DPCM 1 aprile 2008). Tale riforma ha determinato un impatto tale da produrre degli effetti in tutti gli ambiti dell'erogazione delle prestazioni sanitarie, compresa la complessa area della prevenzione. In tal senso, nell'analizzare l'oggetto di indagine del progetto, non è possibile ignorare la portata e le implicazioni che quel passaggio ha determinato, anche sulla questione della prevenzione e, conseguentemente, sulla riduzione del danno intesa nell'accezione di cui sopra. Si è scelto di adottare una metodologia di indagine prettamente di carattere qualitativo. Anche in considerazione delle criticità dell'oggetto di indagine e delle esigenze di carattere esplorativo, si è valutato di coinvolgere un campione di persone detenute, operatori sanitari e operatori penitenziari, in quanto tutte figure interessate, a vario titolo, dall'implementazione di interventi di carattere sanitario all'interno degli istituti di pena. Nello specifico, si è scelto di utilizzare gli strumenti dell'intervista semi-strutturata (individuale e collettiva) con gli operatori e del *focus group* con le persone detenute utenti del servizio sanitario. Nel disegno della ricerca si è ipotizzato di coinvolgere 9 istituti di pena. Gli istituti sono stati scelti in maniera tale da coprire una rappresentanza territoriale ampia e tale da abbracciare Nord, Centro e Sud Italia. In una prima fase si era ipotizzato di coinvolgere un universo di 50 operatori (nello specifico, per i due terzi circa del campione, il personale sanitario, per il restante terzo, il personale penitenziario) e di realizzare un *focus group* con persone detenute in ognuno dei 9 istituti coinvolti. Il primo risultato, del progetto, seppur non misurabile con indicatori oggettivi, è stato sicuramente quello di “aver aperto le porte” del carcere alla tematica della riduzione del danno e dei rischi connessi alla prevenzione delle infezioni da HIV e IST. Tale tema non era e non è tuttora affatto scontato in un'Istituzione chiusa, dove persistono forti tabù e pregiudizi.

A ulteriore dimostrazione di questo occorre sottolineare il perdurare di una forte chiusura rispetto all'eventualità di distribuire profilattici e soprattutto siringhe sterili, in quanto attività connesse a due

comportamenti non ammissibili all'interno dell'istituzione carceraria – la sessualità e l'uso di droga. Ad oggi, la distribuzione di materiale di profilassi è stata possibile solo al momento dell'uscita dal carcere, quindi quando la persona ritorna allo stato libero, e da parte del personale sanitario. La percepita scabrosità dei comportamenti associati alla prevenzione di HIV, può essere superata dall'avvio di azioni più capillari per innescare un cambiamento culturale, cambiamento comunque già avviato dal progetto. Sia l'attività di ricerca che la proposta di sperimentare azioni di questo tipo hanno infatti confermato la necessità di lavorare all'individuazione di strategie di superamento degli ostacoli, in primis di carattere culturale, in tal senso. L'esperienza dello scambio di buone prassi sembra vada in questa direzione. La possibilità offerta dal progetto, rappresentata dall'incontro tra le direzioni penitenziarie e sanitarie di carceri italiane con la direzione e i referenti sanitari di un istituto penitenziario di Barcellona, ha permesso di innescare dinamiche innovative su modelli di successo registrati nell'Unione Europea.

Inoltre, se era ampiamente prevedibile la difficoltà rappresentata dalla possibilità di distribuire materiali di profilassi, occorre però sottolineare che in quasi tutti gli altri punti delle linee guida sono emerse talune criticità nell'implementazione. Dalla mappatura sulle attività formative/informative realizzate negli istituti oggetto della ricerca, è emersa, pur con una significativa disomogeneità tra struttura e struttura, una sostanziale diffusa mancanza di sistematicità nell'offerta formativa. Corsi, eventi, progetti, vengono in genere proposti e realizzati in maniera estemporanea e, soprattutto, raggiungono un numero molto limitato di persone detenute. Questa frammentarietà dell'offerta informativa e formativa all'interno delle carceri italiane, congiuntamente alla scarsità di risorse messe strutturalmente a disposizione per questo tipo di attività, paradossalmente è stato un elemento che ha favorito gli interventi progettuali, unitamente all'attualità delle tematiche, sovente poco discusse negli ambiti detentivi. In particolare, l'attualità dei temi legati alla prevenzione e riduzione dei rischi di HIV e IST, ha suscitato molto interesse da parte dei detenuti, rendendo ancora più interessanti, stimolanti e graditi (unitamente alla competenza degli operatori) gli input offerti dagli incontri stessi.

Tuttavia, la sostanziale impossibilità di accedere in maniera libera e spontanea alle varie attività proposte all'interno del carcere, fa sì che in genere la selezione da parte delle amministrazioni penitenziarie veda il coinvolgimento di persone più “strutturate”, magari già inserite in percorsi trattamentali di vario livello, spesso già dotate di maggiori strumenti personali e sociali, con la conseguenza che restano escluse le persone che forse avrebbero più bisogno di formazione su questi

temi. Il caso delle persone detenute straniere (pari a circa un terzo del totale della popolazione detenuta), con tutte le difficoltà linguistiche e di integrazione culturale che le accompagna, è emblematico in tal senso. La grande scarsità di mediatori culturali, riscontrata in tutti gli istituti penitenziari, rappresenta un forte ostacolo all'accesso ai diritti, soprattutto in campo sanitario.

Un'altra criticità emersa riguarda la difficoltà ad avere dati sulle trasmissioni di malattie infettive all'interno del carcere. La permanenza nel sommerso di comportamenti a rischio, unitamente alla scarsa possibilità di realizzare degli screening in itinere, di fatto impedisce di avere un quadro dettagliato della trasmissione di HIV e altre malattie infettive all'interno del carcere e, di conseguenza, del carattere patogeno di tale istituzione.

Lo stesso accesso alle cure in caso di HIV e altre malattie infettive, seppur garantito in generale con modalità equivalenti all'esterno, presenta in alcuni casi preoccupanti criticità in termini di continuità delle cure (soprattutto in ingresso), tanto da arrivare, in uno degli istituti coinvolti nella ricerca, alla sostanziale impossibilità per i medici di prescrivere terapie utilizzate prima dell'ingresso. Uno dei più importanti esiti del progetto è stato non solo mettere in evidenza il rapporto dissociato tra il Servizio sanitario interno al carcere e quello esterno per la continuità delle terapie antiretrovirali, ma soprattutto favorire lo scambio di informazioni e di buone prassi tra le istituzioni coinvolte, arrivando alla stesura di un protocollo condiviso.

Più in generale, il mancato rispetto del principio di equivalenza delle cure, prescritto dalle linee guida così come dalle normative nazionali e internazionali in tema di tutela della salute in carcere, è emerso in vari aspetti: dalla violazione del diritto alla privacy, alla stigmatizzazione che permea l'ambiente carcerario, alla sfiducia trasversale che connota la relazione medico-paziente detenuto. Uno dei maggiori ostacoli con cui si è scontrato il progetto è lo scetticismo sulla validità (e quindi sulla reale efficacia) espresso da parte delle Direzioni Penitenziarie e talvolta anche da quelle Sanitarie, relativamente agli interventi raccomandati dalle Linee Guida internazionali. La diffusa non conoscenza delle stesse, la difficoltà ad attribuire alle stesse una valenza scientifica e soprattutto il fatto che alcuni operatori non ritengano tale tema prioritario nelle carceri, ha rallentato i tempi di realizzazione delle attività, arrivando in un caso ad impedirle.

Un altro dei maggiori limiti del progetto è stata la tempistica progettuale. Sensibilizzare i destinatari, sia finali che intermedi, che risultano essere in parte o del tutto a digiuno delle informazioni riportate e degli interventi efficaci, che dovrebbero essere quindi realizzati nell'ambito della prevenzione e riduzione dei rischi, necessita di tempi più ampi. Non ha favorito il trasferimento e la nomina di

alcuni dirigenti di sezione, e spesso degli stessi Direttori Penitenziari, figure cui si è fatto riferimento per la presentazione e avvio delle attività progettuali. Il turnover dei direttori ha determinato che ogni volta bisognasse “ripartire da capo” perché il cambio determinava una soluzione nella continuità. Inoltre, le difficoltà comunicative tra le varie figure preposte all’organizzazione e gestione degli istituti penitenziari ha determinato una conseguente lentezza nell’attivazione degli interventi, nonché un grande impiego di risorse umane per l’organizzazione degli incontri propedeutici alla realizzazione delle attività progettuali.

In conclusione, il progetto sottolinea la necessità e l'urgenza di strutturare interventi di carattere culturale come premessa indispensabile all'implementazione di attività di prevenzione e sensibilizzazione sulla trasmissione di malattie infettive, anche in considerazione del fatto che la riforma dell'ordinamento penitenziario, tra le varie misure, prevede l'emanazione di norme in materia di diritto all'affettività delle persone detenute. Per intervenire in maniera efficace in termini di prevenzione all'interno del contesto penitenziario, la formalizzazione di documenti programmatici, accordi e protocolli operativi con l'amministrazione penitenziaria, volti al superamento degli ostacoli strutturali, sembra dunque rappresentare un aspetto centrale e prioritario, pur nel pieno rispetto delle autonomie di competenza sancito dalla riforma della sanità penitenziaria.

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

Il report finale è consultabile al seguente link:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_200_listaFile_itemName_6_file.pdf

Voci di costo	Totale	Richiesto al Ministero
BENI E SERVIZI	67800	67800
PERSONALE		
Personale dipendente UNITO	9.936	0
Personale a contratto	35.200	35.200
MISSIONI	6.000	6.000
SPESE GENERALI		
Costi pubblicazione	4.000	4.000
TOTALE	122.936	113.000

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, ancora in corso. Le regioni coinvolte sono 15 rappresentando tutto il territorio italiano. Sono coinvolte 9 associazioni, il Coordinamento Nazionale Comunità di Accoglienza, CNCA, operante in 18 regioni, ha il ruolo di associazione Capofila e fa parte del Comitato Tecnico Sanitario, sezione M.

L’obiettivo generale del progetto è quello di effettuare un’analisi dei modelli di intervento di prevenzione HIV e riduzione del danno nelle carceri attualmente in corso, implementazione e ulteriore sviluppo degli stessi, coinvolgendo più attori istituzionali e non, al fine di ottenere un consenso che aumenti il grado fattibilità e trasferibilità, e faciliti una disseminazione capillare del modello in un numero maggiore di carceri italiane.

Per approfondimenti su Dati relativi al fenomeno, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2016, alla pagina 30 del seguente link:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2630_allegato.pdf

Piano finanziario generale

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

Nel 2017 è stato finanziato il seguente progetto: *“Linkage to care in HIV. Un ulteriore tassello all’analisi del continuum of care in HIV in Italia”*, coordinato dall’Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani – IRCCS, della durata di 18 mesi.

Gli interventi finalizzati a favorire una diagnosi tempestiva e l’accesso ed il mantenimento in cura delle persone con infezione da HIV nelle strutture sanitarie specializzate sono divenute negli ultimi anni un aspetto centrale delle strategie di controllo dell’infezione da HIV. Un appropriato “Continuum delle Cure” delle persone con infezione da HIV infatti è rilevante sia per la prognosi di

ogni paziente (Mugavero 2013) che per ridurre la trasmissione di HIV a livello di comunità (Das 2010). Questa impostazione è stata fatta propria dal Programma delle Nazioni Unite su HIV/AIDS (UNAIDS) che ha lanciato l'obiettivo "90-90-90", secondo il quale entro il 2020 a livello globale il 90% delle persone che vivono con HIV dovrebbe ricevere una diagnosi, il 90% delle persone che ha ricevuto una diagnosi dovrebbe essere in terapia con farmaci antiretrovirali ed il 90% delle persone trattate dovrebbe raggiungere una soppressione virale (UNAIDS 2014).

La continuità delle cure per l'infezione da HIV può essere compromessa in varie fasi e influenzata da diversi fattori che comprendono la diagnosi tardiva di HIV, insufficiente contatto con l'ambiente di cura (Linkage to Care - LtC), inizio tardivo della terapia antiretrovirale (ART), cura irregolare e scarso mantenimento nel progetto di cura ("Retention in Care") (Gardner 2011). Ne consegue che anche nei Paesi industrializzati il continuum delle cure per HIV è lontano dall'essere ottimale. I dati degli Stati Uniti relativi al 2014 mostrano che la proporzione di persone con HIV con soppressione virologica è pari al 49% (<https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2017/HIV-Continuum-of-Care.html>), mentre un'analisi dei dati relativi ad 11 Paesi europei per il 2013 ha rilevato una proporzione del 60% e comunque al di sotto dell'obiettivo UNAIDS (Gourlay A, et al. Clin Infect Dis. 2017).

Numerosi studi negli ultimi anni hanno esaminato i fattori correlati a mancato o ritardato LtC, che possono essere classificati in tre categorie: fattori legati all'organizzazione dei servizi sanitari, fattori sociali e fattori individuali (Bauman LJ, 2013; Broaddus MR 2015).

Per quanto riguarda la situazione nel nostro Paese, molto limitati sono i dati per quanto riguarda la quantificazione del mancato o ritardato LtC e dei relativi determinanti.

Uno studio condotto alcuni anni or sono su persone con HIV arruolate nella coorte ICONA, aveva rilevato come il 26% avesse avuto accesso a cure specialiste oltre 6 mesi dopo la diagnosi di infezione da HIV, ed aveva identificato l'uso di sostanze come il principale determinante di ritardato LtC (Girardi 2004). Più recentemente, uno studio condotto nell'ambito del sistema di sorveglianza HIV di Modena (Lazzaretti 2012) su 962 adulti residenti in provincia di Modena diagnosticati tra il gennaio 1996 e dicembre 2011 mostrava che 891 (92,6%) erano legati alle cure. Altri dati preliminari provengono da uno studio pilota condotto all'Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani" su 881 adulti che avevano ricevuto una diagnosi di HIV nel periodo 2005-2011 (Fusco FM. ICAR 2014). Di questi, 83 (9.4%) non erano legati alle cure.

Le organizzazioni e reti di persone sieropositive presenti nella comunità possono svolgere un ruolo fondamentale nella risposta all'HIV. Una serie di studi ha analizzato in particolare il ruolo che i pari possono svolgere per favorire il LtC delle persone con HIV (Genberg BL, 2016).

In progetti precedenti è stato dimostrato come nel nostro Paese le associazioni possono svolgere un ruolo fondamentale nel contrastare il fenomeno della diagnosi tardiva dell'infezione da HIV tramite progetti di offerta di test per HIV in contesti diversi dai servizi tradizionali con un approccio community-based (Scognamiglio P. ICAR 2014). Inoltre è stato rilevato come le associazioni conducono numerosi programmi volti a favorire la *retention in care* (Piselli P, et al. ICAR 2017).

La strutturazione di questo progetto nasce dall'esigenza di quantificare il fenomeno del mancato/ritardato LtC in Italia e dalla necessità di analizzarne i determinanti partendo da punti di vista diversi: centri di malattie infettive che osservano il paziente recentemente diagnosticato e ne raccolgono la storia, servizi che propongono il test ed avviano le persone positive ai centri di cura, persone con diagnosi recente di infezione da HIV. Lo scopo finale del progetto è quello di produrre evidenze sulla base delle quali sia possibile proporre soluzioni ed interventi da mettere in atto nei diversi contesti analizzati.

La prima linea di attività prevede uno studio in centri clinici specializzati per l'assistenza a persone con HIV localizzati su tutto il territorio nazionale (almeno 1 centro per ogni macroarea come definite più avanti). A partire dai dati esistenti, verrà effettuata una raccolta retrospettiva di dati epidemiologici, demografici e clinici sui pazienti entrati in cura per HIV nel periodo 2015-2017. Verranno valutate la prevalenza di LtC 'ritardato' (visita specialista e viremia HIV/conta Linfociti CD4 eseguiti oltre 3 mesi dal primo test positivo) e paragonate le caratteristiche di persone con LtC ritardato con quelle delle persone con LtC tempestivo, inclusa la tipologia del servizio dove è stato eseguito il test. Verranno esplorate diverse definizioni di ritardo di LtC, e l'intervallo tra il primo test positivo e l'inizio della terapia antiretrovirale. Laddove applicabile, si indagherà anche l'intervallo tra il sospetto clinico e la diagnosi. Verrà valutata la possibilità di estrarre i dati rilevanti dai database di studi osservazionali multicentrici ai fini di aumentare la rappresentatività del campione studiato.

La seconda linea di attività prevede la realizzazione di un'indagine trasversale da eseguirsi nei territori corrispondenti ai Centri clinici individuati coinvolti nello studio di cui alla linea di attività 1. L'indagine verrà svolta nei Centri test territoriali (non situati in strutture che hanno ambulatori specialistici HIV), servizi di offerta del test gestiti dalle associazioni e in un campione di farmacie

che vendono l'autotest. Verrà verificata l'esistenza di programmi per favorire il LtC delle persone risultate positive e di sistemi di verifica dell'effettiva entrata in cura realizzati con il consenso dell'interessato ottenuto al momento del test. Verranno quindi rilevate le caratteristiche dei programmi esistenti.

La terza linea di attività prevede un'indagine conoscitiva, realizzata sempre nelle medesime aree, tra le persone con diagnosi recente di infezione da HIV. Scopo dell'indagine sarà raccogliere i percorsi individuali dal momento della prima comunicazione di diagnosi di infezione da HIV sino al momento della prima prescrizione di farmaci ARV, valutarne la durata temporale e le difficoltà/opportunità incontrate. L'indagine verrà svolta sia su persone che vengono in contatto con le associazioni, sia tramite web. Laddove applicabile, si indagherà anche l'intervallo intercorso tra il sospetto diagnostico e la diagnosi.

A conclusione del progetto verrà realizzato un workshop a cui verranno invitati membri delle associazioni partecipanti e personale dei centri clinici e di test. Il workshop sarà finalizzato alla presentazione dei dati emersi negli studi condotti nel progetto e di alcuni programmi di intervento già operativi e considerati di successo. Verranno inoltre invitati esperti stranieri che possano illustrare l'esperienza in merito in altri paesi Europei. Verrà elaborato un documento sintetico di raccomandazioni sulle strategie per migliorare il LtC in Italia.

Il punto di forza del progetto è la rete di associazioni radicata a livello nazionale, che in larga parte hanno già collaborato tra loro in diversi progetti. Va sottolineato inoltre che le associazioni coinvolte nel progetto hanno un legame consolidato con i segmenti di popolazione che si intende raggiungere. Hanno manifestato la loro disponibilità a partecipare al progetto: ANLAIDS onlus, ARCIGAY – Associazione LGBT Italiana, Caritas Italiana, Circolo di cultura omosessuale “Mario Mieli”, Coordinamento Italiano Case alloggio per persone con HIV/AIDS (C.I.C.A.), CNCA, Fondazione Villa Maraini, LILA, NADIR, NPS Italia onlus-Network Persone Sieropositive, PLUS onlus.

Il progetto appare coerente con le azioni previste dal Piano Nazionale di Interventi contro HIV e AIDS 2017. In particolare questo Piano prevede interventi volti a “Garantire in tempi brevi la diagnosi e il collegamento al percorso di cura (Strategie di diagnosi e linkage to care)” ed in tale ambito identifica tra gli interventi proposti “Individuare opportune strategie per massimizzare l'avvio al trattamento con la partecipazione di tutti gli attori (comunità scientifica e associazioni di pazienti e/o comunità colpite).”

OBIETTIVO GENERALE: Valutare le criticità presenti sul territorio italiano in merito al Linkage to Care (LtC) delle persone che ricevono una diagnosi di infezione da HIV.

OBIETTIVO SPECIFICO 1: Analizzare l'entità del ritardato LtC e identificare le caratteristiche delle persone a più alto rischio.

OBIETTIVO SPECIFICO 2: Raccogliere dati sull'esistenza e le caratteristiche di programmi per favorire il LtC.

OBIETTIVO SPECIFICO 3: Analizzare le motivazioni del mancato o ritardato LtC in persone che ricevono una diagnosi di infezione da HIV.

OBIETTIVO SPECIFICO 4: Contribuire alla formazione degli operatori dei servizi pubblici e delle associazioni di volontariato sul problema del Linkage to Care delle persone con HIV.

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
<i>Personale</i>	45.300
<i>Beni e servizi</i>	41.000
<i>Missioni</i>	14.500
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	4.000
<i>Spese generali</i>	6.341
Totale	111.141

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 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, alla necessità di indagini epidemiologiche ed epidemiologico/molecolari di sorveglianza dell'infezione da HIV e più in generale delle malattie sessualmente trasmesse o trasmesse attraverso il sangue in popolazioni fragili, quali migranti, tossicodipendenti, uomini che fanno sesso con uomini, ma anche nella comunità dei detenuti, chiusa e sovraffollata in strutture spesso fatiscenti, dove la probabilità di trasmettere queste infezioni insieme alla tubercolosi è estremamente elevata.

O, anche, alla necessità di nuove strategie per prevenire l'infezione o ridurre la progressione della malattia e/o migliorare l'effetto delle terapie antiretrovirali, quali, ad esempio quelle vaccinali, come il vaccino basato sulla proteina Tat, sviluppato dall'ISS, che ha concluso due sperimentazioni cliniche di fase II ed è pronto per la sperimentazione clinica finale.

O, ancora, alle esigenze di gestione dei pazienti ormai in terapia antiretrovirale da molti 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, all'esigenza di ridurre l'elevata quota di malati di AIDS che scoprono di essere sieropositivi tardivamente e a ridosso della diagnosi di AIDS e che, pertanto, rispondono più scarsamente alla terapia.

O anche, alla necessità di identificare i siti dove il virus si nasconde (serbatoi virali) e di sviluppare approcci terapeutici (farmaci e vaccini terapeutici) in grado di agire sui serbatoi virali e portare alla completa eliminazione del virus.

Oppure, 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, infine, 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 con HIV, 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.

Quanto sopra esposto indica che l'AIDS non è assolutamente una malattia sotto controllo, per ottenere il quale sono invece necessari impegni economici adeguati per la messa in atto di strategie di sorveglianza, di prevenzione, e cura e per il potenziamento della ricerca applicata, clinica e socio-comportamentale, al fine di limitare i costi futuri per la Sanità Pubblica e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

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.

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. Al fine di ottenere, inoltre, 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 singole regioni a partire da anni precedenti all'istituzione della sorveglianza e in anni differenti per ciascuna di esse.

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 raggiungendo così una copertura del Sistema di sorveglianza del 100%.

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

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 in prima istanza dalle regioni che, a loro volta, li inviano al COA.

Questo rapporto presenta i dati nazionali delle nuove diagnosi di infezione da HIV aggiornati al 31 dicembre 2016 e pervenuti al COA entro il 31 maggio 2017.

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 al 2016 l'aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV veniva effettuato utilizzando le schede pervenute al COA entro giugno dell'anno successivo alla diagnosi. Nel 2017, al fine di allinearsi alle scadenze stabilite dall'ECDC, la scadenza per l'invio dei dati dalle regioni al COA è stata anticipata

da giugno a maggio. Si sottolinea che i dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV relativi agli ultimi anni potrebbero essere lievemente sottostimati a seguito di un ritardato invio di alcune schede dai centri clinici ai centri di coordinamento regionale. Tale fenomeno, peraltro, è comune ai sistemi di sorveglianza delle malattie infettive.

In questo rapporto è stata calcolata una stima del ritardo di notifica per il 2016 e per gli anni precedenti sulla base del ritardo delle segnalazioni osservato negli ultimi 3 anni (ad esempio, diagnosi effettuate nel 2015 ed arrivate al COA nel 2017). Con i dati oggi disponibili, è possibile specificare che la correzione per ritardo di notifica che era stata calcolata per il 2014 è risultata considerevolmente corretta: nel 2014 erano state segnalate 3.695 nuove diagnosi che la correzione per ritardo di notifica portava a 3.833; quest'anno, con l'integrazione delle nuove segnalazioni arrivate al 31 maggio 2017, per il 2014 risultano 3.796 nuove diagnosi. La correzione del ritardo di notifica viene calcolata attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC.

Distribuzione geografica delle nuove diagnosi di infezione da HIV

Nel periodo 2010-2016 sono state segnalate 26.643 nuove diagnosi di infezione da HIV, relative agli anni ed alle regioni che raccoglievano tali segnalazioni. La regione che nel 2016 ha segnalato il maggior numero di casi è stata la Lombardia, seguita dal Lazio e dall'Emilia-Romagna.

Dal 2010 al 2016 sono state segnalate, entro maggio 2017, rispettivamente 4.005, 3.887, 4.140, 3.815, 3.796, 3.549 e 3.451 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 2016, è stato stimato che ai casi finora pervenuti al COA manca ancora un 7,6% di segnalazioni.

La differenza tra il numero dei casi residenti e quello dei casi segnalati alla sorveglianza fornisce informazioni utili sulla mobilità degli individui e sull'offerta assistenziale di alcune regioni. Le regioni che hanno un numero di casi residenti maggiore rispetto ai casi segnalati (Piemonte, Veneto, Abruzzo, Molise, Puglia, Calabria, Sicilia, Sardegna) hanno "esportato" casi in termini assistenziali; viceversa, quelle con più casi segnalati rispetto ai casi residenti (Valle D'Aosta, Liguria, Lombardia, P.A. di Trento, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Lazio, Campania, Basilicata) ne hanno "importati" da altre regioni. Nel 2016 più della metà delle segnalazioni sono pervenute da quattro regioni: Lombardia (19,4%), Lazio (14,6%), Emilia-Romagna (8,4%) e Sicilia (8,3%).

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 che avevano attivato un sistema di sorveglianza) 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 lieve diminuzione nella fascia di età sopra i 25 anni mentre è sostanzialmente stabile nella fascia di età 15-24 anni, sia negli uomini che nelle donne.

Nel 2016 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 si osserva nel Portogallo, quella più bassa in Germania; nel 2016 Italia e Grecia hanno registrato incidenze simili intorno al 5,7 per 100.000 residenti.

L'incidenza più alta nel 2016 è stata osservata nel Lazio (8,5 per 100.000 residenti) e quella più bassa in Calabria (1,3 per 100.000 residenti). L'incidenza per area geografica di residenza mostra valori più elevati al Centro seguita al secondo posto dalle regioni del Nord ed infine dal Sud e Isole. Nella maggior parte delle regioni l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV presenta un andamento alquanto stabile tra il 2007 e il 2016, mentre in alcune regioni (Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia ed Emilia Romagna) sembra essere in diminuzione ed in altre (Liguria e Sicilia) in aumento.

Genere ed età alla diagnosi di infezione da HIV

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 3,3 nel 2016 (2.654 M/796 F). La proporzione di femmine tra le nuove diagnosi è diminuita negli ultimi 15 anni, passando da 33,7% nel 2001 a 23,1% nel 2016.

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: 28-46 anni) nel 2016 (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 2016 per gli MSM l'età mediana passa da 36 anni a 37 anni, per gli eterosessuali maschi da 40 a 41 anni, per le eterosessuali femmine

da 35 anni a 36 anni e per i consumatori di sostanze per via iniettiva - Injecting Drug User (IDU) - da 40 anni a 41 anni.

Riguardo alla distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per classe di età e genere, ad esclusione della fascia di età 0-14 anni nella quale si riportano pochissimi casi, nelle classi d'età successive la proporzione di maschi aumenta progressivamente all'aumentare dell'età e la classe d'età con maggiore differenza per genere è ≥ 70 anni con 92,5% di maschi e 7,5% di femmine.

Analizzando la distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV, per classe di età e modalità di trasmissione. Le più alte proporzioni di MSM si riscontrano nelle fasce di età 20-24 anni e 25-29 anni (rispettivamente 42,4% e 44,5%). Le più alte proporzioni di eterosessuali maschi si osservano nelle classi di età 15-19 anni (38,7%), 60-69 anni (39,7%) e ≥ 70 anni (57,5%). La classe con la più alta proporzione di eterosessuali femmine è 20-24 anni (30,3%).

Le classi di età numericamente più rappresentate sono state quella di 30-39 anni (29,1% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 13,2 nuovi casi per 100.000 residenti, e quella di 40-49 anni (25,0% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 8,9 nuovi casi per 100.000 residenti. La classe di età 25-29 anni (13,6% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) ha riportato l'incidenza più alta: 14,8 nuovi casi per 100.000 residenti. Distribuzione analoga si osserva nelle incidenze per genere con valori di circa 3 volte superiori nei maschi rispetto alle femmine.

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 2,8% nel 2016, 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 47,6% nel 2016 e i casi attribuibili a trasmissione tra MSM nello stesso periodo sono aumentati dal 6,3% al 38,0% (dati non mostrati).

Nel 2016 la modalità "trasmissione verticale" ha contribuito per lo 0,3% (9 casi) del totale dei casi segnalati e la modalità "sangue e/o emoderivati" per lo 0,2% (6 casi dovuti a trasfusioni effettuate all'estero).

In numeri assoluti, dal 2010 le diagnosi più numerose sono state riportate in MSM, quindi in eterosessuali maschi e successivamente in eterosessuali femmine. Per tutte le modalità di trasmissione si osserva dal 2012 una lieve costante diminuzione del numero di casi.

Per tutte le modalità di trasmissione si osserva dal 2012 una stabilità nel numero di casi nella fascia di età 15-24 ed una lieve diminuzione nella fascia ≥ 25 anni.

Nel 2016, considerando le regioni con un numero di nuove diagnosi di infezione da HIV ≥ 100 ed analizzando solo le nuove diagnosi di infezione da HIV che riportano la modalità di trasmissione, (esclusa la trasmissione verticale) (3.051 casi), le proporzioni maggiori di nuove diagnosi di infezione da HIV con modalità di trasmissione MSM sono state segnalate in Piemonte (50,2%), Puglia (50,0%) e Lombardia (47,6%). Le proporzioni maggiori di eterosessuali maschi sono state osservate nelle Marche (45,2%) e in Liguria (38,1%); viceversa, la proporzione maggiore di eterosessuali femmine è stata riportata in Campania (30,9%).

Le incidenze più elevate sono state osservate a Milano e Roma. Le province di Torino, Milano, Bari, Catania, Firenze e Palermo presentano proporzioni di MSM (sui casi residenti nella stessa città) superiori o uguali al 50%. Proporzioni elevate di eterosessuali maschi sono riportate a Brescia, Bergamo e Roma; mentre Bologna e Genova 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 2016 solamente il Lazio non ha raccolto e inviato tali dati. La completezza di questa variabile è diversa tra regioni: nel 2016, il 77,5% dei casi segnalati riportava il numero dei CD4 alla diagnosi.

Nel 2016, la proporzione delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV diagnosticate con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ μ L era del 36,9%, mentre quella di coloro che avevano un numero di CD4 inferiore a 350 cell/ μ L era del 55,6%. Dal 2010 al 2016 la proporzione delle persone con meno di 200 linfociti CD4 alla diagnosi e quella delle persone con meno di 350 linfociti CD4 alla diagnosi ha mostrato un lieve aumento nel tempo (dati non mostrati). Negli anni più recenti si osserva un progressivo aumento della proporzione di stranieri tra le persone che arrivano tardi alla diagnosi.

Nel 2016, il 56,5% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età >50 anni riportava un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ μ L, mentre il 37,6% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età <25 riportava un numero di linfociti CD4 maggiore a 500 cell/ μ L. Il 48,6% degli eterosessuali maschi ed il 35,8% delle eterosessuali femmine riportava un numero di linfociti CD4

inferiore a 200 cell/ μ L; mentre il 33,6% degli MSM riportava un numero di linfociti CD4 maggiore a 500 cell/ μ L.

Stranieri 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 35,8% nel 2016 con un numero assoluto di casi in questo ultimo anno pari a 1224. Dal 2010 al 2016, la proporzione di stranieri è aumentata sia per i maschi, dal 20,6% al 28,0%, che per le femmine, dal 51,7% al 62,2% (dati non mostrati).

Dal 2010 al 2016 l'andamento del numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri è rimasto sostanzialmente stabile, mentre è evidente la diminuzione in particolare tra i maschi italiani. Nel 2016, il 60,1% 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 28-46) per le femmine.

Nel 2016, i rapporti eterosessuali rappresentavano la modalità di trasmissione più frequente tra gli stranieri: il 30,6% era costituito da eterosessuali maschi e il 34,9% da eterosessuali femmine. Gli MSM rappresentavano il 20,8% e gli IDU il 1,6% del totale delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri. Queste proporzioni sono rimaste stabili tra il 2010 e il 2016. 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 nel 2016 quasi la metà delle nuove diagnosi tra gli italiani.

Motivo di effettuazione del test

Nel 2016, la maggior parte delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test HIV per la presenza di sintomi HIV-correlati (30,7%). Altri motivi di esecuzione del test erano: in seguito a un comportamento a rischio (27,5%); in seguito a controlli di routine eseguiti presso Servizi per le Dipendenze/Servizi per le Tossicodipendenze (Ser.D/Ser.T), o presso strutture extra sanitarie (ad esempio in occasione di campagne di screening organizzate da associazioni, autotest, test in unità di strada, e così via) o presso istituti penitenziari (12,2%); in seguito ad accertamenti per altra patologia (11,3%). Tali percentuali sono state calcolate escludendo 859 segnalazioni (24,9%) per le quali non era stato riportato alcun motivo di effettuazione del test. La maggioranza delle diagnosi con motivo del test non riportato provengono da due regioni (Lazio e PA di Bolzano) che non raccolgono questo dato.

Per gli MSM il motivo del test maggiormente riportato è stato aver avuto un comportamento a rischio (38,4%), per gli eterosessuali maschi e per le eterosessuali femmine la presenza di sintomi HIV-correlati (35,0% e 27,1%, rispettivamente), per gli IDU è stato il controllo di routine (28,2%).

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 alla prima diagnosi di HIV positività). 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 (infezioni recenti). 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 da tutte le regioni su tutte le nuove diagnosi.

Nel 2016, il Piemonte, l'Emilia-Romagna e le PA di Trento e Bolzano hanno effettuato in modo pressoché sistematico il test AI: in particolare, il test è stato eseguito sul 68,9% delle 633 nuove diagnosi segnalate in queste quattro aree geografiche. Tra i testati per AI, il 16,8% 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

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 Decreto Ministeriale 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 della 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 della WHO. Quest'ultimo aggiunge, alla lista iniziale di patologie, 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 al 2016 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 alla diagnosi, quest'anno al fine di allinearci alle scadenze stabilite dall'ECDC, la scadenza per l'invio dei dati dalle regioni al COA è stata anticipata da giugno a maggio. Il numero dei casi viene corretto attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC.

Dati di mortalità AIDS

La segnalazione di decesso per 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 nel RNAIDS. I dati delle persone con AIDS diagnosticate tra il 1999 e il 2014 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 2014, ultimo anno disponibile nel database di mortalità dell'ISTAT. I dati di mortalità successivi al 2014 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 2016 sono stati notificati al COA 68.982 casi di AIDS. Di questi, 53.199 (77,1%) erano maschi, 809 (1,2%) in età pediatrica (<13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio, e 6.893 (10,0%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti (≥ 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 2016 sono stati diagnosticati 778 nuovi casi di AIDS segnalati entro maggio 2017, pari a un'incidenza di 1,3 per 100.000 residenti. Dopo il Portogallo, l'Italia presenta la più alta incidenza di AIDS tra i paesi dell'Europa occidentale.

Si evidenzia un incremento dell'incidenza di AIDS dall'inizio dell'epidemia sino al 1995, seguito da una rapida diminuzione dal 1996 fino al 2000 e da una successiva costante lieve diminuzione.

In totale, 44.254 persone con AIDS risultano decedute al 31 dicembre 2016.

La stima dei casi cumulativi (viventi e deceduti) di AIDS al 31 dicembre 2016 è di 69.082 casi.

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 vivi (anche per un solo giorno dell'anno considerato). Rappresenta il numero dei casi ancora viventi nell'anno considerato. Il numero dei casi prevalenti è riportato fino al 2014. Gli anni successivi non sono riportati in quanto i dati del registro di mortalità dell'ISTAT non sono ancora disponibili.

Distribuzione geografica

L'incidenza di AIDS per regione di residenza nell'anno di diagnosi 2016 (dati non corretti per ritardo di notifica) permette il confronto tra aree geografiche a diversa densità di popolazione. Le regioni più colpite sono nell'ordine: Liguria, Marche, Umbria, Toscana, e Molise. 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 Lecco, Terni, Livorno, Macerata, Imperia, Siena, Pistoia, Ascoli Piceno e Gorizia. 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.

Caratteristiche demografiche: età e genere

Il 65,5% del totale dei casi si concentra nella classe d'età 30-49 anni. In particolare, rispetto al 1996, è aumentata in modo rilevante la quota di casi di età ≥ 40 anni: per i maschi dal 26,9% nel 1996 al 70,4% nel 2016 e per le femmine dal 15,6% nel 1996 al 58,6% nel 2016.

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 1996 la mediana era di 35 anni per i maschi e di 32 per le femmine, nel 2016 le mediane sono salite rispettivamente a 47 e 41 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di casi di AIDS di genere femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-26% (dati non mostrati).

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 51,2% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2016 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.

Considerando la distribuzione dei casi di AIDS attribuibili a rapporti eterosessuali (17.380 casi), suddivisa in base all'origine del soggetto o al tipo di partner e al genere, si osserva che in un decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dal 1,3% nel 2005-06 allo 0,4% nel 2015-16 per i maschi, e dal 12,3% nel 2005-06 al 2,4% nel 2015-16 per le femmine) mentre è aumentata la quota degli eterosessuali con partner promiscuo (dal 96,6% nel 2005-06 al 98,5% nel 2015-16 per i maschi, e dal 82,1% nel 2005-06 al 95,2% nel 2015-16 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 2005, 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 2015-2016.

E' stato analizzato l'andamento dal 1996 al 2016 delle patologie indicative di AIDS suddivise in 6 gruppi: tumori (linfomi Burkitt, immunoblastico e cerebrale, sarcoma di Kaposi e carcinoma

cervicale invasivo), infezioni batteriche (micobatteriosi disseminata o extrapolmonare, sepsi da salmonella ricorrente, tubercolosi polmonare e infezioni batteriche ricorrenti), infezioni parassitarie (criptosporidiosi intestinale cronica, isosporidiosi intestinale cronica, polmonite da Pneumocystis carinii e toxoplasmosi cerebrale), infezioni virali (malattia sistemica da Cytomegalovirus inclusa retinite, infezione grave da Herpes simplex, leucoencefalopatia multifocale progressiva e polmonite interstiziale linfoide), infezioni fungine (candidosi polmonare ed esofagea, criptococcosi extrapolmonare, coccidioidomicosi disseminata, istoplasmosi disseminata) e altro (encefalopatia da HIV, wasting syndrome e polmonite ricorrente). Si osserva che le infezioni parassitarie 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 34,2% dei casi diagnosticati nel 2000 aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS, mentre nel 2016 tale proporzione è stata solo del 21,6%.

Inoltre, nel 2015-2016 meno del 16% dei pazienti con modalità di trasmissione sessuale (cioè con contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, rispetto a oltre il 61,8% 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.

Nel biennio 2015-2016 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. Sono state analizzate le caratteristiche dei pazienti suddivisi secondo il tempo intercorso tra il primo test HIV positivo e la diagnosi di AIDS (informazione che viene raccolta dal 1996). Si osserva che la proporzione di pazienti 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 molti soggetti arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività.

Casi di AIDS pediatrici

Fra i 68.982 casi di AIDS diagnosticati al 31 dicembre 2016, 809 (1,2%) sono casi pediatrici, cioè pazienti con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS (757 casi), o con età superiore ai 13 anni ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (52 casi); complessivamente, dall'inizio dell'epidemia a oggi, sono stati riportati 739 (91,3%) casi a trasmissione verticale, 27 (3,4%) casi attribuibili a infezione tramite sangue e/o derivati e 43 (5,3%) ad altro/non riportato. 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 739 casi pediatrici a trasmissione verticale, 363 (49,1%) sono figli di madre IDU, mentre 275 (37,2%) 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.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=aids&menu=vuoto .

Survey sulle sorveglianze HIV regionali

Studio in corso di svolgimento e privo di finanziamento per il 2017. Dipartimento Malattie Infettive.

Nel corso del 2017 ha avuto inizio una indagine sui sistemi regionali di sorveglianza HIV.

È noto che l'infezione da HIV costituisce un problema di salute sia per la persona sieropositiva, che per la sanità pubblica. Ogni anno, infatti, in Italia si osservano circa 4.000 nuove diagnosi di HIV e 800 casi di AIDS.

Il sistema nazionale di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezioni da HIV è attivo in Italia dal 2008 ed è stato istituito dal Decreto Ministeriale del 31 marzo 2008, per rispondere alle indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) al fine di monitorare l'infezione in tutti i paesi Europei e ottenere così informazioni aggiornate e comparabili sulla diffusione, l'andamento e le caratteristiche dell'infezione da HIV.

La sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV in Italia si è così affiancata al già esistente Registro Nazionale dei casi AIDS (RNAIDS) che dal 1982 raccoglie i dati sulle nuove diagnosi di AIDS notificate al Centro Operativo AIDS (COA) dai medici che pongono la diagnosi.

Il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV raccoglie le informazioni sulle persone che ricevono per la prima volta una diagnosi di positività al test HIV. I dati individuali vengono raccolti dal centro segnalatore che li invia poi al centro regionale di riferimento e da quest'ultimo vengono inviati al COA con cadenza annuale. Il sistema ha copertura nazionale dal 2012.

Ogni regione, nel tempo ha adattato la scheda proposta dal decreto e il flusso dati al contesto e alle esigenze locali dando origine così a 21 differenti sistemi regionali. Tutto ciò ha comportato una variabilità e disomogeneità tra i vari sistemi regionali con conseguenti difficoltà nell'unificazione e nell'analisi dei dati epidemiologici.

Il recente Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) prevede, tra le azioni proposte, l'intervento di unificazione dei due sistemi di sorveglianza HIV e AIDS per migliorare la conoscenza dell'epidemiologia dell'infezione da HIV attraverso un tracking specifico dei singoli casi, che si estenda dalla prima diagnosi HIV, poi alla evoluzione in AIDS e infine al decesso della persona HIV positiva.

L'obiettivo del nostro studio è descrivere i 21 sistemi regionali di sorveglianza HIV, verificare la fattibilità dell'unificazione di tali sistemi in un sistema di sorveglianza unico a livello nazionale e creare una base informativa per poter rispondere alle indicazioni del recente PNAIDS in tema di unificazione dei sistemi di sorveglianza HIV/AIDS.

Al fine di raggiungere l'obiettivo è stato costruito un questionario contenente 13 domande con 4 indicatori: copertura regionale, tempestività, correttezza e completezza dei dati. Il questionario è stato inviato a tutti i referenti dei 21 sistemi di sorveglianza.

Da una prima analisi è emerso che più della metà dei sistemi regionali adottano un metodo di raccolta dati informatizzato. Alcuni di essi non si sono adeguati completamente alla scheda

contenuta nel Decreto e altri denunciano una sotto-notifica del sistema. Nella maggioranza si registra un lieve ritardo di notifica da parte dei centri segnalatori.

I risultati preliminari dello studio sono stati pubblicati nella sezione Approfondimenti dell'Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2016 Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2017, 30(9) Supplemento 1.

Buone pratiche in tema di attività di informazione e prevenzione per le persone HIV positive.

“La Bussola. Punti cardinali per orientare la persona con HIV nella tutela dei propri diritti”

Studio privo di finanziamento per il 2017. Dipartimento Malattie Infettive.

Nel corso del 2017 è stato stilato e pubblicato, in occasione dei 30 anni di attività del Telefono Verde AIDS e IST, un vademecum dal titolo “La Bussola. Punti Cardinali per orientare la persona con HIV nella tutela dei propri diritti”.

Si tratta di un manuale, articolato in domande e risposte, che mira a far conoscere alle persone sieropositive quali siano i loro diritti e cosa fare per tutelarli.

Le tematiche affrontate sono relative agli aspetti burocratico-amministrativo-legali, riguardanti il problema dello stigma e della discriminazione delle persone con HIV.

La risposta, in un linguaggio accessibile a tutti, mira a promuovere una maggiore consapevolezza dei propri diritti e degli strumenti a disposizione per proteggerli.

È, infatti, innegabile che, laddove la persona abbia una maggiore consapevolezza dei diritti e degli strumenti predisposti dall'ordinamento per proteggerli, anche i livelli di salute pubblica e di benessere individuale e collettivo migliorano.

- È importante ad esempio, una volta ricevuta la diagnosi di sieropositività all'HIV, sapersi muovere lungo l'iter burocratico che permette di essere presi in carico da un centro di malattie infettive e ricevere, dunque, le cure necessarie con esenzione dei relativi costi.
- È fondamentale anche conoscere tutti i benefici previdenziali e assistenziali cui ha diritto la persona sieropositiva.
- È importante sapere che il datore di lavoro non può compiere indagini, chiedere informazioni sulla patologia, né in fase di selezione pre-assuntiva né in costanza di rapporto di lavoro. Laddove vi sia un'invalidità riconosciuta, può solo sapere dal medico del lavoro incaricato se vi siano attività o mansioni incompatibili con lo stato di salute del lavoratore.

- È utile sapere, se si viaggia, quali prestazioni sanitarie gratuite e quali a pagamento fornisca il paese ospitante e se vi siano ostacoli alla permanenza, al transito della persona HIV positiva o alla detenzione dei farmaci per la terapia.

L'opera può collocarsi a pieno titolo nell'area delle azioni dirette all'informazione delle persone che possono risultare più vulnerabili in seguito ad una diagnosi di sieropositività all'HIV.

Il vademecum è il risultato della collaborazione tra il Centro Operativo AIDS e l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento Malattie Infettive dell'ISS all'interno della quale si colloca il Telefono Verde AIDS e IST.

La pubblicazione è stata divulgata ed è accessibile e scaricabile dal sito www.uniticontrolaids.it, nonché, dal sito www.iss.it/ccoa/.

Piano Nazionale di interventi contro l'HIV/AIDS (PNAIDS)

Il Piano Nazionale AIDS 2017-2019, stilato e approvato nel 2017, si propone di delineare il miglior percorso possibile per conseguire gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali (ECDC, UNAIDS, OMS), rendendoli praticabili 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, si è focalizzata l'attenzione sulla lotta contro la stigmatizzazione e sulla prevenzione altamente efficace 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 nel rispetto dei diritti delle popolazioni maggiormente esposte all'HIV.

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 PLWHA
- Coordinare i piani di intervento sul territorio nazionale
- Tutelare i diritti sociali e lavorativi delle persone PLWHA

- Promuovere la lotta allo stigma
- Promuovere l'Empowerment e coinvolgimento attivo delle popolazioni chiave

Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza.

Attività priva di finanziamenti nel 2017. 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 2017 sedici anni di attività, durante i quali ha raccolto dati di esito relativi ad oltre 2900 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% (1.2% nella presente sorveglianza al dicembre 2017), 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. Nel 2017 si sono raccolti dati accurati per la valutazione di efficacia, rischi e benefici del parto vaginale in donne con HIV e carica virale non rilevabile, secondo il protocollo messo a punto dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), che costituisce l'attuale riferimento anche all'interno delle linee guida nazionali HIV. Si è anche partecipato come coorte nazionale di riferimento alla raccolta di dati sulla sicurezza embriofetale dell'uso del dolutegravir in gravidanza all'interno di un ampio studio osservazionale europeo.

L'intero progetto di sorveglianza nonostante la sua rilevanza nazionale e internazionale è da diversi anni privo di finanziamenti. In passato si sono ottenuti fondi attraverso programmi temporanei di finanziamento. La mancanza di finanziamenti stabili e non dipendenti da bandi di ricerca a carattere temporaneo ha pesantemente condizionato le attività del progetto. Il mantenimento di una efficace attività di sorveglianza in questa situazione è quindi incerto.

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 Malattie Infettive.

L'attività di *counselling* telefonico sull'HIV, sull'AIDS e sulle Infezioni Sessualmente Trasmesse (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 Nazionale 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 enti 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 e, al contempo, 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 esprima una richiesta, un bisogno, una necessità.

Dal 2012, 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.

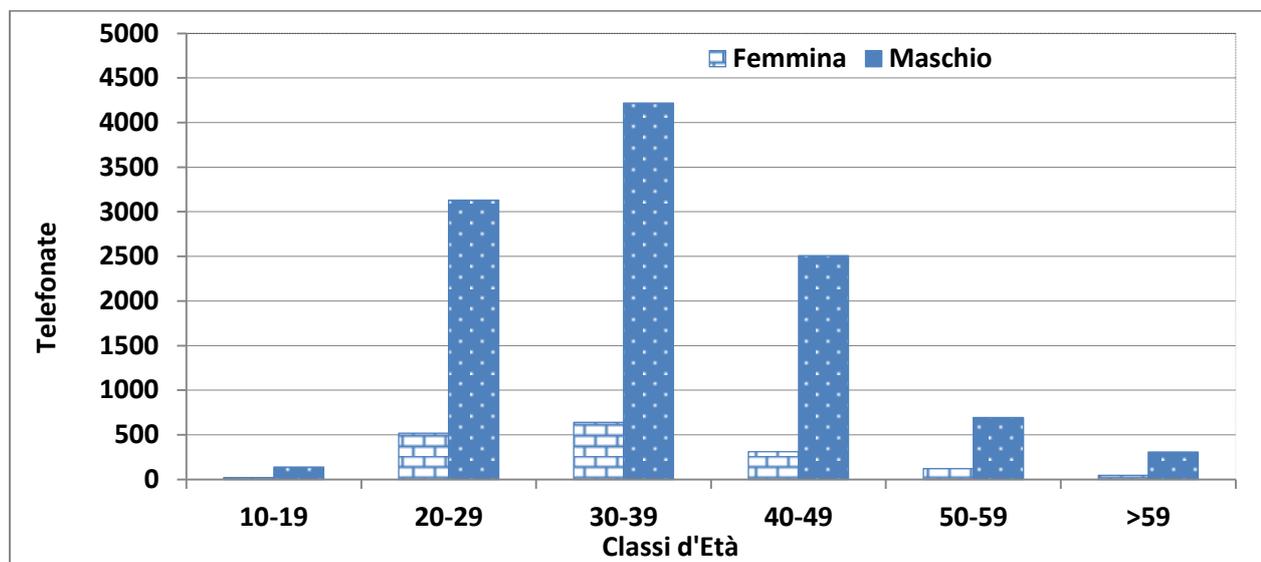
Il TV AIDS e IST, dal 2008 coordina il Network Italiano *ReTe AIDS* composto da 19 Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico, appartenenti a strutture pubbliche e non governative, presenti in diverse Regioni del Nord, Centro e Sud Italia. Nell'anno 2017, sono pervenute al Network *ReTe AIDS* complessivamente un totale di 17.934 telefonate.

Inoltre, dal 1 dicembre 2017 è stata avviata una collaborazione integrata tra il Dipartimento di Studi Linguistici e Culturali Comparati dell'Università Ca' Foscari Venezia e l'UO RCF, che ha consentito l'attivazione di un canale informativo mirato alle persone sorde, attraverso l'istituzione di un indirizzo e-mail dedicato (tvalis@iss.it), al quale accedere per un intervento di prevenzione gratuito.

Nell'arco del lungo periodo di attività (1987-2017) gli esperti del TV AIDS e IST hanno risposto a 778.877 telefonate per un totale di 2.131.628 quesiti. Nello specifico, dal 1 gennaio al 31 dicembre 2017, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 12.694 telefonate, delle quali 11.035 (86,9%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.657 (13,1%) da persone di sesso femminile e 2 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 (67,1%) a rivolgersi al Servizio e, in particolare, il 28,8% fra i 20 e i 29 anni ed il 38,3% tra i 30 e i 39 anni. L'età mediana degli utenti è di 34 anni (range interquartile

28-41). Nella Figura 1 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

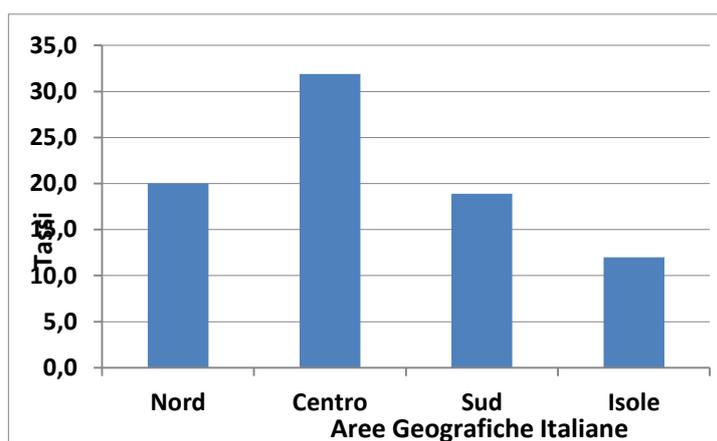
Figura 1. Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età - Frequenze assolute



Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord Italia sono giunte 5.476 telefonate (43,1%), dal Centro 3.729 (29,4%), dal Sud 2.650 (20,9%), dalle Isole 800 (6,3%), per 39 (0,3%) tale dato risulta mancante. Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti² si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto, in rapporto alla popolazione residente, dalle regioni del Centro Italia (Figura 2).

Le prime 4 province dalle quali si registra una più alta affluenza di telefonate sono nell'ordine: Roma (15,3%), Milano (10,6%), Napoli (6,0%) e Torino (3,9%).

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



² Calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2017– dati ISTAT

Nel corso del 2017, oltre i due terzi delle telefonate giunte al TV AIDS e IST sono da attribuirsi a persone che hanno dichiarato di aver avuto rapporti eterosessuali (66,9%). Fra questi sono inclusi anche i clienti di prostitute e di transessuali (24,3%), target non facile da individuare e da raggiungere, che sembra preferire l'interazione telefonica con gli esperti del TV AIDS e IST per ricevere informazioni in merito ai comportamenti a rischio di IST.

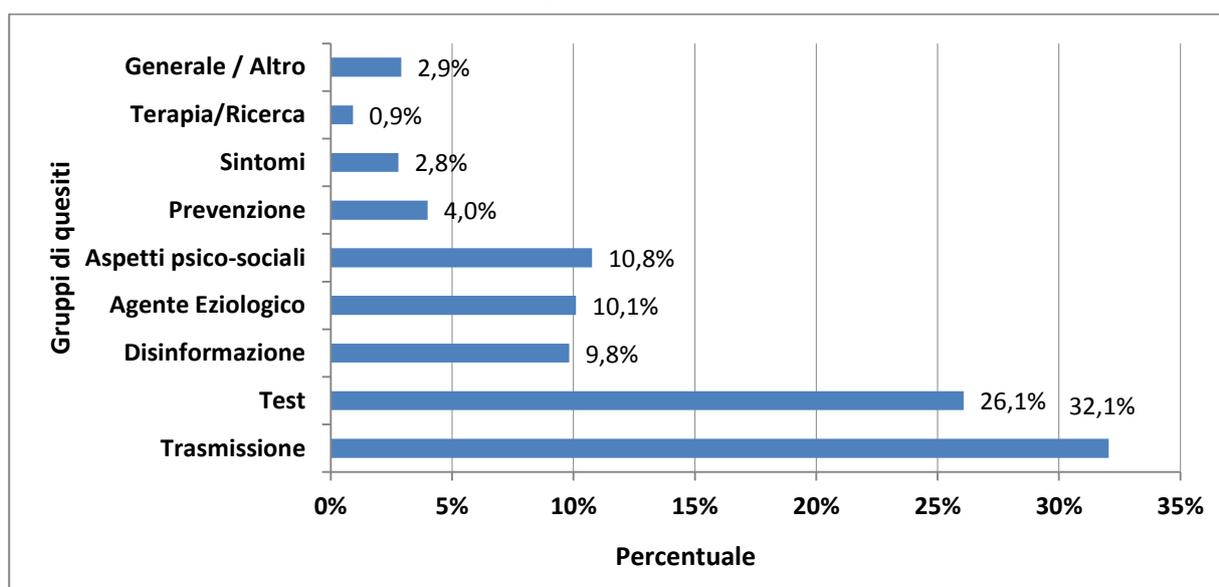
Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti che più spesso si sono rivolti al Servizio, si riscontrano, nel 22,1% dei casi, persone che, pur non avendo messo in atto comportamenti a rischio (Non Fattori Di Rischio - NFDR), temono di essersi esposti al contagio da HIV o da altri agenti eziologici.

Nel corso del 2017, la percentuale di "Nuove Telefonate" è pari al 57,6%. Si tratta di 7.307 persone che hanno scelto di rivolgersi per la prima volta al TV AIDS e IST, spesso a seguito dell'utilizzo di social network, forum e motori di ricerca.

Dai dati del TV AIDS e IST si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di telefonate nelle quali gli utenti dichiarano di aver effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV; nel 2017 tale quota è pari al 38,1%.

Dal 1 gennaio al 31 dicembre 2017 i quesiti formulati dagli utenti, all'interno del colloquio di HIV/AIDS/IST counselling telefonico, sono stati complessivamente 49.302 e hanno riguardato principalmente: le modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre IST (32,1%); le informazioni sui test, dove effettuarli, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità (26,1%); i dubbi derivanti dalla disinformazione (9,8%) (Figura 3).

Figura 3. Distribuzione percentuale dei quesiti per argomento



In riferimento alla popolazione giovanile (15 - 24 anni), nel 2017 il TV AIDS e IST ha ricevuto 1.272 telefonate (pari al 10,0% del totale delle telefonate), di queste 1.104 (86,8%) pervenute da utenti di sesso maschile e 168 (13,2%) da utenti di sesso femminile.

Attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico in materia legale

Dal febbraio 2012 ad oggi sono pervenute 522 richieste di consulenza per un totale di 704 quesiti prevalentemente su tematiche riguardanti aspetti legislativi in materia di HIV/AIDS/IST.

Nel solo anno 2017, 73 persone si sono rivolte al TV AIDS e IST, chiedendo chiarimenti e indicazioni di natura legale. Gli utenti che usufruiscono dell'intervento di counselling in materia legale, in linea con quanto già rilevato dalla panoramica totale delle telefonate, sono in maggioranza persone di sesso maschile (79,5%).

L'età mediana di tali utenti è di 45 anni (range interquartile 37-56). La percentuale di persone con l'HIV che hanno richiesto una consulenza legale è pari al 82,2% del totale e risulta anche significativa la percentuale (12,3%) di persone-utenti "Non Fattori Di Rischio" che telefonano 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 (42,5%).

I quesiti posti dagli utenti riguardano per lo più aspetti di legislazione su HIV/AIDS, specie con riferimento alle implicazioni dell'infezione in ambito lavorativo (22,7%), tematiche concernenti la violazione della privacy (10,4%) trasversali alla maggior parte dei colloqui, nonché questioni inerenti previdenza e assistenza, invalidità civile, pensioni, permessi ex legge n. 104 del 05.02.1992 (14,1%). Negli anni, poi, si è progressivamente assistito ad un sensibile incremento dei quesiti riguardanti la mobilità transnazionale delle persone con HIV, per ragioni lavorative o per turismo, con richieste volte a conoscere gli assetti normativi dei Paesi di destinazione, nonché i rischi di viaggiare portando con sé scorte di farmaci antiretrovirali. Dagli interventi di counselling telefonico è emerso quanto tale problematica possa essere particolarmente complessa nei casi in cui il trasferimento avvenga per motivi lavorativi e la nazione di destinazione richieda verifiche sanitarie in ingresso per tutti gli stranieri che si stabiliscono sul suo territorio. I profili di tutela della riservatezza anche in queste specifiche situazioni assumono una dimensione rilevante, poiché la rivelazione dello stato di positività può avere pesanti ricadute tanto sulla possibilità di stabilirsi nel paese in questione quanto, talvolta, sul mantenimento stesso del posto di lavoro.

Nella maggior parte dei casi i quesiti posti risultano essere articolati e complessi, sottendendo prevalentemente questioni di ordine amministrativo/legale. Non di rado, è accaduto che, nel corso dell'intervento di counselling, la reale richiesta della persona-utente risultasse essere in tutto o in parte diversa da quella inizialmente formulata. In altri casi, la risposta del consulente legale ha favorito l'esplicitazione di ulteriori nuovi bisogni di informazioni/chiarimenti, ai quali è stato fornito un immediato e competente riscontro.

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

L'intervento di counselling erogato dagli esperti del Telefono Verde AIDS e IST, anche per l'anno 2017, 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], 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 riguardato la creazione di 64 nuovi argomenti, tra news, eventi e iniziative presenti sul Sito e circa 350 tweet, retweet e risposte. Il canale YouTube è stato utilizzato nel 2017 per divulgare gli elaborati video degli studenti di alcune scuole secondarie di secondo grado nell'ambito di un'iniziativa dell'ASL RM2/D8 Unità Operativa per HIV e AIDS, che ha lo scopo di rendere i ragazzi e le ragazze i principali promotori del messaggio di prevenzione nell'ottica di una comunicazione tra pari, “Io youtuber per la prevenzione dell'HIV”.

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 139.000 utenti per un totale di oltre 170.000 sessioni e 443.000 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, attraverso l'invio di comunicazioni personalizzate via e-mail, è garantito un contatto diretto con un target strategico (i giovani, i giovanissimi, gli educatori e le persone a loro vicine) nella lotta alle IST.

In riferimento alle attività di prevenzione su HIV/AIDS/IST del Ministero della Salute, il Sito Uniti contro l'AIDS e il TV AIDS e IST hanno supportato le iniziative della Seconda Giornata Nazionale della Salute della Donna [link <https://goo.gl/up1n3E>].

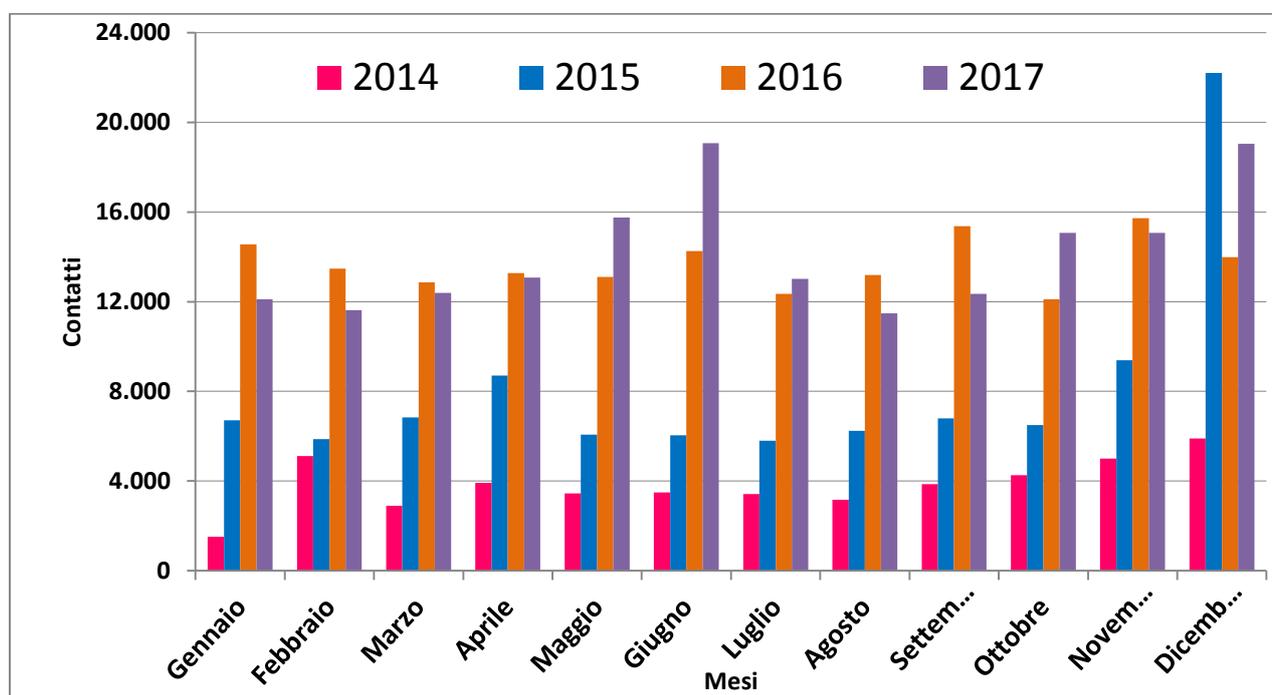
Un fondamentale contributo è stato fornito da Uniti contro l’AIDS sia alla Campagna di Informazione Virale di Willwoosh, di theShow e di Daniele Doesn't Matter [link <https://goo.gl/Vg7jgo>], sia alla Campagna “Con l’Hiv non si scherza, bisogna proteggere se stessi e gli altri e avere rispetto anche del partner” che ha visto come testimonial Dario Vergassola e Giulia Michelini [link <https://goo.gl/Q25L3b>].

L’account Twitter di Uniti contro l’AIDS ha permesso di avere un dialogo aperto, diretto e rapido con la popolazione generale e, al tempo stesso, con *influencer* su temi della prevenzione dell’HIV e delle altre IST.

Inoltre, l’impiego di piattaforme digitali come Tweetdeck, l’utilizzo degli *hashtag* e la ricerca per argomenti chiave ha consentito di “ascoltare” la Rete, di intervenire e di ricevere riscontri in tempo reale.

L’analisi dei contatti al Sito Uniti contro l’AIDS per anno, rileva come nel 2017 gli accessi siano stati superiori agli anni precedenti, mostrando un andamento omogeneo a riprova che Uniti contro l’AIDS rappresenti oggi un consolidato Servizio di informazione scientifica per quanti usufruiscano del web su temi cruciali di salute pubblica (Figura 4).

Figura 4- Andamento Contatti Sito Uniti contro l’AIDS gennaio 2014 – Dicembre 2017



In conclusione, l'ampia panoramica fornita dai dati raccolti durante l'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico indica che un notevole numero di persone continua a contattare gli esperti, scegliendo il mezzo telefonico e la modalità in anonimato per esprimere i propri bisogni informativi sulle IST, chiarire dubbi in materia legale e avere indicazioni relative ai servizi psico-socio-sanitari presenti sul territorio nazionale impegnati nella prevenzione, diagnosi e cura delle diverse infezioni. E' importante rilevare che oltre il 95% delle persone che contattano il Servizio dichiara di averne reperito il recapito nell'ambito di una ricerca di informazioni sull'AIDS attraverso Internet, modalità questa che rende indispensabile la presenza del Sito Uniti contro l'AIDS.

Il risultato che ne scaturisce è una proficua sinergia che consente di avvicinare in modo diretto ed efficace fasce di popolazione che altrimenti potrebbero non essere raggiunte da appropriati interventi di prevenzione nell'area delle IST.

Alla luce di quanto sopra esplicitato il Telefono Verde AIDS e IST rappresenta, ancora oggi, una struttura di prevenzione delle IST in grado di rispondere con competenza comunicativa e rigore scientifico alle richieste poste dagli utenti e fornire indicazioni aggiornate sulle modalità di accesso ai centri diagnostico-clinici per l'esecuzione dei diversi test, costituendo, al contempo, un contesto elettivo per la conduzione di *survey telefoniche*, utili a fornire dati e informazioni inerenti i comportamenti a rischio nell'area sessuale di specifici target, dati e informazioni sulla base dei quali implementare interventi di Sanità Pubblica per il controllo delle IST.

Scienza, Musica, Arte, Spettacolo e Sport per la Prevenzione dell'HIV

In occasione dei 30 anni di attività del Telefono Verde AIDS e IST, il 20 giugno 2017, è stato organizzato un evento straordinario, svoltosi nel pomeriggio-sera presso i giardini dell'ISS, che ha visto una contaminazione tra il mondo della scienza, quello dello spettacolo (musica, canto, teatro, danza, poesia) e dello sport attraverso il coinvolgimento di ricercatori, artisti e sportivi, istituzioni e cittadini, al fine di veicolare un intervento di prevenzione delle IST, focalizzando l'attenzione sull'HIV mirato a diverse fasce della popolazione con particolare riferimento ai giovani. La manifestazione è stata articolata in una parte scientifica e in una parte artistica, con la presenza di attori, musicisti, cantanti, danzatrici di arte moderna e gruppi di danza latino-americana, nonché sportivi di differenti discipline; tutti hanno fornito il loro contributo a "titolo gratuito" per sensibilizzare le oltre 600 persone, giovani e meno giovani, intervenute. La sezione scientifica è stata supportata dall'esposizione di 35 poster su tematiche inerenti l'infezione da HIV e l'AIDS, nonché dall'allestimento di 6 stand con materiali informativi, gadget e pubblicazioni. Sono stati

anche proiettati, per tutta la durata dell'evento, alcuni filmati sulla prevenzione dell'HIV predisposti dagli studenti di alcune scuole secondarie di secondo grado, all'interno di progetti di ricerca svolti dalla ASL 2 di Roma in collaborazione con l'ISS. Nel corso della serata si sono alternati sul palco sia esperti nel settore, sia artisti e sportivi, i quali, ognuno per le proprie competenze e il proprio ambito professionale, hanno "lanciato" messaggi di prevenzione dell'HIV, dell'AIDS e delle IST. Si è trattato di un'esperienza innovativa nel campo della prevenzione, che ha voluto privilegiare il linguaggio della musica e delle arti per trasmettere messaggi scientificamente corretti in merito a un'area di sanità pubblica spesso relegata negli ambulatori diagnostico-clinici specialistici. In tal modo, l'intervento di prevenzione dell'HIV si è avvalso di una strategia non convenzionale, ma, al contempo, in grado di raggiungere e coinvolgere target che solitamente potrebbero risultare poco informati sulle infezioni a trasmissione sessuale, nonché distanti dai servizi di prevenzione, dei quali spesso non conoscono neppure l'esistenza.

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 2017, 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 (IC-EC) d'internalizzare la proteina Tat dipende, come per le DC, dall'espressione di integrine che legano il dominio RGD di Tat. Questi dati sono stati confermati in esperimenti di competizione, nei quali si è ottenuto il blocco dell'internalizzazione di Tat preincubando le cellule con i ligandi naturali (vitronectina e fibronectina) delle integrine leganti l'RGD, con anticorpi diretti contro queste stesse 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. È stata pertanto valutata in vitro la suscettibilità delle EC all'infezione con HIV ed il ruolo di Tat. I dati ottenuti hanno dimostrato che le EC sono suscettibili, sebbene in misura inferiore ai linfociti T CD4+, all'infezione produttiva con virus R5- e X4-tropici e che la proteina Tat aumenta considerevolmente detta suscettibilità, soprattutto quando la dose virale infettante è bassa. A questo riguardo, sono iniziati studi di co-coltura 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.

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 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) con l'obiettivo di estendere il follow-up dei pazienti che hanno preso parte allo studio di fase II ISS T-002. 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 risultati di questo studio, attivato nel 2011 e concluso nel 2016, confermano il persistere fino a 8 anni di anticorpi specifici e dell'immunoricostituzione promossi dal vaccino Tat. In particolare, i livelli di linfociti T CD4+ sono continuati ad aumentare durante il corso dello studio, con aumenti di circa 100 cellule/ μ l rispetto ai livelli basali (pre-vaccinazione) a partire dal 4° anno di follow-up, anche in soggetti con un nadir di linfociti T CD4+ \leq 250 cellule/ μ l, un marcatore associato con un ridotto recupero immunologico dopo terapia e prognosi infausta sul lungo termine.

La stratificazione di questi risultati secondo il livello di linfociti T CD4+ al basale indica che il recupero immunologico è particolarmente evidente nei pazienti che hanno livelli di linfociti T CD4+ particolarmente ridotti e quindi più immunocompromessi.

L'immunoricostituzione promossa dal vaccino Tat è associata da una progressiva riduzione del DNA provirale di HIV a partire dal 3° anno dopo l'immunizzazione, che è continuata per tutti gli 8 anni di follow-up. Il DNA provirale, inoltre, è risultato non rilevabile nel 34% dei pazienti in più di una determinazione e nel 48% di soggetti a cui è stata somministrata la dose di 30 µg, 3X. È interessante osservare che il DNA provirale è significativamente ridotto anche nei pazienti con alti livelli di linfociti T CD4+ al basale, nei quali le cellule CD4+ hanno mostrato un andamento stabile durante lo studio.

Nel loro insieme questi dati indicano che l'immunizzazione con Tat rappresenta un approccio patogenetico promettente per l'intensificazione della cART che potrebbe portare una cura funzionale dell'infezione.

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, prevedeva 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, e si è concluso nel febbraio del 2017.

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 Province: 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. Mobilizzazione 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 Tuberculosis e delle malattie sessualmente trasmesse; qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

La Componente 1 del Programma prevedeva 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 vaccini per la 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.

I risultati di questo studio hanno evidenziato un aumento del numero di linfociti T CD4+ nei soggetti vaccinati e la persistenza a lungo termine di anticorpi specifici anti-Tat capaci di reagire contro diversi ceppi virali. E’ stata inoltre effettuata la valutazione del profilo farmacocinetico e farmacogenetico di farmaci antiretrovirali nei partecipanti ai due studi ISS T-003 e ISS T-003 EF-UP, dato che la valutazione dei livelli plasmatici di ARV è l’unico mezzo affidabile ed obiettivo per identificare pazienti con concentrazioni adeguate, sub-terapeutiche o tossiche di farmaci, come anche ad identificare pazienti non aderenti alla terapia. Questo studio permetterà inoltre di verificare i range terapeutici in questa popolazione e la loro applicabilità in soggetti infettati con altri sottotipi virali e diverso background genetico.

Le attività del Programma sono state completate nei mesi di gennaio e febbraio 2017, con termine ufficiale del programma il 28 febbraio 2017. In questi mesi sono state organizzate visite finali ai siti di progetto e gli incontri conclusivi con le controparti governative sudafricane. Sono inoltre state effettuate tutte le procedure amministrative relative alla chiusura di tutte le attività. Il personale ISS è definitivamente rientrato in Italia nel marzo 2017. La rendicontazione finanziaria ed il rapporto conclusivo sul programma sono stati consegnati alla Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo (per il MAECI).

La valutazione indipendente del programma è stata affidata da MAECI alla United Nations Industrial Development Organization (UNIDO), che ha effettuato le visite di valutazione in due fasi, nel 2014 e nel 2015, stilando un positivo rapporto conclusivo di valutazione nel settembre 2015. Nel Maggio 2016, il rapporto è stato appeso al sito web ufficiale di UNIDO (<https://open.unido.org/projects/ZA/projects/100086.doc:ISACReportFIN30Sept2015.pdf>).

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 antitumorali 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 antitumorali 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 in pazienti con KS classico non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con indinavir 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. È stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del KS classico avanzato con indinavir 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, che ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci ed un finanziamento nell'ambito del Programma Nazionale AIDS del Ministero della Salute, ha confermato la sicurezza e

l'attività antitumorale degli HIV-PI anche in pazienti con KS classico avanzato. Sono attualmente in corso studi per la valutazione dei biomarcatori di risposta alla terapia.

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 2017 abbiamo utilizzato 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. Il vettore IDLV esprime l'antigene Env di HIV stabilizzato, ovvero teoricamente capace di indurre una migliore quantità e qualità di anticorpi, potenzialmente in grado di proteggere in caso d'infezione. Abbiamo quindi immunizzato dei primati non-umani (*cynomolgus macaques*) ed abbiamo valutato la produzione degli anticorpi nel corso del tempo (8 mesi dall'inoculo). I risultati indicano che una sola somministrazione del vettore è in grado di indurre alti livelli anticorpali che perdurano nel tempo.

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) ha rappresentato un grosso passo avanti nella ricerca nel campo dell'HIV, determinando una notevole riduzione della mortalità dei pazienti infettati con HIV e della trasmissione e la cronicizzazione della malattia. La cART non rappresenta però 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 rende 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 e del suo recettore CCR2 nell'infezione da HIV. La valutazione del potenziale terapeutico del blocco dell'asse CCL2/CCR2 per il controllo dell'infezione da HIV permetterà di porre le basi per un'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 2017 abbiamo continuato gli studi riguardanti 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 CCR5 e CCR2, nell'ambito di uno studio clinico di fase IIb (NCT0133888). In particolare, l'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 è stata estesa a APOBEC3G, un altro membro della famiglia APOBEC3. I dati ottenuti indicano che l'espressione proteica di questo enzima non è modificata dalla terapia, al contrario di quanto precedentemente osservato per APOBEC3A, la cui espressione aumenta dopo trattamento con cenicriviroc rispetto al basale. Per valutare il significato clinico dei livelli osservati di espressione di APOBEC3G e APOBEC3A, abbiamo analizzato la correlazione con alcuni marcatori surrogati della progressione della malattia, quali il carico virale, la conta delle cellule CD4⁺ e il rapporto CD4⁺/CD8⁺ misurati al basale e alla fine del periodo di follow-up (settimana 48), utilizzando il test di Spearman. Non abbiamo trovato correlazione tra espressione di APOBEC3G o APOBEC3A e carica virale. Tuttavia, l'analisi ha messo in evidenza una correlazione diretta tra i livelli basali di APOBEC3G e la conta delle cellule CD4⁺ al basale (coefficiente = 0.541; p = 0.002) e il rapporto CD4⁺/CD8⁺ alla settimana 48 di trattamento (coefficiente = 0.451; p = 0.01). Non abbiamo invece osservato alcuna correlazione tra questi parametri e l'espressione di APOBEC3A. L'analisi ha però

messo in evidenza un'interessante correlazione inversa tra i livelli basali di APOBEC3A e i livelli basali del marcatore infiammatorio CD14 solubile (coefficiente = -0,435; p = 0,03). La correlazione inversa tra i livelli di APOBEC3A e CD14 solubile è ancora più significativa alla settimana 48 del trattamento (coefficiente = -0,46; p = 0,009).

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 (oggi Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo, AICS). Nel 2017 allo studio è stato attribuito un ulteriore finanziamento (AICS, Ministero della Salute) per la prosecuzione delle attività nei prossimi tre anni, fino alla prevista chiusura.

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.

A. Studio di coorte. Nel 2017 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 2017 superano le 2000 unità. I dati finora raccolti hanno consentito una seconda valutazione della retention (la prima pubblicata lo scorso anno su PlosOne), i cui risultati sono stati pubblicati nel 2017 sulla rivista scientifica *BMJ Global Health*.

B. Attività di formazione. Attività di training, iniziata nel 2017, in prosecuzione del percorso formativo rivolto al personale sanitario (prevalentemente infermieristico) ed a membri di Associazioni dei pazienti con HIV (community health workers, CHWs). A seguito di prove d'esame, i candidati ritenuti particolarmente abili e motivati, avevano ottenuto dal Tigray Health Bureau adeguata certificazione di idoneità ad una futura attività di trainer. Criteri e modalità di selezione sono stati descritti nella passata relazione (attività 2016). Come da programma, nel 2017 i soggetti selezionati hanno iniziato un nuovo percorso di formazione, dopo il quale (secondo l'approccio "train the trainer") saranno a loro volta "trainer" in corsi di formazione presso le locali strutture sanitarie.

1. *Workshop per i Community Health Workers (CHWs) selezionati per costituire un gruppo di futuri trainer*. Si tratta dei candidati che avevano superato con maggior successo gli esami di fine corso (corso base). Nel corso del seminario sono stati definiti ed avviati i corsi di formazione che i CHWs selezionati seguiranno nei prossimi tre anni per acquisire la qualifica di trainer.

2. *Workshop per il personale sanitario (prevalentemente infermieristico), selezionato per costituire un gruppo di futuri trainer*. Sono anch'essi candidati che avevano meglio superato gli esami finali (al termine del corso base) e che più di altri avevano dimostrato di possedere le abilità necessarie a diventare trainer. Nel corso del workshop sono stati definiti ed avviati i corsi di formazione che i soggetti selezionati seguiranno nei prossimi tre anni per acquisire la qualifica di trainer.

3. *Convegno/Workshop "Ethiopia and Partners: the Response to HIV/AIDS", ad Addis Abeba*.

Il seminario ha posto in rilievo progressi e problematiche nella lotta alla diffusione dell'infezione da HIV in Etiopia. Ha inoltre evidenziato obiettivi e stato di avanzamento del progetto CASA. Al

workshop hanno partecipato esponenti di istituzioni internazionali e locali: UNAIDS/Ethiopia; USAID/Ethiopia; Clinton Health Access Initiative (CHAI); The Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria; Ethiopian Ministry of Health; Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo; Istituto Superiore di Sanità (ISS), Comitato Collaborazione Medica (CCM), Doctors with Africa (CUAMM), Tigray Regional Health Bureau (THB).

C. Subentro del “Tigray Health Research Institute” (THRI). Definizione di un memorandum di intesa per un rapporto di collaborazione tra ISS e THRI. Il THRI contribuirà allo sviluppo del progetto CASA fornendo dati relativi alla misurazione della carica virale (HIV-RNA). L’Istituto è punto di riferimento ed unica struttura regionale in possesso di adeguata apparecchiatura e competenza per la rilevazione di HIV-RNA, esame inattuabile presso altri centri partecipanti al progetto.

Sviluppo di vaccini innovativi contro l’Herpes simplex virus di tipo 1 e 2.

Progetto privo di Finanziamento nel 2017. 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+ (CTL), sia determinante nel controllo ed eventuale eradicazione dell’infezione erpetica.

Nostrì 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 γ , 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. Il progetto si propone pertanto di confermare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia dei vettori erpetici esprimenti *tat* già disponibili e dei nuovi che verranno prodotti nell'ambito del progetto, in piccoli animali (topi e cavie). Per quanto concerne la sicurezza, saranno costruiti vettori esprimenti il gene della luciferasi per studiare la biodistribuzione in vivo negli animali vaccinati. I vettori erpetici attenuati e/o incompetenti per la replicazione verranno poi confrontati per la loro immunogenicità nei due modelli animali, e quelli più promettenti (uno scelto fra quelli solo attenuati ed uno fra quelli attenuati ed incompetenti per la replicazione) saranno scelti per gli studi di efficacia sia preventiva che terapeutica. L'efficacia preventiva verrà valutata come la capacità degli animali vaccinati di resistere all'infezione sperimentale con una dose letale o sub-letale di un virus erpetico di tipo 1 o 2 patogeno. Quella terapeutica valuterà la capacità del vaccino di impedire la riattivazione erpetica in cavie infettate latentemente con herpes. Verranno infine investigate le correlazioni fra le risposte immuni anticorpali e cellulari indotte dai vaccini sperimentati e la protezione osservata, al fine di identificare correlati di protezione potenzialmente utili per la valutazione di vaccini anti-erpetici nell'uomo ma anche per determinare lo stato di immunocompetenza contro HSV-1 e HSV2 in soggetti infetti e non vaccinati.

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

Progetto privo di finanziamenti per il 2017. Approvato 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” ed “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 insensibile 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-approvvigionamento (*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. In attesa dell'erogazione dei finanziamenti è iniziata la sperimentazione degli 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+.

In collaborazione con gli *Istituti Fisioterapici Ospedalieri* (IFO) di Roma è stato inoltre stilato un Protocollo di Studio per verificare gli effetti di Tat sulla dinamica dei serbatoi di latenza di HIV in soggetti infettati in trattamento o naïve per la terapia. Il protocollo è pronto per la valutazione del Comitato Etico competente (IFO).

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

Studio privo di finanziamenti per il 2017. 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 antitumorali contro diversi tumori, compreso il CC, indipendentemente dalla loro attività anti-HIV, indicando che questi farmaci potrebbero rappresentare nuovi candidati antitumorali.

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 (topi K14-HPV16/E2) che sviluppano lesioni CIN/CC dopo l'esposizione ad estrogeni, in collaborazione con l'IRCCS Istituto di Candiolo – FPO. 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. I risultati preliminari indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN nei topi transgenici.

In parallelo sono stati studiati gli effetti antitumorali degli HIV-PI in linee cellulari CIN/CC in vitro, inclusi effetti su proliferazione, differenziazione, apoptosi e invasione tumorale, espressione/attivazione di MMP come anche sulle vie di trasduzione del segnale deregolate dalle onco-proteine E6 e E7 di HPV. I risultati di questi studi indicano che gli HIV-PI sono in grado di inibire l'attività e l'espressione della metalloproteasi della matrice extracellulare MMP-9, un enzima che ha un ruolo chiave nello sviluppo del CIN e della progressione in CC, mediante un blocco della via di trasduzione del segnale AKT/Fra-1 in cellule CIN in vitro (Bacigalupo I et al., *Oncology Letters* 2017). In considerazione dell'importante ruolo patogenetico di AKT/Fra-1/MMP-9 nella progressione del CIN/CC, questi dati supportano il “drug repositioning” degli HIV-PI nel trattamento delle lesioni cervicali sia in donne con infezione da HIV che sieronegative.

Infine verranno effettuati studi clinici al fine di valutare l'infezione da HPV e le lesioni cervicali che si sviluppano nella coorte di donne HIV+/HPV+ in trattamento con HIV-PI o NNRTI arruolate nello studio osservazionale prospettico VALHIDATE coordinato dall'Ospedale Sacco di Milano, inclusa la valutazione della 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 in donne che ricevono cART o non trattate. Verrà inoltre studiata la presenza di marcatori biologici di CIN/CC e di infezione da HPV in campioni citologici/lesioni cervicali. I risultati saranno correlati all'esito della malattia e alla risposta a specifici trattamenti ARV e alle principali caratteristiche demografiche, cliniche, comportamentali e di laboratorio (tra cui conta delle cellule T CD4+, carica virale dell'HIV, carico

virale/genotipizzazione dell'HPV). I dati preliminari indicano che terapie contenenti HIV-PI prevengono la progressione di lesioni CIN rispetto a terapie basate su inibitori della trascrittasi inversa o in donne non trattate.

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 2017. Proposto per il finanziamento nell'ambito della Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS

L'immunodisfunzione correlata alla progressione ad AIDS nei pazienti HIV/HCV coinfetti è mediata in parte dal sistema interferonico dell'ospite e quindi strettamente legata all' infezione da HCV. Il sistema immunitario e l'infiammazione sembrerebbero avere un ruolo fondamentale per la progressione della fibrosi epatica durante l'infezione da HCV e HIV. 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. Sono stati arruolati 24 pazienti (10 HCV+/HIV, 14 HCV+) in trattamento DAAs. I campioni sono stati raccolti prima dell'inizio (T0), ad una settimana (T1), a due settimane (T2) a fine terapia e a tre mesi dalla fine del trattamento. Dati preliminari indicano un diverso assetto immunitario tra i coinfetti HIV/HCV e i moninfetti HCV suggerendo una diversa risposta alla terapia da parte dei due gruppi di pazienti.

Markers predittivi di risposta persistente alla terapia antiretrovirale: correlazione della presenza di anticorpi anti-Tat con durability dell'efficacia terapeutica

Progetto privo di Finanziamento nel 2017. 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 non è in grado di eradicare l'infezione. Benché non rilevabile nel sangue periferico (limite di rilevazione: <40 copie di RNA virale per mmc di plasma) la replicazione virale residua, dovuta a incompleta soppressione

virale o a riattivazione stocastica, contribuisce in maniera importante all'infiammazione cronica e disregolazione immunitaria osservate in soggetti in cART efficace ed allo stesso tempo assicura il mantenimento dei serbatoi virali e conseguente compromissione del sistema immune. In effetti la ricostituzione del sistema immune nel soggetto virologicamente soppresso è spesso parziale, come indicato da un recupero incompleto del numero dei linfociti CD4 circolanti, dal mancato ristabilimento del rapporto CD4/CD8 e delle sottopopolazioni linfocitarie (naive, memory, effector), dal persistere d'immunoattivazione (CD38, HLA-DR). Di qui l'importanza di identificare marcatori in grado di distinguere chi andrà incontro nel medio/lungo termine al fallimento terapeutico da chi invece continuerà a rispondere bene all'ART, al fine di migliorare il management clinico e fornire ai pazienti una corretta informazione sul loro stato clinico.

A questo riguardo, dati epidemiologici del nostro e di altri gruppi hanno dimostrato che anticorpi anti-Tat sono rilevabili solo in una minoranza (circa 30%) dei soggetti HIV+ e che la loro presenza si associa ad una ridotta o assente progressione della malattia e ad una più rapida e maggiore responsività alla terapia antiretrovirale. Tat (TransAttivatore della Trascrizione) è la prima proteina prodotta dall'HIV, è essenziale per un'efficiente replicazione virale, è rilasciata dalle cellule infette ed esercita numerosi effetti disregolatori, inclusa l'attivazione e il richiamo di linfociti CD4, alimentando così la replicazione e diffusione del virus. A questo riguardo va sottolineato che la cART non ha effetto sull'espressione di geni virali, incluso Tat, che è misurabile anche dopo anni di cART. Inoltre, Tat, prodotto da provirus integrato o non integrato può indurre replicazione virale da entrambi. Tat costituisce pertanto un bersaglio critico per ridurre la replicazione virale residua 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, l'intensificazione della cART con il vaccino Tat ha promosso un significativo e durevole recupero dei linfociti T, e un incremento della percentuale dei linfociti T della memoria centrale (Tcm) CD4+ e CD8+, accompagnata da diminuzione delle cellule della memoria effettrice (Tem, CD4+ CD8+), dati che nell'insieme depongono per una riduzione dell'immunodisregolazione ed un ritorno verso l'omeostasi. 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.

Sulla scorta di queste evidenze epidemiologiche e sperimentali ci proponiamo di investigare retrospettivamente una serie di parametri immunologici, infiammatori e virologici in una corte di

soggetti (n=121) in trattamento efficace che hanno partecipato ad uno studio osservazionale prospettico (ISS OBS T-002, ClinicalTrials.gov NCT0102455) condotto in 8 centri clinici in Italia, monitorato e validato da una CRO in accordo con le regolamentazioni GCP e GLP. I soggetti arruolati fra il 2008 e 2011 sono stati seguiti in media per 2 anni con periodicità trimestrale. Dei 121 partecipanti, 33 (27,3%) avevano anticorpi anti-Tat all'arruolamento.

Con il presente progetto intendiamo delucidare in soggetti HIV+ virologicamente soppressi il contributo degli anticorpi anti-Tat naturalmente presenti alla durability terapeutica, in termini di recupero immunologico, riduzione dell'infiammazione, e riduzione del reservoir virale.

A questo scopo, ci proponiamo di:

- Valutare retrospettivamente biomarcatori solubili di immunoattivazione e infiammazione nei soggetti partecipanti all'ISS OBS T-002 e identificare quelli significativamente diversi in soggetti con o senza anticorpi anti-Tat.
- Valutare il carico di DNA provirale nella stessa coorte e determinare se sia significativamente diverso nei soggetti con e senza anticorpi anti-Tat.
- Correlare i biomarcatori investigati con parametri di ricostituzione immunologica (conte dei CD4, CD4/CD8 ratio, sottopopolazioni linfocitarie funzionali) per i quali i dati sono già disponibili (analisi eseguita in citofluorimetria a flusso su sangue periferico fresco).
- Utilizzare i dati raccolti per identificare markers prognostici di persistenza o di fallimento dell'efficacia terapeutica.
- Generare un algoritmo per migliorare la valutazione ed il monitoraggio del rischio di persistenza o di fallimento dell'efficacia del trattamento terapeutico adottato.

Il presente studio, longitudinale, sarà effettuato su campioni biologici criopreservati (PBMC, siero e plasma) raccolti longitudinalmente durante lo studio. Per garantire un'elevata qualità ed affidabilità dei risultati, i campioni oggetto di questo studio, raccolti dopo firma del consenso informato nei 9 centri clinici, sono stati spediti, congelati e conservati nella biobanca dedicata del Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS dell'ISS seguendo rigorose procedure operative standard uniformi per tutti i centri clinici, messe a punto nell'ambito di AVIP, un progetto integrato finanziato dalla Comunità europea, validate e già utilizzate in trials clinici di fase I preventivi (Clinicaltrials.gov

Identifier NCT00529698 e Clinicaltrials.gov Identifier NCT01441193) ed in trials clinici di fase I e II.

Saranno analizzati solo i biomarcatori e i parametri misurabili con saggi validati per campioni congelati. Pertanto, i sieri e plasmi dei 121 volontari arruolati nello studio osservazionale e raccolti nell'arco di 24 anni con cadenza trimestrale, saranno investigati a vari time point (almeno 3 determinazioni) per valutare biomarcatori di infiammazione e di attivazione immunitaria (D-dimero, IL-6, CXCL10, TNFalfa, e la proteina C reattiva ad alta sensibilità). I livelli plasmatici di sCD14, VCAM1 e ICAM1 verranno misurati per investigare l'attivazione di monociti e di cellule endoteliali. Per lo studio di questi biomarcatori verranno impiegati, saggi elisa e di citofluorimetria (multiplex Cytometric Bead Array, CBA) disponibili in commercio. In particolare, saggi ELISA validati saranno utilizzati per il dosaggio di hsCRP e DDimero. Il saggio multiplex CBA permetterà di valutare più analiti contemporaneamente (IL6, VCAM1, ICAM1, sCD14, TNFalfa, CXCL10) tramite lettura in citometria a flusso (citofluorimetro FACSCanto, BD). Il DNA provirale totale e non integrato sarà valutato mediante Real Time PCR utilizzando un Kit commerciale (Diatheva s.r.l., Fano, Italia).

Con l'uso sempre più diffuso della cART, identificare parametri immunologici predittivi della durability della risposta terapeutica, e di converso del suo fallimento, costituisce un'importante priorità per il management clinico dei pazienti e, quindi, di sanità pubblica, ma rappresenta anche un'informazione essenziale da fornire al paziente in terapia.

Le informazioni fornite da questo progetto contribuiranno a identificare biomarcatori di rischio di fallimento o efficacia terapeutica e a chiarire il ruolo degli anticorpi anti-Tat nel controllo dell'infezione da HIV in soggetti in cART efficace, al fine di sviluppare nuove strategie di prevenzione e cura e/o migliorare quelle esistenti, nella prospettiva di un approccio medico sempre più personalizzato.

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 2017. 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.

I livelli plasmatici di ARV sono influenzati non solo dall'aderenza alla terapia ma anche dal background genetico della popolazione studiata. È ben documentata infatti un'elevata variabilità interindividuale legata alla presenza relativamente frequente di polimorfismi in geni codificanti per enzimi citocromiali coinvolti nel metabolismo dei diversi ARV.

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

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

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

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

1. pazienti sudafricani arruolati presso la Mecru Clinical Research Unit, Sefako Makhatho 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 2017. 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, sono in corso di valutazione 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 vengono utilizzati linee cellulari infettate latentemente e campioni di sangue di pazienti naïve al trattamento o in trattamento con antiretrovirali. Questi studi si avvalgono 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 2017. Dipartimento di Malattie Infettive

Questo studio nato nel 2013 ha avuto lo scopo di valutare il continuum of care delle persone che vivono con HIV in Italia. 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. Nel 2017 sono stati elaborati e pubblicati i dati relativi al secondo censimento svolto negli anni 2015/2016 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%). 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 cellule/ μ l, 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.

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

Progetto privo di finanziamento per il 2017. Dipartimento di Malattie Infettive.

Progetto nato nel 2016 e proseguito nel 2017 con l'obiettivo di stimare il numero totale delle persone viventi con HIV in Italia che pur avendo acquisito l'infezione non sono ancora state diagnosticate. Tale stima risulta 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 2017 il COA in collaborazione con l'Istituto Nazionale per le Malattie infettive "L. Spallanzani" e lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha stimato il numero dei casi HIV non diagnosticati in fase avanzata di infezione ossia con numero di linfociti CD4 <350 cellule/ μ L.

I risultati preliminari hanno evidenziato che tra il 2012 e il 2014 circa 6.000 persone sieropositive 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 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.

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

Progetto privo di finanziamento per il 2017. 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. È possibile stimare l'incidenza di HIV attraverso gli studi di coorte, che tuttavia sono molto costosi, complessi e non facilmente applicabili alla popolazione generale.

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

La determinazione dell'AI presenta vari vantaggi: viene eseguita su un unico campione di siero, utilizza i test immunoenzimatici per HIV disponibili in commercio con l'unica aggiunta di una diluizione preanalitica 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 sierconversione, seguiti presso diversi centri clinici di malattie infettive localizzati nelle città di: Brescia, Milano, Torino, Ancona e Roma. Nel corso del 2017 il COA ha valutato l'accuratezza diagnostica e la precisione del AI utilizzando un test EIA commerciale di quarta generazione e pubblicato i risultati dello studio in una rivista internazionale.

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.

Mortalità delle persone con HIV/AIDS (Progetti inclusi nel Piano Statistico Nazionale 2017-2019).

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 2017 il COA, insieme all' ISTAT e al 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 ≤ 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.

Parallelamente sono stati effettuati studi sulle cause multiple di morte.

Un primo studio basato sulle cause multiple di morte ha avuto come obiettivo l'analisi del profilo di mortalità per causa delle persone con AIDS in Italia.

I radicali miglioramenti nella sopravvivenza delle persone con infezione da HIV dopo l'introduzione, nella metà degli anni Novanta, delle terapie antiretrovirali altamente efficaci (HAART) ha prodotto sostanziali cambiamenti anche nel profilo di mortalità per causa dei soggetti deceduti. In particolare, si è assistito ad una graduale crescita della proporzione di decessi dovuti a malattie non incluse nella definizione di AIDS.

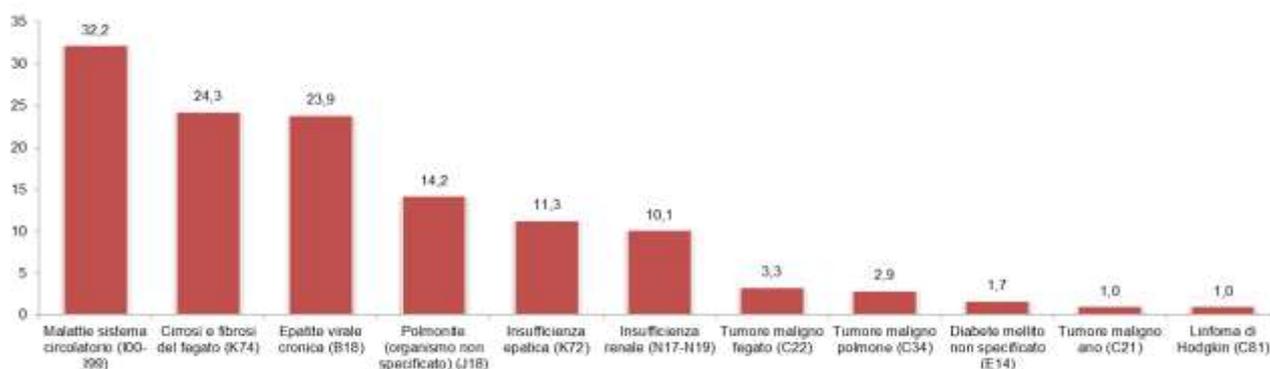
Lo studio si basa su una procedura di record-linkage individuale (utilizzando variabili identificative in forma anonima) tra i soggetti inclusi nel Registro Nazionale AIDS e i certificati di morte raccolti dall'ISTAT nell'ambito della Rilevazione su decessi e cause di morte. Per ciascuno dei soggetti linkati sono state prese in considerazione tutte le patologie riportate nel certificato di morte, ovvero le cause multiple di morte. L'utilizzo di tale dato consente di analizzare informazioni aggiuntive rispetto a quelle fornite dalla sola causa iniziale, tipologia di dato tradizionalmente più diffusa nell'ambito delle statistiche ufficiali di mortalità. Lo studio ha analizzato 2.515 certificati di morte di soggetti con AIDS deceduti tra il 2006 ed il 2010, in età compresa tra 35 e 54 anni. La scelta di tale fascia di età è motivata dal fatto che oltre a presentare i livelli di mortalità più elevati, include il 78% dei decessi di soggetti con AIDS nel periodo considerato, pertanto, garantendo la robustezza dell'analisi dettagliata delle cause multiple di morte.

Nei 2.515 soggetti linkati con il Registro Nazionale AIDS, l'81% riportava HIV/AIDS tra le cause di morte (codici ICD-10: B20-B24, R75).

La Figura 1 illustra alcune malattie non incluse nella lista delle patologie definitorie di AIDS frequentemente riportate nei certificati di morte delle persone con AIDS.

In conclusione, lo studio ha evidenziato come l'utilizzo dei dati sulle cause multiple rispetto a quelli riferiti alla sola causa iniziale permetta di far riferimento ad un'informazione più completa riguardo il quadro morboso presente alla morte nel paziente con AIDS e di far emergere il reale contributo al decesso delle patologie non-AIDS correlate a distanza di anni dall'introduzione delle terapie antiretrovirali.

Figura 1. Cause di morte* (patologie non definitive di AIDS) frequentemente riportate nei certificati di decesso delle persone con AIDS. Percentuale di certificati con menzione della causa specifica sul totale dei certificati.



* Per ciascuna descrizione sono riportati tra parentesi i codici della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10)

Un secondo studio sempre basato sulle cause multiple di morte ha avuto lo scopo di mettere a confronto in modo completo la mortalità per causa delle persone con AIDS rispetto alle persone senza AIDS.

Questo lavoro svolto a livello nazionale si è basato sull'analisi dei certificati di morte di 2.515 persone italiane con AIDS e 123.224 persone senza AIDS morte tra il 2006 e il 2010. Le condizioni più frequentemente associate alla mortalità delle persone con AIDS, rispetto alle persone senza AIDS, sono state identificate utilizzando un rapporto proporzionale standardizzato per età (ASPR) calcolato come rapporto tra la percentuale standardizzata per età di una causa specifica tra le persone con AIDS e la stessa proporzione tra le persone senza AIDS.

Le condizioni di mortalità più frequentemente riportate tra le persone con AIDS erano malattie infettive / parassitarie (52%), digestive (36%), respiratorie (33%) e circolatorie (32%) e neoplasie (29%). Tutte le condizioni che definiscono l'AIDS sono risultate altamente associate (ASPR significativamente superiore all'unità) con decesso per AIDS. Sono emerse anche associazioni significative per la leishmaniosi (ASPR = 188,0), encefalite / mielite / encefalomielite (ASPR = 14,3), demenza (ASPR = 13,1), epatite virale cronica (ASPR = 13,1), fibrosi / cirrosi epatica (ASPR = 4,4), polmonite (ASPR = 4,4), cancro anale (ASPR = 12,1) e epatici (ASPR = 1,9) e malattia di Hodgkin (ASPR = 3,1). I risultati dello studio hanno identificato il contributo di diverse condizioni che non definiscono l'AIDS sulla mortalità delle persone con AIDS, sottolineando la necessità di interventi preventivi di sanità pubblica rivolti a questa popolazione.

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 2017. Centro Nazionale Sangue e Dipartimento di Malattie Infettive.

Il progetto è stato messo a punto nel 2016 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.

Il Progetto è proseguito nel 2017 e, nel corso dell'anno, il COA e l'UO RCF sono stati impegnati nella definizione e stesura del nuovo materiale informativo-educativo sull'HIV, altresì, nella 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 materiale informativo-educativo elaborato è volto alla sensibilizzazione e all'informazione dei donatori di sangue 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.

I risultati dello studio saranno parte integrante del decreto del Ministero della Salute che sarà approvato e pubblicato nel 2018 e affiancherà la normativa trasfusionale già esistente.

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 epatite B ed epatite C e sifilide.

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.

Progetto “Testa o Cuore”

Progetto finanziato dall'Associazione Volontari Italiani del Sangue (AVIS) nel 2017. Dipartimento Malattie Infettive

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che in tutto il mondo vi siano 37 milioni di persone che vivono con HIV; ogni anno si aggiungono a queste circa 2 milioni di nuove diagnosi di HIV e circa 357 milioni di nuove infezioni da IST. In Italia si stimano circa 130.000 persone viventi con HIV a cui ogni anno si aggiungono circa 4000 nuove diagnosi HIV.

La diffusione delle IST è molto spesso attribuita alla mancata o incompleta informazione oppure a comportamenti e stili di vita non corretti come i rapporti sessuali non protetti da preservativo.

I giovani, in modo particolare, rappresentano la fascia di età più vulnerabile allo sviluppo delle IST incluso l'HIV e costituiscono un target privilegiato per eventuali campagne di promozione a favore dei comportamenti sessuali sicuri così come le iniziative mirate a favorire il corretto uso del preservativo.

Il progetto “Testa o Cuore” nato dalla collaborazione tra l'Associazione Volontari Italiani del Sangue (AVIS) e il Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto superiore di Sanità si colloca proprio in questo scenario.

Gli obiettivi principali dello studio sono:

- indagare i comportamenti e le conoscenze in tema di HIV e IST nei donatori di sangue e nelle persone sensibili alla donazione;
- individuare le aree di informazione errata o assente in tema di HIV e IST;
- aumentare la consapevolezza sul rischio di infezione da HIV e altre IST attraverso l'utilizzo di strumenti informativi che erogano contenuti scientifici.

L'obiettivo secondario, già intrinseco nella mission dell'AVIS, è quello di migliorare gli standard di qualità e sicurezza del processo di donazione del sangue e degli emocomponenti tutelando i donatori e i riceventi.

Per il raggiungimento degli obiettivi è stato costruito un questionario suddiviso in due sezioni.

La prima parte dedicata alla raccolta dei dati anagrafici e dei comportamenti a rischio di HIV/IST e alla raccolta di informazioni idonee a stabilire il livello di conoscenza dell'HIV e delle altre IST.

La seconda sezione interattiva, finalizzata a mettere alla prova le conoscenze dei partecipanti sulle IST e al contempo fornire loro degli strumenti educativi al fine di ridurre i comportamenti a rischio.

Il questionario è stato diffuso attraverso il sito web e i canali social dell'AVIS ed è stato, altresì, divulgato dal Servizio Civile Nazionale, dal Forum Nazionale Giovani, Anlaid e dai Centri di Servizio per il Volontariato.

La diffusione del questionario ha permesso ai partecipanti, attraverso una modalità agile e divertente, di poter verificare le proprie conoscenze e di acquisire un'informazione corretta e comprensibile mirata a prevenire queste infezioni, specialmente tra i giovani e tra i donatori di sangue.

Hanno partecipato all'indagine 11.257 persone di cui l'80% è risultata donatore di sangue con una età mediana di 34 anni. Quasi la metà dei partecipanti non si è mai informata sulle infezioni da HIV/IST e il 13% dei partecipanti riferisce di non essersi mai sottoposto al test HIV.

Dall'indagine sono emersi luoghi comuni errati e false credenze in tema di HIV e/o IST.

I risultati saranno diffusi su riviste nazionale ed internazionali.

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".

Progetto realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute - fondi capitolo 4310

I soggetti con Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) costituiscono una popolazione estremamente eterogenea che, 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 medicina generale, 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 è risultato urgente poter migliorare il controllo delle IST e dell'HIV, ridurre la loro incidenza e limitarne la diffusione conducendo un'analisi dettagliata dei percorsi e dei flussi delle persone con un sospetto di IST, evidenziando le inappropriately del sistema ed individuando soluzioni adeguate.

Per questo motivo, a marzo 2017 è nato il presente studio che ha previsto due fasi.

1) Studio retrospettivo (marzo-maggio 2017): sono stati coinvolti 4 Centri di riferimento per la diagnosi delle IST, situati in grandi strutture universitarie (Torino, Firenze, Napoli, Palermo), in stretta contiguità con specialisti infrastruttura che vedono pazienti con sospetta IST; ogni Centro ha prodotto, utilizzando i dati archiviati di richieste di analisi, un elenco di specialisti infrastruttura che hanno richiesto accertamenti di laboratorio per IST nei 12 mesi precedenti.

2) Studio prospettico (giugno-dicembre 2017): è stata realizzata una rete di specialisti infrastruttura identificati tramite lo studio retrospettivo che sono stati formati per l'effettuazione dello studio; questi specialisti dovranno arruolare in modo prospettico persone con un sospetto di IST. L'Istituto Superiore di Sanità in qualità di coordinatore dello studio, insieme al Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, dell'Università Sapienza di Roma ha riunito i partecipanti allo studio e sono state stabilite le IST da considerare, le relative definizioni di caso e la scheda raccolta dati relativa ad ogni paziente (dati individuali socio-demografici-clinici per ogni paziente arruolato; il percorso già effettuato dal paziente in termini di visite, indagini microbiologiche e/o sierologiche e terapia, ricostruito, sulla base dell'anamnesi patologica prossima; l'esito delle eventuali ulteriori

indagini diagnostiche e trattamenti che lo specialista ha prescritto al paziente, nonché l'efficacia della terapia valutata attraverso il follow-up). Inoltre, con il supporto di una ditta informatica, è stata messa appunto una piattaforma elettronica disegnata specificamente per lo studio, che permette l'inserimento dei dati raccolti.

L'obiettivo primario dello studio è 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.

Gli obiettivi secondari sono i seguenti:

- Descrivere i percorsi e i flussi delle persone con un sospetto di IST.
- Stimare la quota di diagnosi IST/HIV ritardate o mancate e le inapproprietezze del sistema in termini di tempi di attesa per un corretto percorso diagnostico-terapeutico.
- Valutare l'accesso al test HIV e la coinfezione da HIV nelle persone con IST.
- Attivare e formare una rete di specialisti infrastruttura che vedono persone con sospetta IST.

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.

Finanziamenti internazionali

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

Progetto finanziato dal National Institute of Health (USA) tramite la Simian Vaccine Evaluation Units (SVEU). Centro Nazionale Salute Globale.

Il progetto, coordinato dalla SVEU e gestito dal Centro Nazionale per la Salute Globale, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV. Nell'ambito dello studio dei vaccini preventivi è importante sviluppare nuove strategie in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. È stato ampiamente dimostrato che i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l'antigene di interesse, generando una forte risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell'uso di questo vettore nell'uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell'ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa

limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l'antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprime antigeni di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Inoltre, cellule dendritiche umane trasdotte con IDLV sono molto efficienti nell'espandere linfociti T antigene-specifici in esperimenti in vitro, dimostrando una potenzialità di sviluppo e di utilizzo nell'uomo. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale.

Nell'ambito di questo progetto, nel 2017 abbiamo prodotto un vettore IDLV basato sul virus dell'immunodeficienza della scimmia SIV (Simian Immunodeficiency Virus), in quanto più efficace nel trasdurre cellule di scimmia. In collaborazione con la Duke University (Durham, North Carolina, USA), abbiamo costruito un vettore esprime gp140 HIV-Env CH505 (IDLV-Env) e abbiamo immunizzato 8 scimmie (*Macaca rhesus*) con una sola dose intramuscolo. Abbiamo quindi effettuato 3 boost (a tre mesi di distanza) con IDLV esprimenti CH505 sequenziali per verificare il miglioramento della risposta anticorpale. La risposta immunologica Env-specifica, sia cellulare che anticorpale, è stata valutata mensilmente nel sangue periferico dopo la prima vaccinazione e poi successivamente ad ogni boost. I dati ottenuti confermano i risultati descritti nei modelli murini, indicando che IDLV-Env è un potente ed efficace delivery system in grado di indurre una risposta immunitaria specifica e duratura nel tempo verso l'antigene di interesse.

EAVI2020

Progetto finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito di H2020. Centro Nazionale Salute Globale.

Studi recenti hanno messo in luce come i classici approcci vaccinali che utilizzano la semplice immunizzazione con proteine virali non siano sufficienti per indurre una risposta immunitaria protettiva contro l'HIV. Al contrario, nuove tecnologie legate allo sviluppo razionale di immunogeni di ultima generazione hanno messo in evidenza come la combinazione di due approcci indipendenti, cioè la produzione di anticorpi neutralizzanti (bNAb) nei confronti della proteina Env e la stimolazione di una efficace risposta citotossica nei confronti di geni strutturali di HIV-1 quali Gag e Pol, possono essere in grado di proteggere dall'infezione o favorirne il contenimento. In questo contesto si inserisce il progetto collaborativo di ricerca EAVI2020 (European AIDS Vaccine Initiative 2020). Il consorzio EAVI2020 è composto da un team di 22 partners appartenenti a

università, istituti di ricerca e aziende biotech provenienti da tutta Europa, ma anche dall'Australia, dal Canada e dagli Stati Uniti, altamente competitivi per quanto riguarda la biologia dell'HIV-1 e gli approcci vaccinali, uniti in uno sforzo mirato a sviluppare vaccini protettivi e terapeutici contro HIV-1. Lo scopo del progetto, iniziato nel novembre del 2015, è quello di validare nuove ed innovative formulazioni vaccinali basate sullo sviluppo razionale degli antigeni Env e Gag-Pol di HIV-1. In particolare, nel corso del 2017 costruito un vettore lentivirale esprimente un antigene mosaico Gag-Pol di HIV (IDLV-HTI). Abbiamo quindi valutato la capacità di questi geni di indurre una risposta cellulare nel modello murino. I risultati hanno indicato che IDLV-HTI è in grado di indurre una risposta cellulare persistente nel tempo in seguito ad una unica somministrazione.

SIALON II

Progetto finanziato dalla Commissione Europea, privo di finanziamento per il 2017. 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), ha avuto come obiettivo l’implementazione e la promozione di sistemi di prevenzione 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.

Dallo studio sono emersi i dati relativi alla stima di 4 indicatori GARPR (Global AIDS Response Progress Reporting, secondo le linee guida UNAIDS): percentuale di MSM raggiunti dai programmi di prevenzione); percentuale di MSM che hanno usato il condom durante l’ultimo rapporto sessuale; percentuale di MSM che si è sottoposto al test HIV negli ultimi 12 mesi; percentuale di MSM che vivono con l’HIV (prevalenza 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. Tutti i rapporti tecnici relativi al progetto SIALON II sono disponibili online alla pagina: <http://www.sialon.eu/en/documents/reports-and-other-outputs.html?id=133>.

Nel corso del 2017 sono stati elaborati i dati e pubblicati due articoli scientifici. Il primo articolo ha indagato le caratteristiche sociodemografiche, i comportamenti sessuali e l'attitudine ad eseguire il test HIV negli MSM che hanno rapporti sessuali sia con uomini che con donne.

Il secondo articolo ha indagato tra gli MSM i fattori associati alla rivelazione proprio sierostato HIV al partner durante l'ultimo rapporto anale. La probabilità di esposizione all'HIV attraverso un rapporto anale non protetto è sostanzialmente inferiore dopo la rivelazione del sierostato rispetto alla mancata divulgazione. L'errata conoscenza del proprio stato di HIV contribuisce a una grande percentuale di esposizioni da HIV tra i MSM europei. Mantenere o migliorare l'uso del preservativo per rapporti anali con partner occasionali, test frequenti per aggiornare la consapevolezza del sierostato HIV e una maggiore divulgazione del sierostato in particolare tra partner stabili sono confermati come aspetti chiave per ridurre l'esposizione all'HIV tra gli MSM europei.

Studio su coinfezione HIV-TB in Mozambico

Progetto privo di finanziamento per il 2017. 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 morbilità, 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, e l'analisi sui dati diagnostici raccolti è stata pubblicata nel 2017 sulla prestigiosa rivista *Clinical Infectious Diseases*, ricevendo particolare attenzione, in quanto ha chiarito la necessità di un approccio multilaterale alla diagnosi di TB in soggetti con HIV, che non si basi sul solo screening per la presenza di sintomi (in quanto quasi un quarto dei soggetti risultati positivi per TB non aveva alcun sintomo), e che preveda l'adozione di tests diagnostici combinati. Lo studio ha infatti dimostrato il valore aggiunto di una seconda determinazione del test Xpert sull'espettorato dopo un primo test negativo (che porta ad un aumento del numero di casi diagnosticati del 21%) e dell'uso concomitante del test LAM urinario (aumento del numero dei casi diagnosticati del 13.5% se utilizzato da solo e del 32.4% se impiegato insieme ad una strategia di doppio test Xpert). La resistenza alla rifampicina è risultata fortunatamente rara (2.5%). Nel 2017 si è chiuso il primo anno di follow up dello studio, ed è in corso il follow up per il secondo anno, al termine del quale sarà valutato l'impatto della applicazione dello screening per TB nella mortalità dei pazienti con HIV. Valutazioni di laboratorio collegate agli algoritmi diagnostici e studi di carattere socioeconomico sono in corso.

Programma EDCTP “TVP-004: A phase IIB/III adaptive trial with the therapeutic Tat vaccine to intensify response to treatment in people living with HIV (PLWH) initiated on ART in South Africa: increasing the effectiveness of “Test & Treat” global intervention. Promoted by the Tat Vaccine Partnership (Tat Vaccine PPP-004)

Progetto privo di finanziamento per il 2017. Presentato per un finanziamento alla call: “Strategic actions supporting large-scale clinical trials” della “European & Developing Countries Clinical Trials Partnership” (EDCTP); il progetto ha superato lo STEP 1 della valutazione per il finanziamento (Letter of Intent, LOI). 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 (≤ 200 cellule/ μ 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 distretti tissutali a bassa penetrazione del farmaco, e non è in grado di agire sui reservoir virali per l'eradicazione completa dell'infezione.

Il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS (CNAIDS) ha sviluppato un vaccino terapeutico basato sulla proteina ricombinante Tat di HIV che è stato valutato in trial vaccinali di fase I e II in Italia ed in Sudafrica. Questi trial hanno dimostrato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti della cART in soggetti in terapia cronica. In particolare, tali studi hanno indicato che il vaccino Tat è in grado di promuovere un aumento delle cellule CD4+ al di sopra dei livelli terapeutici, di ridurre l'immunoattivazione e di ristabilire la omeostasi della risposta immune, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV. Inoltre, studi osservazionali precedentemente condotti dal Centro in collaborazione con gli *Istituti Fisioterapici Ospedalieri* (IFO) di Roma hanno indicato che la presenza di anticorpi naturali anti-Tat conferiscono agli individui infettati con HIV non ancora in trattamento la capacità di rispondere meglio ai farmaci quando vengono "iniziati" alla terapia cART, con un più pronto e più elevato recupero di cellule CD4+ ed una più pronta, profonda e persistente soppressione della replicazione virale.

Sulla base di questi risultati, nell'ambito del progetto "Strategic actions supporting large-scale clinical trials" promosso dall'European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), nel 2017 il CNAIDS ha presentato un progetto mirato a condurre in Sudafrica un trial clinico registrativo di efficacia volto a valutare la capacità del vaccino Tat di migliorare la risposta alla terapia cART in soggetti iniziati al trattamento nel quadro delle linee guida WHO *Test & Treat*.

Il trial si propone di verificare se la vaccinazione con Tat migliori il recupero di cellule CD4+ e induca una più pronta e persistente soppressione virologica nei soggetti che iniziano la terapia cART. Obiettivi secondari sono la capacità del vaccino di indurre una più profonda riduzione dei serbatoi di latenza di HIV (*DNA provirale* nelle cellule del sangue), potenziare la risposta immune ad altre vaccinazioni (vaccino contro il meningococco), migliorare il controllo immunitario di co-

infezioni frequenti nel soggetto HIV (tubercolosi, virus dell'herpes simplex) e diminuire l'entità di patologie cardiovascolari legate all'infezione da HIV ed alla terapia cART. Infine, il trial continuerà a monitorare la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino Tat. Ulteriore obiettivo del progetto è migliorare e rinforzare la capacità di condurre sperimentazioni cliniche in siti sudafricani selezionati.

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 favorevoli alla 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.

Nel 2017, durante il percorso di attuazione del progetto, è stata ottenuta la documentazione necessaria per l'attivazione del progetto:

- autorizzazione da parte del Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità
- attivazione della procedura per una convenzione tra l'ISS e il Centro clinico.
- reclutamento altro Centro clinico per assicurare un più alto numero di arruolamenti volontari.

Inoltre è stato preparato il materiale operativo per l'esecuzione del progetto:

- Procedure Operative Standard (SOPs) per chiarire la procedura per la raccolta, spedizione e conservazione dei campioni.
- Case Report Form (CRF), in cui dovranno essere inseriti i dati demografici, clinici, immunologici, virologici e comportamentali dei pazienti arruolati.
- scheda accompagnamento spedizioni dei campioni.
- dichiarazione no-profit, che attesta che tutte le informazioni e i dati derivati dal progetto non sono utilizzate per sfruttamento industriale e commerciale
- dichiarazione sulla natura esclusivamente osservazionale dello studio.
- sinossi del protocollo di ricerca

Sono iniziati gli arruolamenti dei pazienti HIV positivi da parte dei Centri clinici.

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

Progetto finanziato da Ministero della Salute –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 sociodemografiche, 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.

Questa Sorveglianza è regolamentata dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (Dpcm) del 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e

di altre patologie” (Allegato A: i sistemi di sorveglianza e i registri di rilevanza nazionale e regionale).

Di seguito vengono riportati i principali risultati relativi alla diffusione dell’HIV nei soggetti con una nuova IST aggiornati al 31 dicembre 2016.

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2016, il Sistema di sorveglianza ha segnalato un totale di 121.745 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 2016, le segnalazioni hanno subito un incremento pari al 37,4% rispetto al periodo 1991-2004.

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

Dei 121.745 soggetti con una nuova IST segnalati dal 1991 al 2016, il 69,3% hanno effettuato un test anti-HIV al momento della diagnosi di IST e di questo il 7,4% 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 (8,8% vs 3,8%), tra gli italiani rispetto agli stranieri (8,2% vs 5,6%), tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita rispetto a coloro che hanno riferito di non aver consumato tali sostanze (45,5% vs 6,6%), tra i soggetti con precedenti IST rispetto a quelli che hanno riferito di non aver avuto precedenti IST (19,0% vs 4,3%) e tra i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) rispetto agli eterosessuali (22,0% vs 3,6%). In particolare, la prevalenza di HIV è aumentata all’aumentare dell’età, dal 2,8% nei soggetti di 15-24 anni al 7,2% di quelli di 25-34 anni e al 10,1% 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 (12,7% vs 8,2%) e di tutti gli altri stranieri con IST non americani (12,7% vs 4,0%). L’83,8% 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 7,5% nei soggetti con due-cinque partner e al 13,1% 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 2016, il 27,6% (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 (1991-2016), sono risultati più frequentemente giovani (15-24 anni) (14,7% vs 5,0%) (p-value<0,001), stranieri (24,5% vs

11,2%) (p-value<0,001) e pluripartner (sei o più partner nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST) (25,3% vs 11,7) (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 (9,4% vs 27,2%) (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 75,4% al 50,8%, successivamente è aumentata raggiungendo il picco massimo nel 2005 (79,2%), infine ha mostrato un lieve declino fino al 2012 e una ripresa fino al 75,4% de 2014. Dal 2014 al 2016, si è assistito ad una diminuzione della percentuale di soggetti con IST testati per HIV che è passata dal 75,4% al 66,6%. 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 2016 la percentuale di donne con IST testate per HIV è stata simile a quella degli uomini (rispettivamente, 68,4% vs 66,0%). 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 2016 la percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata pari al 66,4%, valore simile a quella degli italiani pari al 66,9%. 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 2016 la percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata pari al 79,0%, mentre quella degli eterosessuali è stata pari al 66,3%. 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 2016 la percentuale di consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST testati per HIV, è stata pari all'86,5%, mentre quella dei non consumatori è stata pari al 76,5%.

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 (10,9%), mentre la più bassa si è osservata nel 2008 (4,4%). Dopo il 2008, si è assistito a un incremento della prevalenza HIV fino al 9,3% del 2014. Successivamente, c'è stato un lieve decremento della prevalenza HIV che è passata dal 9,3% del 2014 al 7,7% del 2016. 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 una stabilizzazione fino all'1,2% del 2016. 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 fino all'1,4% del 2016. Negli MSM con IST, la prevalenza HIV si è notevolmente

ridotta, passando dal 28,0% del 1991 al 10,1% del 2008, successivamente si è assistito a un aumento fino al 30,8% del 2014 e poi ad una diminuzione fino al 22,1% del 2016. Negli italiani con IST, la prevalenza HIV è diminuita passando dal 9,0% del 1991 al 5,3% del 2008, successivamente vi è stato un aumento fino al 9,2% del 2014 e poi una riduzione fino al 7,7% del 2016. Negli stranieri con IST, la prevalenza di HIV è diminuita dal 6,7% del 1991 al 2,5% del 2006. Successivamente si è assistito a un aumento fino al 10,5% del 2014 e poi ad una riduzione fino al 7,6% del 2016. Infine, la prevalenza di HIV si è notevolmente ridotta tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST, passando dal 64,2% del periodo 1991-1995 al 9,9% del periodo 2011-2016.

Durante l'intero periodo (1991-2016), 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 2000 (45,5%) e nel 2008 (52,5%), mentre la più bassa percentuale di soggetti con IST nuovi HIV positivi si è osservata nel 1996 (12,9%) e nel 2015 (13,0%).

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'augmentata esposizione a rapporti sessuali non protetti in questi gruppi. Nel 2016, 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 giugno 2018.

Implementation of the National Plan of interventions against HIV/AIDS to control spreading of HIV, HBV and HCV infections in the community of inmates in Italy

Progetto privo di finanziamento per il 2017. Proposto per il finanziamento nell'ambito della Ricerca Finalizzata, 2018 – 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 2017 è stato presentato al Ministero della Salute un progetto nell'ambito della Ricerca Finalizzata, il cui principale obiettivo è quello rispettare le direttive del Piano Nazionale di Interventi contro l'HIV e l'AIDS (PNAIDS) 2017-2019. Per il controllo dell'infezione da HIV e delle infezioni da HBV e HCV ad essa associate, il piano prevede azioni specifiche mirate alla prevenzione delle infezioni e alla formazione del personale sanitario e penitenziario a stretto contatto con i detenuti.

Il progetto prevede una collaborazione tra il CNAIDS, capofila del progetto, l'Università di Sassari e l'Ospedale Belcolle di Viterbo. In linea con il PNAIDS 2017-2019, gli obiettivi del progetto prevedono azioni di prevenzione delle infezioni nella comunità dei detenuti negli istituti di detenzione di Viterbo, Civitavecchia, Sassari ed Alghero e azioni di formazione del personale a contatto con i detenuti.

Le azioni di prevenzione sono: 1) stima della prevalenza delle infezioni da HIV, HBV e HCV nelle comunità di ogni istituto di detenzione; 2) indagine sulle forme genetiche di questi virus circolanti nelle comunità dei detenuti e identificazione delle varianti di questi virus portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza alle terapie specifiche; 3) interventi di educazione sanitaria della comunità dei detenuti, mirati alla prevenzione e alla gestione delle infezioni da HIV, HBV e HCV. Le attività di formazione prevedono l'organizzazione di workshops mirati ad operatori sanitari e al personale di polizia penitenziaria per la gestione delle infezioni da HIV, HBV e HCV in ambiente detentivo.

Il progetto prevede di arruolare un totale di circa 1200 detenuti, 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. Infine, si organizzeranno i corsi di formazione del personale a contatto con i detenuti con l'intervento di esperti del CNAIDS, del Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS e della Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria (SIMSPE).

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

Studio privo di finanziamenti per il 2017. 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, dei tossicodipendenti e dei 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 a 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 2016 è stata del 35,8%.

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 2017, 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 nella popolazione dei migranti, ma anche in altre popolazioni fragili, quali quelle dei tossicodipendenti e dei detenuti. Nell'ambito del progetto sono stati raccolti, attualmente (anno 2017), circa 700

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.

È 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.

RICERCA PSICO-SOCIO-COMPORTAMENTALE

All'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, la ricerca inerente gli aspetti comportamentali e psico-sociali riguardanti l'area delle malattie infettive, con particolare riferimento all'HIV e alle IST, è svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento di Malattie Infettive.

I principali Progetti condotti nell'anno 2017 sono qui di seguito sintetizzati.

Progetto “Interventi a favore dell'accessibilità delle persone sorde al Servizio di HIV/AIDS/IST Counselling Telefono Verde AIDS e IST”

Progetto privo di finanziamento svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF- Dipartimento Malattie Infettive

Il Progetto è stato avviato a dicembre 2017 in accordo con il Ministero della Salute, all'interno di una convenzione tra il Dipartimento di Studi Linguistici e Culturali Comparati dell'Università Ca' Foscari di Venezia e l'Istituto Superiore di Sanità.

L'obiettivo è stato quello di facilitare la popolazione sorda nell'accesso ad informazioni scientifiche e aggiornate relativamente alle infezioni sessualmente trasmesse attraverso l'istituzione di un indirizzo e-mail - tvalis@iss.it che affianchi nel tempo il TV AIDS e IST, al quale accedere per un intervento di prevenzione. I contenuti delle e-mail sono tutelati secondo le vigenti leggi in materia di privacy [link <https://goo.gl/agk6hA>].

Progetto “Io youtuber per la prevenzione dell'HIV”

Progetto privo di finanziamento svolto in collaborazione con l'Azienda Sanitaria Locale Roma/2

Nell'ambito dell'area progettuale “Prevenzione AIDS – Problematiche adolescenziali anno accademico 2016-2017” l'ASL RM2/D8 Unità Operativa per HIV e AIDS (Via San Nemesio, Roma) e l'UO RCF dell'Istituto Superiore di Sanità hanno messo a punto, realizzato e coordinato l'attività di produzione di materiali e filmati realizzati dagli studenti di tre scuole secondarie di secondo grado dell'area metropolitana di Roma. L'obiettivo è stato quello di accompagnare gli studenti nell'elaborazione di messaggi di prevenzione dell'HIV in un linguaggio immediato e fruibile da parte del target dei giovanissimi. E' stato infatti dato ampio spazio alla creatività degli studenti affinché, attraverso l'utilizzo di parole, immagini e canali comunicativi appropriati, possano parlare ai propri coetanei [link <https://goo.gl/BEYRhs>]

Progetto “Aggiornamento centri diagnostico-clinici presenti sul territorio italiano”

Progetto privo di finanziamento svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF- Dipartimento Malattie Infettive

Il Progetto della durata di 12 mesi avviato ad aprile 2017, in accordo con il Ministero della Salute, ha coinvolto tutte le regioni italiane. L'obiettivo è stato quello di aggiornare i riferimenti riguardanti i Centri diagnostico-clinici presenti nella banca-dati informatizzata del TV AIDS e IST e del Sito Uniti contro l'AIDS, con lo scopo di effettuare invii mirati delle persone/utenti alle strutture sanitarie territoriali impegnate nella prevenzione, diagnosi e cura dell'infezione da HIV.

L'aggiornamento ha riguardato 750 Centri diagnostico-clinici e ha richiesto un articolato e complesso lavoro. È stata messa a punto, attraverso una fase sperimentale, la scheda di raccolta

informazioni per operare una rilevazione standardizzata delle modalità di accesso ai test nei Centri diagnostico-clinici coinvolti. Si è trattato di una procedura innovativa che ha portato alla predisposizione di una piattaforma informatizzata in grado di immagazzinare le informazioni rese disponibili dai referenti dei Centri.

In tale modo è stato predisposto un software di aggiornamento per la banca-dati del TV AIDS e IST, che si collega altresì con il Sito Uniti contro l'AIDS nella pagina "Test HIV", assicurando anche all'utenza del web informazioni aggiornate [link <https://goo.gl/ZSwzrx>].

Progetto “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”

Responsabilità scientifica e coordinamento dell’Istituto Superiore di Sanità. Dipartimento di Malattie Infettive.

Il Progetto della durata di 18 mesi, conclusosi a dicembre 2017, costituisce una sezione di studio specifica, condotta dall’UO RCF. L’attività progettuale ha richiesto una prima analisi dei dati relativi alle telefonate pervenute da gennaio a novembre 2016 al TV AIDS e IST al fine di identificare le tipologie di persone-utenti che appartengono a gruppi di popolazioni chiave, maggiormente vulnerabili per HIV (secondo la definizione del WHO), nonché la messa a punto di un questionario ad hoc per la raccolta dei dati riguardanti: aspetti socio-anagrafici, comportamenti sessuali, percezione del rischio, test HIV.

Successivamente è stata attivata la *survey telefonica* riguardante gli utenti maschi che dichiaravano 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*). La metodologia utilizzata ha consentito di porre domande su specifiche tematiche, quale quella sessuale, in modo anonimo e riservato, potendo così rilevare i comportamenti assunti dal target in studio. Il questionario ha focalizzato 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 abbia dichiarato di non aver effettuato l’esame diagnostico, pur avendo avuto situazioni di rischio. La *survey telefonica* della durata di tre mesi (febbraio – aprile 2017) ha coinvolto 131 persone di età compresa tra i 27 e i 40 anni (mediana di 35 anni), con un livello di istruzione medio alto (diploma di scuola secondaria di secondo grado 48,1%, laurea 45,8%). Nel

39,7% dei casi il campione è costituito da impiegati, per il 26,7% si tratta di lavoratori autonomi, mentre il 17,6% dei rispondenti è costituito da studenti.

I $\frac{2}{3}$ degli utenti dichiarano di aver avuto rapporti anali, di questi il 20% senza il preservativo, presumendo di conoscere il partner e il suo stato di salute. L'84% riferisce di aver avuto rapporti orali e di questi l'87% non ha mai o solo raramente usato il profilattico, non ritenendo a rischio tale pratica. Il 24,4% del campione ha dichiarato di aver avuto, nell'arco della propria vita, almeno un'infezione a trasmissione sessuale. Il 57,5% utilizza APP e Siti per incontri sessuali. L'88,1% del campione ha affermato di aver effettuato il test per la ricerca degli anticorpi anti - HIV e una percentuale pari al 68,5% riteneva di essere "per niente" o "poco" (rispettivamente 20,8% e 47,7%) a rischio per infezioni sessualmente trasmesse.

Progetto “Il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità per la prevenzione dell'HIV e delle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse”.

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute con responsabilità scientifica e coordinamento dell'UO RCF - Dipartimento di Malattie Infettive.

Il Progetto della durata di 12 mesi, attivato ad aprile 2017, ha l'obiettivo di ottimizzare gli interventi di prevenzione dell'Infezione da HIV e delle altre IST attraverso l'utilizzo di differenti canali informativi, così che, la consolidata attività istituzionale del Telefono Verde AIDS e IST (800 861061) e del Sito Uniti contro l'AIDS, Servizi entrambi collocati all'interno dell'UO RCF, è stata amplificata mediante: la realizzazione di *focus group*; la conduzione di survey (telefoniche e online) inerenti l'adozione di comportamenti a rischio di contrarre l'HIV e più in generale le IST; la prosecuzione dell'attività sui social network, specie su twitter @uniticontrolaids; la divulgazione di spot video fruibili attraverso la televisione e il web, che rispondano ai bisogni informativi di diversi target.

Progetto “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'UO RCF - Dipartimento di Malattie Infettive.

Il Progetto della durata di 18 mesi ha avuto termine il 30 settembre 2017 ed ha focalizzato l'attenzione sull'amplificazione e sull'ottimizzazione degli 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 TV AIDS e IST e quella di comunicazione online effettuata dal Sito Uniti contro l'AIDS, nonché con quelle realizzate dai Social Network collegati. Il lavoro è stato completato dalla progettazione e dall'attuazione di una serie di video con il coinvolgimento di alcuni tra i maggiori youtuber italiani: [link <https://goo.gl/9nDwp1>; <https://goo.gl/S6aroi> ; <https://goo.gl/Vg7jgo>].

La progettazione e la realizzazione dei filmati ha richiesto la costituzione di un Gruppo di lavoro multidisciplinare e multisetoriale 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. L'intero Gruppo di lavoro ha supervisionato costantemente le differenti fasi e la realizzazione dei video prodotti da una Società esperta nel settore. Nella fase di progettazione e stesura degli *script* è stato necessario investire un notevole numero di risorse umane, di mezzi e di approcci metodologici, in quanto è stata posta molta attenzione ad ogni sequenza utilizzata, sia a livello di contenuto scientifico, sia a livello di sceneggiatura, di scenografia e di filmica adottata, al fine di realizzare messaggi di prevenzione in grado di raggiungere realmente i giovani e i giovanissimi. La divulgazione dei filmati è stata realizzata a partire dall'ultimo trimestre del 2017.

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. Nell'ambito del Progetto è stata anche realizzata la traduzione in lingua inglese di alcune pagine del Sito per tutti coloro i quali parlino la lingua inglese.

Progetto “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 con responsabilità scientifica e coordinamento dell'UO RCF - Dipartimento di Malattie Infettive.

Il Progetto, che si è concluso 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, nonché effettuazione, previa adeguata comunicazione e consenso da parte della persona vittima di violenza, di terapia anti-retrovirale a scopo di profilassi (profilassi post-espositiva –PPE) dell'infezione da HIV.

Progetto “Implementazione della Rete Odontoiatria pubblica e Malattie Infettive”.

Progetto privo di finanziamento svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF- Dipartimento Malattie Infettive.

La Rete Odontoiatria pubblica e Malattie Infettive, costituita da 22 componenti (medici odontoiatri di strutture pubbliche collocate in regioni del Nord, Centro e Sud Italia; ricercatori dell'ISS; referenti del Ministero della Salute), nata nel 2014 e tutt'ora attiva, ha la finalità di porre costante attenzione all'assistenza odontoiatrica delle persone con HIV o con altre patologie infettive.

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 situazioni di ridefinizione dei budget e dell'organigramma del personale. 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.

L'area di attività della Rete riguarda principalmente la rilevazione dei 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.

National Focal Point italiano - Infectious diseases and migrant (AIDS & Mobility Project)

Progetto privo di finanziamento, tutt'ora in corso, svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF- Dipartimento 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, tutt'ora in corso, svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF- Dipartimento 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 2017 sono pervenute al Network ReTe AIDS complessivamente un totale di 17.934 telefonate. L'attività di networking consente un confronto costante con i colleghi impegnati nei differenti Servizi telefonici in merito a situazioni specifiche di utenti con particolari bisogni informativi e in merito alle indicazioni fornite

da organismi internazionali o dal Ministero della Salute su tematiche cruciali come ad esempio il periodo finestra per l'effettuazione del test HIV.

Progetto “HIV e tutela dei diritti della persona sieropositiva”.

Progetto privo di finanziamento svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF- Dipartimento Malattie Infettive.

L'esperienza del Servizio di HIV/AIDS/IST counselling telefonico in materia legale è stata alla base della decisione, da parte degli esperti, di porre attenzione alla tutela dei diritti della persona con HIV, elaborando in collaborazione con il Centro Operativo AIDS, una guida dal titolo **“La Bussola – punti cardinali per orientare la persona con HIV nella tutela dei propri diritti”**, articolata in domande e risposte. In tale opera, facilmente reperibile e scaricabile online [link <https://goo.gl/Tm8Dqz>], sono raccolti i più frequenti quesiti in materia legale formulati, negli anni, dagli utenti del TV AIDS e IST, e a ciascuno di essi viene fornita un'indicazione chiara e sintetica. Con tale pubblicazione, si è inteso approntare uno strumento di facile consultazione per tutti coloro che, ricevuta una diagnosi di sieropositività, vogliono acquisire maggiore consapevolezza circa la tutela dei propri diritti, sia nell'accesso alle cure che in diversi altri ambiti in cui la condizione di salute può, a vario titolo, avere un peso, quali ambiente di lavoro, scuola, strutture sportive.

Progetto “Nuove Linee di Indirizzo per lo screening e la diagnosi delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze nei Servizi per le Dipendenze”.

Progetto promosso e finanziato dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per le Politiche Antidroga, svolto dall'UO RCF e dal COA- Dipartimento Malattie Infettive.

Nell'ambito dell'area progettuale “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 sostanze stupefacenti”, il Gruppo di lavoro dell'ISS con la collaborazione del 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. Lo scopo prioritario è stato quello 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 [link <https://goo.gl/F5qz2w>].

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 sociosanitari dei SerD/SerT. 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, il lavoro è altresì corredato 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).

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 2017 sono stati svolti, a livello intra ed extramurale in differenti aree geografiche italiane, rispettivamente due e quattro Corsi di formazione per un totale di 200 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 2017 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 ha partecipato a tavoli di lavoro, eventi, convegni, 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 e le persone migranti.

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

Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Il Gruppo di Lavoro "Sorveglianza e patogenesi delle varianti di HIV e delle co-infezioni associate", 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). Componenti del reparto sono inseriti come Responsabili Valutatori, Esperti di Prodotto e/o di saggi diagnostici dell'infezione da HIV-1 e -2 e da HTLV-II e -III e come Ispettori per la Qualità nell'ambito del Sistema di gestione della Qualità implementato dall'Organismo notificato 0373 dell'ISS (NBOG: IVD0201 e IVD0202).

2.4 PUBBLICAZIONI RILEVANTI

Nel corso del 2017, 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 costante diminuzione della produzione bibliografica, non certamente per incapacità dei gruppi di ricerca, ormai consolidati a livello scientifico ed etico, ma come inevitabile conseguenza degli scarsi finanziamenti di nuovi progetti per la ricerca e per la sorveglianza sull'HIV/AIDS erogati. 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 2017 da parte dei ricercatori ISS.

1. Bacigalupo I, Palladino C, Leone P, Toschi E, Sgadari C, Ensoli B, Barillari G. Inhibition of MMP-9 expression by ritonavir or saquinavir is associated with inactivation of the AKT/Fra-1 pathway in cervical intraepithelial neoplasia cells. *Oncology letters* 2017;13:2903-2908.
2. Bucciardini R, Fragola V, Abegaz T, Lucattini S, Halifom A, Tadesse E, Berhe M, Pugliese K, Fucili L, Di Gregorio M, Mirra M, De Castro P, Terlizzi R, Tatarelli P, Binelli A, Zegeye T, Campagnoli M, Vella S, Abraham L, Godefay H and the CASA-project Health Facilities Predictors of attrition from care at two years in a prospective cohort of HIV-infected adults in Tigray, Ethiopia *BMJ Glob Health* 2017;2:e000325. doi:10.1136/bmjgh-2017-000325
3. Camoni L, Raimondo M, Urciuoli R, Iacchini S, Suligoi B, Pezzotti P; the CARPHA Study Group. People diagnosed with HIV and in care in Italy in 2014: results from the second national survey. *AIDS Care*. 2018 Jun;30(6):760-764. doi: 10.1080/09540121.2017.1400639. Epub 2017 Nov 14. PubMed PMID: 29134815.

4. Cecchetti S, Spadaro F, Gessani S, Podo F, Fantuzzi L “Phospholipases: at the crossroads of the immune system and the pathogenesis of HIV-1 infection”. *J Leukoc Biol.* 2017;101(1):53-75. doi: 10.1189/jlb.3RU0316-148RR. Epub 2016 Nov 1.
5. Colucci A, Gallo P, Fanales Belasio E, Dalla Torre R, D’Agostini A, Valli R, Valdarchi C, Schwarz M e Luzi AM. Trent’anni di attività del Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse 800861061. *Not Ist Super Sanità.* 2017;30(10-11):11-14.
6. Comar M, Monasta L, Seraceni S, Colli C, Luska V, Morassut S, Clemente L, Drabeni M, Moise G, Fontana F, Suligo B. Chlamydia trachomatis and HPV co-infections in HIV negative men from a multi-ethnic area of Northern Italy at high prevalence of cervical malignancies. *J Med Virol.* 2017; doi: 10.1002/jmv.24811.
7. D’Ettorre G, Rossi G, Scagnolari C, Andreotti M, Giustini N, Serafino S, Schietroma I, Corano Scheri G, Najafi Fard S, Trinchieri V, Mastromarino P, Selvaggi C, Scarpona S, Fanello G, Fiocca F, Ceccarelli G, Antonelli G, Brenchley JM, Vullo V. Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive patients. *Immunity, Inflammation and Disease* 2017;5(3):244-260.
8. Floridia M, Ciccacci F, Andreotti M, Hassane A, Sidumo Z, Magid NA, Sotomane H, David M, Mutemba E, Cebola J, Mugunhe RJ, Riccardi F, Marazzi MC, Giuliano M, Palombi L, Mancinelli S. Tuberculosis case finding with combined rapid point-of-care assays (Xpert® MTB/RIF and determine TB LAM) in HIV-positive individuals starting antiretroviral therapy in Mozambique. *Clinical Infectious Diseases.* 2017; 65 (11): 1878-1883.
9. Floridia M, Frisina V, Ravizza M, Marconi AM, Pinnetti C, Cetin I, Sansone M, Molinari A, Cervi F, Meloni A, Luzi K, Masuelli G, Tamburrini E. Evolving treatment implementation among HIV-infected pregnant women and their partners: results from a national surveillance study in Italy, 2001-2015. *J Glob Health.* 2017;7(1):010407.

10. Floridia M, Masuelli G, Tamburrini E, Cetin I, Liuzzi G, Martinelli P, Guaraldi G, Spinillo A, Vimercati A, Maso G, Pinnetti C, Frisina V, Dalzero S, Ravizza M. Pregnant with HIV before age 25: data from a large national study in Italy, 2001-2016. *Epidemiology and Infection*. 2017;145(11):2360-2365.
11. Floridia M, Masuelli G, Tamburrini E, Spinillo A, Simonazzi G, Guaraldi G, Degli Antoni AM, Martinelli P, Portelli V, Dalzero S, Ravizza M. HBV coinfection is associated with reduced CD4 response to antiretroviral treatment in pregnancy. *HIV Clin Trials*. 2017 Mar;18(2):54-59.
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 Medicine* 2017;18(6):440-443.
13. Giuliano M, Pirillo MF, Liotta G, Andreotti M, Jere H, Sagnò JB, Ciccacci F, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Mancinelli S. High CMV antibody levels are associated to a lower CD4+ response to antiretroviral therapy in HIV-infected women. *J Clin Virol*, 2017, 96: 17-19.
14. Gourlay A, Noori T, Pharris A, Axelsson M, Costagliola D, Cowan S, Croxford S, d'Arminio Monforte A, Del Amo J, Delpech V, Díaz A, Girardi E, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hernando V, Jose S, Leierer G, Nikolopoulos G, Obel N, Op de Coul E, Paraskeva D, Reiss P, Sabin C, Sasse A, Schmid D, Sonnerborg A, Spina A, Suligoï B, Supervie V, Touloumi G, Van Beckhoven D, van Sighem A, Vourli G, Zangerle R, Porter K; European HIV continuum of care working group. The HIV continuum of care in European Union countries in 2013: data and challenges. *Clin Infect Dis*. 2017; doi: 10.1093/cid/cix212. [Epub ahead of print].
15. Grande E, Zucchetto A, Suligoï B, Grippo F, Pappagallo M, Virdone S, Camoni L, Taborelli M, Regine V, Serraino D, Frova L. Multiple cause-of-death data among people with AIDS in Italy: a nationwide cross-sectional study. *Popul Health Metr*. 2017;15(1):19. doi: 10.1186/s12963-017-0135-3. PubMed PMID: 28521797; PubMed Central PMCID: PMC5437492.

16. Koulai L, Presanis A, Murphy G, Suligoï B and De Angelis D. Quantifying the recency of HIV infection using multiple longitudinal biomarkers. Cornell University Library 2017; arXiv:1706.02508v1 [stat.AP] available in <https://arxiv.org/pdf/1706.02508.pdf>.
17. Camoni L, Raimondo M, Urciuoli R, Iacchini S, Suligoï B, Pezzotti P and the CARPHA Study Group. Persone che vivono con l'HIV in Italia: dati del secondo censimento. Not Ist Super Sanità 2017 n.1 vol 30 gennaio 2017.
18. Luzi AM, Suligoï B (a cura di). Nuove Linee di indirizzo per lo screening e la diagnosi delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze nei Servizi per le Dipendenze con il contributo di: Colucci A, Di Stefano A, Fanales Belasio E, Manna G, Mulieri I, Pugliese L, Raimondo M, Salfa MC. Not. Is Super Sanità. 2017;(Suppl.1);2(30).
19. Mancinelli S, Pirillo MF, Liotta G, Andreotti M, Jere H, Sagno JB, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Hepatitis E virus infection in HIV-infected pregnant women and their children in Malawi. Inf Dis. 2017; 49: 708-11.
20. Marcus U, Schink SB, Sherriff N, Jones AM, Gios L, Folch C, Berglund T, Nöstlinger C, Niedźwiedzka-Stadnik M, Dias SF, Gama AF, Naseva E, Alexiev I, Staneková D, Toskin I, Pitigoï D, Rafila A, Klavs I, Mirandola M; Sialon II Network. HIV serostatus knowledge and serostatus disclosure with the most recent anal intercourse partner in a European MSM sample recruited in 13 cities: results from the Sialon-II study. BMC Infect Dis. 2017;17(1):730. doi: 10.1186/s12879-017-2814-x. PubMed PMID: 29178847.
21. Mirandola M, Gios L, Sherriff N, Pachankis J, Toskin I, Ferrer L, Dias S, Velicko I, Staneková D, Caplinskas S, Naseva E, Niedźwiedzka-Stadnik M; Sialon II Network. Socio-demographic Characteristics, Sexual and Test-Seeking Behaviours Amongst Men Who have Sex with Both Men and Women: Results from a Bio-behavioural Survey in 13 European Cities. AIDS Behav. 2017;10:3013-3025. doi: 10.1007/s10461-017-1831-5. PubMed PMID: 28643241.
22. Murphy G, Pilcher CD, Keating SM, Kassarjee R, Facente SN, Welte A, Grebe E, Marson K, Busch MP, Dailey P, Parkin N, Osborn J, Ongarello S, Marsh K, Garcia-Calleja JM;

Consortium for the Evaluation and Performance of HIV Incidence Assays (CEPHIA) Foundation for Innovative New Diagnostics, UNAIDS and the WHO Technical Working Group (incl. Suligoï B). Moving towards a reliable HIV incidence test - current status, resources available, future directions and challenges ahead. *Epidemiol. Infect.* 2017;145(5):925-941.

23. Nicoli F, Gallerani E, Sforza F, Finessi V, Chachage M, Geldmacher C, Cafaro A, Ensoli B, Caputo A, Gavioli R. The HIV-1 Tat protein affects human CD4+ T cell programming and activation, and favors the differentiation of naïve CD4+ T cells. *AIDS*. 2017;Epub 2017 Dec 26:<http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001734>.
24. Paton NI, Kityo C, Thompson J, Nankya I, Bagenda L, Hoppe A, Hakim J, Kambugu A, van Oosterhout J, Kiconco M, Bertagnolio S, Easterbrook PJ, Mugenyi P, Walker AS, Europe Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy (EARNEST) Trial Team. Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance and outcomes from second-line antiretroviral therapy in the public health approach: an observational analysis within the randomised, open-label, EARNEST trial. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e341-e348.
25. Pirillo MF, Liotta G, Andreotti M, Jere H, Sagnò JB, Scarcella P, Mancinelli S, Buonomo E, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. CMV infection in a cohort of HIV-exposed infants born to mothers receiving antiretroviral therapy during pregnancy and breastfeeding. *Med Microbiol Immunol*, 2017; 206: 23-29.
26. Raimondo M, Camoni L, Suligoï B, Pezzotti P and the Carpha study group. HIV-positive individuals on ART and with viral load suppressed in 12 Infectious Diseases Clinics in Italy: successes and disparities in the HIV Continuum of Care. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017; Jan 30. doi: 10.1089/AID.2016.0256. [Epub ahead of print].
27. Regine V, Pugliese L, Boros S, Santaquilani M, Ferri M, Suligoï B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2016. *Not Ist Super Sanità*. 2017; 30(9) Suppl 1.

28. Salfa MC, Ferri M, Suligo B e la Rete Sentinella dei Centri clinici e dei Laboratori di microbiologia clinica per le Infezioni Sessualmente Trasmesse. *Le Infezioni Sessualmente Trasmesse: aggiornamento dei dati dei due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2015*. *Not Ist Super Sanità*. 2017;30(7-8):3-27.
29. Schwarz M, Pugliese L, Suligo B, Luzi AM (Ed.). *La Bussola. Punti cardinali per orientare la persona con HIV nella tutela dei propri diritti*. *Not Ist Super Sanità*. 2017;30(4 Suppl. 1):1-25
30. Spadaro F, Cecchetti S, Fantuzzi L “Macrophages and Phospholipases at the Intersection between Inflammation and the Pathogenesis of HIV-1 Infection”. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7). pii: E1390. doi: 10.3390/ijms18071390.
31. Suligo B, Regine V, Raimondo M, Rodella A, Terlenghi L, Caruso A, Bagnarelli P, Capobianchi MR, Zanchetta N, Ghisetti V, Galli C. HIV avidity index performance using a modified fourth-generation immunoassay to detect recent HIV infections. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017;55(12):2010-2019. doi: 10.1515/cclm-2016-1192. PubMed PMID: 28672745.
32. Suligo B, Vittori G, Salfa MC, Timelli L, Corsini D, Fattorini G, Mariani L; Genital Warts 2 (GW2) Working Group. Prevalence and incidence of external genital warts in a sample of Italian general female population. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):126. doi: 10.1186/s12879-017-2202-6.
33. Taborelli M, Virdone S, Camoni L, Regine V, Zucchetto A, Frova L, Grande E, Boros S, Dal Maso L, De Paoli P, Serraino D, Suligo B. The persistent problem of late HIV diagnosis in people with AIDS: a population-based study in Italy, 1999-2013. *Public Health*. 2017;142:39-45. doi: 10.1016/j.puhe.2016.10.009. Epub 2016 Nov 18. PubMed PMID: 28057195.
34. Tavoschi L, Gomes Dias J, Pharris A; EU/EEA HIV Surveillance Network. New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004-15: an analysis of surveillance data. *Lancet HIV*. 2017; 4:e514-e521.