

Doc. XCVII

n. 2

RELAZIONE

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

(Anno 2012)

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

Presentata dal Ministro della salute
(LORENZIN)

Comunicata alla Presidenza il 18 marzo 2014

PAGINA BIANCA

INDICE

—

Premessa	Pag.	5
1) L'attività del Ministero della salute	»	7
2) L'attività dell'Istituto superiore di sanità (ISS)	»	63

PAGINA BIANCA

PREMESSA

La presente relazione è predisposta ai sensi dell'articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135. Gli argomenti ivi contenuti sono raggruppati in due capitoli nei quali sono riportate, rispettivamente, le attività svolte dal Ministero e quelle effettuate dall'Istituto superiore di sanità.

Le attività svolte dal Ministero sono illustrate con riferimento ai settori della informazione, della prevenzione e dell'assistenza e dell'attuazione di progetti. Sono, inoltre, riportate le attività svolte dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS.

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 e dell'AIDS, di ricerca e di consulenza telefonica (Telefono Verde AIDS).

PAGINA BIANCA

1. L'ATTIVITA' DEL MINISTERO DELLA SALUTE

INTRODUZIONE

L'attività del Ministero della salute nell'anno 2012 è stata svolta nel segno della continuità rispetto a quanto fatto negli anni precedenti e contestualmente anche della innovazione ed ideazione di nuovi progetti di studio e ricerca; tra le attività riconducibili al Ministero vi sono anche quelle poste in essere dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS, descritte in un apposito paragrafo, con l'indicazione dei lavori svolti e dei documenti predisposti come previsto dalla legge n. 135/1990.

INIZIATIVE INFORMATIVO-EDUCATIVE PER LA PREVENZIONE E LA LOTTA CONTRO L'HIV/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 di iniziative di informazione allo scopo di contrastare la diffusione del virus HIV, il Ministero della salute, pianifica ogni anno una campagna di comunicazione integrata in base alle indicazioni generali formulate dalla Commissione Nazionale per la lotta all'AIDS.

Per l'ammontare complessivo dell'investimento (€ 1.033.435,00) la campagna Aids 2012-2013 si può considerare l'iniziativa di comunicazione alla quale il Ministero ha dedicato maggiori risorse economiche nel corso degli ultimi anni.

La campagna è stata avviata in occasione della Giornata mondiale contro l'AIDS del 1° dicembre 2012 ed è proseguita nei primi mesi del 2013. **«La trasmissione sarà interrotta il prima possibile. Uniti contro l'AIDS si vince»** è lo slogan della campagna scelto dal Ministero, dalla Commissione nazionale per la lotta all'AIDS e dalla Consulta delle associazioni per la lotta all'AIDS. Lo slogan indica senza possibilità di equivoci l'obiettivo da raggiungere insieme e costituisce la dichiarazione di impegno che

coinvolge tutti i target, in una sorta di sfida, per sconfiggere definitivamente l'AIDS.

In linea con le indicazioni delle suddette commissioni, la campagna ha voluto, quindi, rafforzare nella popolazione la consapevolezza che l'AIDS esiste ancora e che è possibile prevenirne la diffusione adottando idonee misure di prevenzione (comportamento responsabile + preservativo).

Fin dall'inizio, la campagna è stata concepita come una collaborazione tra i principali attori istituzionali e del mondo dell'associazionismo. Al progetto di comunicazione hanno, infatti, collaborato l'Istituto superiore di sanità, l'Istituto nazionale malattie infettive "L.Spallanzani" di Roma, l'Università degli studi di Bologna e le più rappresentative associazioni di volontariato e di pazienti presenti nella Consulta.

In linea con le indicazioni della Commissione nazionale per la lotta all'AIDS e della Consulta delle associazioni per la lotta all'AIDS, sono stati confezionati i messaggi di prevenzione.

Gli obiettivi di comunicazione sono stati rappresentati dal:

Favorire la conoscenza dell'infezione

Favorire la percezione del rischio da parte del target di riferimento

Sensibilizzare il target sull'importanza dell'adozione di un comportamento proattivo e responsabile (empowerment come responsabilizzazione dell'individuo)

Favorire l'utilizzazione delle più efficaci misure di prevenzione

Tutti questi diversi aspetti sono stati riuniti contemporaneamente in una soluzione comunicativa unica come richiesto dalla Commissione Nazionale Aids.

Procedendo alla definizione della strategia della comunicazione sono state, quindi, individuate - sempre d'intesa con la Commissione Nazionale per la Lotta all'Aids - alcune parole chiave e dei concetti che fossero in grado di circoscrivere l'ambito intorno al quale costruire il senso dei messaggi della campagna e di costruire un percorso finalizzato a favorire l'adozione di un comportamento proattivo. Tali concetti sono stati rappresentati dalla:

Consapevolezza (dell'esistenza e dell'importanza del problema)

Percezione del rischio (consapevolezza di potersi infettare e/o di trasmettere l'HIV)

Responsabilità (nei comportamenti per la tutela della propria salute e di quella altrui)

Maturità (nel decidere di modificare un proprio comportamento)

I **destinatari** sui quali si è concentrata l'azione delle iniziative di comunicazione sono stati individuati dalla comunità scientifica e dalle associazioni e sono rappresentati da:

la popolazione generale (target primario) sia in relazione al quadro epidemiologico sia per non etichettare, stigmatizzare e limitare il messaggio preventivo solo ad alcuni gruppi con comportamenti a rischio

categorie con comportamenti ritenuti a maggior rischio (target secondario): giovani, donne, migranti e MSM (uomini che fanno sesso con uomini).

Il tono e il linguaggio sono stati pensati per riuscire a veicolare nel modo più efficace un messaggio breve, diretto e chiaro, elaborato con cura linguistica, per una immediata comprensione da parte del destinatario (anche straniero). E' stato quindi scelto un approccio, pur istituzionale, piacevole ed accattivante e messaggi positivi, empatici, senza stigmatizzazioni e rispettosi delle preferenze sessuali delle singole persone. Anche il tono utilizzato è stato non drammatico né evocativo (neanche indirettamente) di scenari di morte.

Come espressamente richiesto dalla Commissione nazionale Aids, nella comunicazione è presente un esplicito riferimento all'uso del "preservativo".

Come **testimonial** d'eccellenza della campagna è stato scelto l'attore Raoul Bova perché credibile, appropriato ed sensibile alla tematica sociale al punto da essere disponibile a collaborare a titolo gratuito. L'attore non solo ha aderito all'iniziativa mettendo a disposizione la propria immagine e la propria interpretazione, ma ha voluto rafforzare il suo impegno in favore del messaggio di prevenzione curando

anche la regia dello spot video della durata di 30". Si è reso disponibile, inoltre, a mettersi al servizio dell'intera campagna prestando anche la sua voce nello spot radiofonico e la sua immagine negli annunci stampa.

È stato calato nel contesto del messaggio per facilitare l'immedesimazione, a sottolineare una situazione normale, e non molto preminente rispetto agli altri attori, comunque con funzione di traino.

La campagna di comunicazione 2012-13 è di tipo integrato: ha previsto, infatti, l'utilizzo di diversi mezzi e strumenti. Per amplificarne gli effetti ed assicurare un sostegno informativo ci si è avvalsi, inoltre, di altre iniziative complementari e parallele di natura non pubblicitaria.

Per quanto riguarda la diffusione tabellare, si è fatto ricorso a:

Annuncio stampa pubblicato sulle principali testate dei quotidiani italiani (di informazione e sportivi) e sulle testate etniche tradotto in lingua

Banner internet pubblicato sulle versioni telematiche delle principali testate dei quotidiani italiani e di altri siti di informazione

Spot video trasmesso

- ❖ TV sulle emittenti del servizio pubblico della RAI attraverso gli spazi riservati alle pubbliche amministrazioni, sulle principali emittenti televisive private nazionali (reti Mediaset, Gruppo La7, gruppo Real Time)

- ❖ Tv locali sulle principali emittenti a livello regionale

- ❖ Cinema in tutta Italia con diffusione capillare nei cinema afferenti ai principali circuiti nazionali

- ❖ WEB (you tube) in maniera virale

Spot radio diffuso sulle emittenti del servizio pubblico della RAI attraverso gli spazi riservati alle pubbliche amministrazioni e sulle principali emittenti radiofoniche a livello nazionale

Per quanto concerne le altre iniziative:

sito internet dedicato www.uniticontrolAIDS.it

materiale informativo (opuscoli, cartoline, ecc.)

numero verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse

In tutti i prodotti, la presenza di un logo appositamente ideato sintetizza graficamente e linguisticamente il concetto di collaborazione/unione fra i vari attori in tema di prevenzione dell'AIDS.

Lo spot video della campagna 2012 presenta alcune novità e punti di forza rispetto agli approcci delle precedenti campagne. Lo spot:

afferma in modo chiaro e diretto che la prevenzione della malattia dipende in primo luogo dall'uso del preservativo. Ciò è reso possibile grazie ad una chiarezza verbale e visiva che esce da accenni impliciti e sottintesi. Come si evince dalla descrizione dello spot è esplicito il riferimento al test HIV (citato 2 volte) e quello al preservativo (visualizzato in primo piano 3 volte e citato 1 volta);

presenta diversi soggetti riconducibili ai vari target group della campagna indicati dalla Commissione. Ciò è stato realizzato concretamente con la presenza fisica di coppie

di etnia, mista, soggetti omosessuali, coppie lesbo, donne in gravidanza;

è un prodotto dall'alta qualità tecnica, anche grazie al profondo coinvolgimento del testimonial ed alla sua sensibilità personale. Infatti, l'agenzia ha messo a punto un prodotto di alto valore e pregio per la fotografia, suono, qualità dell'immagine, preparazione e bravura degli altri attori implicati con un risultato ed un impegno di gran lunga superiore rispetto all'investimento economico sostenuto;

ha un valore, sebbene insito nella scelta a priori effettuata, intrinseco allo spessore del testimonial coinvolto. Raoul Bova si è, infatti, speso in prima persona ben al di sopra del mero contributo professionale.

Valutazione della campagna

In linea con quanto stabilito dalla Commissione nazionale per la lotta all'AIDS e dalla Consulta delle associazioni per la lotta all'AIDS, che avevano espressamente proposto il progetto di Valutazione pre-post della campagna a cura del

Dipartimento di scienze dell'educazione, Università di Bologna (Resp.le scientifico prof.ssa Zani), il Ministero ha proceduto all'affidamento del servizio stesso.

Obiettivo generale della ricerca è stato quello di valutare l'impatto e l'efficacia del messaggio della Campagna Ministeriale 2012 per la lotta all'AIDS, evidenziando l'efficacia dei singoli strumenti utilizzati per raggiungere gli specifici obiettivi informativo-conoscitivo-educativi della campagna nella popolazione generale e nei target prescelti. Di seguito, si riportano alcuni risultati emersi.

Allo scopo di verificare se i partecipanti all'indagine sono stati in grado di riconoscere le raccomandazioni riportate nel messaggio, sono state poste alcune domande relative alla comprensione del messaggio e delle raccomandazioni specifiche presenti nello spot video. Tra le risposte valide, il 64,1 % dei rispondenti ha dichiarato di ricordare raccomandazioni specifiche per la prevenzione fornite attraverso il video, mentre il 35,9% non ne ricordavano. In particolare, l'89,9% dei rispondenti è risultata essere d'accordo sul fatto che nel video fosse presente una

raccomandazione specifica relativa all'uso del preservativo e il 75,9% una raccomandazione relativa al fare il test HIV.

Inoltre, per quanto riguarda il ricordo spontaneo della campagna da parte della popolazione generale, il 63,2% degli intervistati ha dichiarato di ricordare tale iniziativa comunicativa, a fronte di un 36,8% che ha asserito di non ricordarlo. Tali percentuali sono ulteriormente cresciute per il ricordo indotto, vale a dire il riconoscimento del messaggio previa fruizione dello spot, in questo caso il 78,3% dei partecipanti ha affermato di ricordarsi dello spot, mentre il rimanente (21,7%) no.

Tra gli strumenti e i mezzi utilizzati per veicolare la campagna, lo spot trasmesso in tv è risultato essere quello maggiormente riferito (88,6% dei partecipanti). Il mezzo televisivo è stato quello di gran lunga più riportato rispetto agli altri, seguito a notevole distanza dalla radio (6,3% dei partecipanti).

Infine, in merito alla credibilità percepita di Raoul Bova come testimonial per questa campagna informativa sul tema dell'HIV/AIDS, i dati hanno confermato gli esiti positivi delle indagini pre-campagna: l'attore è risultato essere abbastanza credibile per il 42,7% e molto credibile per il 41%, per un totale quindi di 83,7% pareri favorevoli.

COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS

La Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) ha svolto, su specifiche e contingenti questioni che sono state poste alla sua attenzione, un'attività di consulenza, quali iniziative programmate nell'ambito dell'attività informativa sull'AIDS, la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, l'utilizzo del test anti HIV, gli indirizzi della ricerca in materia di AIDS, l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali per l'HIV.

Tali attività ed il continuo confronto tra le diverse professionalità e competenze che compongono la CNA, nonché l'operatività a diretto contatto con i soggetti positivi o malati e la conseguente ricca esperienza della Associazioni componenti la Consulta, 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.

Nei paesi occidentali i successi terapeutici contro l'AIDS sono in gran parte dovuti ai risultati ottenuti dalla ricerca scientifica che ha consentito di individuare farmaci dotati di potente attività antivirale. Occorre tuttavia tenere ben presente che le attuali strategie terapeutiche non consentono la guarigione dall'infezione, ma permettono di tenerla sotto controllo.

A tal proposito, la comunità scientifica propone la terapia HAART (terapia antiretrovirale altamente attiva) contro l'infezione da HIV alle persone sieropositive sulla base dei cosiddetti "valori" dei linfociti T CD4+ (cellule del sistema immunitario) e della carica virale (numero di copie per millilitro di sangue). La terapia è in genere composta da più farmaci antiretrovirali, che permettono di ridurre la carica virale e migliorare la situazione immunitaria.

Nel 2010, su mandato del Ministro della Salute al Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (CNAIDS-ISS), sono state redatte le *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG-HIV)*.

L'HIV/AIDS Italian Expert Panel (EP) è stato composto da membri della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) e della Consulta delle Associazioni per la lotta

contro l'AIDS (CAA) - organi consultivi del Ministero della Salute, e da esperti individuati dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

L'obiettivo delle LG-HIV è quello di fornire elementi di guida per la prescrizione della terapia antiretrovirale e per la gestione dei pazienti HIV-positivi agli infettivologi, agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente in trattamento, nonché fornire un solido punto di riferimento per le associazioni di pazienti, gli amministratori, i decisori politici e comunque tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo.

Fornire indicazioni al governo clinico di questa patologia è in linea con quanto già fatto in altre nazioni europee, al fine di migliorare l'appropriatezza della prescrizione in tale area della patologia, più di altre attraversata da una grande evoluzione delle opzioni terapeutiche. E tutto questo è stato ottenuto attraverso una partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e stesura dei contenuti. Gli argomenti sono stati derivati dall'analisi della letteratura scientifica, dalla valutazione comparativa di altri documenti di linee-guida, dalla esperienza clinica.

La parte principale è costituita dall'inquadramento generale del paziente HIV, dagli aspetti diagnostici viro-immunologici rilevati al fine della sua gestione del paziente e della terapia, dalla definizione del momento ottimale per l'inizio della terapia in rapporto alla fase della storia naturale al momento della diagnosi, dalle opzioni preferenziali di farmaci e regimi per l'inizio della terapia nel paziente naive e per il mantenimento del successo terapeutico, dalla gestione del fallimento virologico iniziale e dei fallimenti successivi, dalla valutazione dell'aderenza al trattamento e della qualità di vita dei pazienti, dalla gestione delle comorbidità infettive (tubercolosi, coinfezione da virus epatitici, infezioni opportunistiche) e delle tossicità farmacologiche e delle comorbidità non infettive (complicanze metaboliche, cardiovascolari, renali, ossee, neurocognitive, psichiatriche, oncologiche), degli aspetti di farmacologia clinica, in termini di farmacocinetica e interazioni e farmacogenomica. Sono stati quindi indicati i criteri fondamentali della gestione del paziente e della terapia in rapporto a condizioni particolari quali gravidanza, tossicodipendenza e/o alcol-dipendenza, detenzione, o in popolazioni a cui porre particolare attenzione quali l'anziano, la donna, il paziente immigrato, il paziente pediatrico, e situazioni specifiche quali il trapianto di organo e la profilassi post esposizione.

I quesiti principali e i bisogni clinici sono stati rilevati dall'analisi delle aree controverse in cui la decisione clinica maggiormente necessita criteri di riferimento e raccomandazioni, secondo il principio della medicina basata sulle evidenze.

Nel 2012, si è ritenuto necessario, vista l'evoluzione della materia, l'aggiornamento del progetto, che è stato rispettato in modo rigoroso, in linea con i migliori esempi a livello internazionale. L'opera è stata pubblicata in primis sul sito web del Ministero della Salute, a seguire su quello della SIMIT. Si è, inoltre, proceduto alla divulgazione in formato cartaceo, attraverso un'edizione estesa e una breve. Al fine di entrare nel panorama scientifico internazionale, l'opera è stata pubblicata in inglese su una rivista scientifica specializzata *peer-reviewed*.

Reporting Progress of the Global AIDS Response 2012

Il processo di monitoraggio legato a UNGASS, condotto da UNAIDS, iniziato nel 2001, è terminato dopo 10 anni, nel 2011, ed è stato sostituito dal "Global AIDS Response Programma (GARP)".

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

Queste tre organizzazioni hanno avviato un processo di armonizzazione del sistema di raccolta dati, per cui i Paesi, a partire dal 2012, devono rispondere utilizzando un meccanismo di notifica unificato.

Il "National Commitments and Policy Instrument (NCPI) 2012", è stato completato e inviato come parte del rapporto nazionale 2012. Il relativo questionario è suddiviso in due parti: la prima è stata completata dall'Amministrazione competente, la seconda dalla società civile. La loro struttura è in linea di massima sovrapponibile, in modo da permettere la raccolta di informazioni sia a livello governativo che sociale, anche se non completamente concordanti.

Gli Enti Istituzionali, quali l'Istituto Superiore di Sanità, il Ministero del Lavoro, l'AIFA, il Dipartimento delle Politiche Antidroga, coordinati da questo Ministero, nel 2012, hanno compilato il "Global AIDS Response Programma (GARP)", successivamente pubblicato alle pagine:

<http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/ncpi/2012countries/Italy%20NCPI%202012.pdf>

http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2012/201207_KFF-UNAIDS-2012-Report_en.pdf

http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2012/BackgroundCurrentLandscapeCriminalisationHIV_Final.pdf

Audizione presso la Commissione parlamentare di inchiesta sull'efficacia e efficienza del Sistema sanitario nazionale sul tema "modalità di accesso al test per l'HIV"

Il 2 agosto 2012 la Commissione d'inchiesta sul Servizio Sanitario Nazionale ha audito i rappresentanti di associazioni e istituzioni impegnate nella lotta contro l'Aids, relativamente all'efficacia e efficienza del SSN sul tema "modalità di accesso al test per l'HIV". I rappresentanti della Commissione nazionale AIDS e della società civile hanno sottolineato l'esistenza di realtà diverse sulla diffusione dei test HIV nel nostro Paese.

Si stima che nei paesi industrializzati circa un quarto dei soggetti affetti da infezione da HIV non è a conoscenza della propria infezione. In considerazione dell'elevato numero di persone sieropositive ancora inconsapevoli del proprio stato sierologico, è stato sottolineato che si ritiene strategico, prioritario ed urgente riconoscere l'importanza del fenomeno e attivare azioni di identificazione precoce (early detection) in grado di permettere il contatto e la diagnosi precoce di queste persone.

A oggi, non appare indicato realizzare in Italia programmi di screening generalizzato dell'infezione da HIV, in assenza di dati di prevalenza di infezione in specifici contesti assistenziali, di fattibilità e costo-efficacia. L'offerta del test HIV in strutture che assistono o sono punti di riferimento, anche al di fuori del contesto sanitario, per gruppi di popolazione con una prevalenza di infezione da HIV superiore alla media, può contribuire a favorire una diagnosi tempestiva dell'infezione.

E' opportuna, dunque, la promozione di programmi sperimentali di offerta del test, realizzati in modo da consentirne una valutazione di accettabilità ed efficienza nel promuovere l'accesso tempestivo alla cura.

Strategie di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani

La nuova strategia di lotta all'AIDS suggerita dall'Unione Europea, per il quinquennio 2009/2013, contiene principi e misure generali per contrastare la diffusione dell'HIV/AIDS e suggerisce specifiche strategie di intervento ai Paesi Membri.

In particolare, la Commissione Europea invita ad individuare, all'interno della popolazione generale, i gruppi vulnerabili e su questi intervenire con programmi mirati. I dati italiani, forniti dal Centro Operativo Aids (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità, mostrano che i casi attribuibili a trasmissione sessuale (eterosessuale e omosessuale) sono aumentati dal 7,8% (anno 1985) al 79,0% nel 2009; in particolare negli ultimi anni c'è stato un importante interessamento della classe di età 15-24 anni.

Alcuni studi condotti dal Centro Nazionale AIDS (CNAIDS), presentati nell'ambito dei congressi scientifici nazionali e internazionali (IAS Conference 2011, FEMP 2011 e ICAR 2012), sono stati finalizzati allo studio degli indicatori Europei di monitoraggio degli interventi di prevenzione e di accesso al test HIV in gruppi vulnerabili (migranti, omo-bisessuali e consumatori di sostanze per via iniettiva e non) nonché nella popolazione giovanile ed eterosessuale più in generale. Essi hanno evidenziato la necessità di: promuovere il test HTV e l'accesso ai servizi attraverso una campagna di informazione mirata ai consumatori di sostanze, con particolare riguardo ai giovani non IDU (età < 25 anni: 33,3%); promuovere l'uso del preservativo nel target di consumatori di sostanze, in particolare tra i giovani (età < 25 anni), che hanno mostrato un tasso di utilizzo dello stesso del 23,5% tra gli IDU e del 19,7% tra i non IDU; diffondere le corrette informazioni sulle modalità di trasmissione dell'infezione da HIV soprattutto tra i giovani non IDU (età < 25 anni: 26%). In particolare nel gruppo di omo-bisessuali, i giovani della classe di età 18-19 ha mostrato una percentuale inferiore di accesso al test HIV e i giovani omosessuali risultano essere meno informati riguardo le misure di prevenzione dell'infezione da HIV rispetto alla fascia di età maggiore ai 50 anni.

Infine, per quanto riguarda la popolazione giovanile dei migranti, i dati rilevati confermano che la diffusione delle informazioni relative all'accesso ai servizi sanitari e alla tutela della salute più globalmente intesa tra le persone straniere, emerge come punto critico nel lavoro con le comunità di migranti presenti sul territorio. L'ostacolo della lingua è

sicuramente significativo ma sembra non essere la sola criticità. Esiste una grande disinformazione sulle malattie infettive e virali (in particolare sull'HIV e l'AIDS) nelle comunità migranti; tra i vari aspetti messi in evidenza, quello più grave è rappresentato dalla mancanza di informazione sulla prevenzione e dallo scarso grado di "conoscenza" delle modalità di trasmissione.

I risultati dell'indagine evidenziano la necessità di: attivare "reti" operanti sul territorio per aumentare la conoscenza delle varie realtà associative dei migranti; potenziare i servizi di mediazione attraverso la formazione a più step (figura più specialistica del mediatore); creare i presupposti per migliorare l'accesso dei migranti ai servizi socio-sanitari del territorio diffondendo, tra l'altro, la propensione di una cultura consapevole della prevenzione verso malattie come l'AIDS. In tema di prevenzione dell'infezione da HIV, le indicazioni della Commissione Europea e la stessa Dichiarazione di Dublino prevedono che i progetti di prevenzione per i giovani rappresentino una priorità e una pluralità di intervento.

Nella popolazione eterosessuale (età <25 anni) si è rilevato uno scarso accesso al test per la diagnosi dell'infezione da HIV (15%) e un tasso di utilizzo del profilattico al di sotto del 50%.

I predetti dati hanno suggerito l'opportunità di condurre uno studio mirato ad un campione rappresentativo della popolazione giovanile negli specifici luoghi di aggregazione: *"Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di "buona pratica" indicate dall'European Centre for Disease Control (ECDC)"*.

È stata sperimentata la fattibilità di alcune delle indicazioni di "buona pratica" indicate dall'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) nell'ambito delle aree di azione per la ricerca e gli interventi in sanità pubblica in materia di HI Ve AIDS tra cui:

- indagini sui fattori che limitano l'accesso ai servizi socio-sanitari dedicati all'esecuzione del test per la diagnosi dell'HIV;
- implementare e monitorare studi sui comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili (giovani);

- implementare interventi di prevenzione secondo il modello della peer education.

Lo studio quantitativo è stata una survey realizzata attraverso la formulazione di questionari (n. 1500-2000) somministrati ad un campione rappresentativo della popolazione giovanile target (classe età 18-24 anni) da raggiungere nei specifici luoghi di aggregazione (discoteche, eventi pubblici etc). I luoghi di aggregazione come pure le modalità di arruolamento sono stati scelti con i referenti delle Associazioni/Società civile che hanno aderito allo studio. È stato definito un campionamento per quote, stratificato per età, genere e cittadinanza. Il campione e le sue frazioni per quanto riguarda la cittadinanza sono stati calcolati in base ai dati ISTAT al 1° gennaio 2012. Le interviste sono state anonime e corredate da consenso informato sulla finalità dello studio. Il questionario è stato costituito prevalentemente da domande di tipo chiuso, e strutturato in modo da raccogliere informazioni di tipo socio-demografico, di conoscenza dei servizi offerti dal Sistema Sanitario Nazionale per la diagnosi dell'infezione da HIV, di conoscenza delle malattie sessualmente trasmesse, di eventuali comportamenti a rischio rispetto all'infezione da HIV, delle modalità di prevenzione di quest'ultimo e del grado di conoscenza sul fenomeno. Le domande sono state strutturate in modo da rendere possibile la valutazione degli indicatori UNGASS per la popolazione giovanile. Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il software SAS vers 8.2, mentre per l'Analisi delle Corrispondenza Multiple (ACM) è stato utilizzato il software SPAD vers 5.0.

L'analisi delle corrispondenze multiple (ACM) è stata utilizzata al fine di individuare diversi profili all'interno del campione considerato e studiare la correlazione tra fattori socio-demografici e grado di informazione sul tema dell'infezione da HIV e altre Malattie Sessualmente Trasmesse. Attraverso l'ACM è stato possibile determinare se esiste associazione tra le modalità del fenomeno multidimensionale in studio, caratterizzato da informazioni di tipo categorico (o di tipo quantitativo se opportunamente trasformate in variabili categoriche), mediante la loro rappresentazione grafica su uno spazio di dimensionalità minima.

L'analisi quantitativa dei dati è stata, pertanto, mirata a definire:

distribuzione socio-demografica: genere, età, anni di istruzione, occupazione;

distribuzione percentuale del grado di conoscenza dell'infezione da HIV e altre malattie sessualmente trasmesse;

grado di conoscenza delle modalità di accesso al test HIV in Italia;

grado di conoscenza delle modalità di trasmissione dell'infezione da HIV e AIDS;

numero di test HIV effettuati

grado di "percezione" rispetto alle cure e alle modalità di contrarre l'infezione da HIV

i tipi di comportamenti a rischio

grado di informazione su HIV e AIDS

-fattori associati:

- o alla difficoltà di accedere ai servizi di diagnosi dell'infezione da HIV
- o al comportamento sessuale a rischio
- o all'atteggiamento stigmatizzante.

Il progetto presenta i seguenti elementi innovativi rispetto agli altri studi condotti in precedenza:

approfondimento di dati rappresentativi della popolazione giovanile 18-24 anni secondo gli indicatori specifici per la classe di età coinvolta concordati a livello internazionale (UNGASS, ECDC, sistema di sorveglianza comportamentale); questi dati non sono mai stati rilevati in Italia;

la rilevazione dei dati costituirà la base per la definizione del programma dell'intervento formativo di peer education.

In considerazione del fatto che il modello di peer education può dare risultati positivi anche laddove i comportamenti a rischio per la diffusione dell'infezione da HIV sono consolidati, l'intervento formativo è stato:

- diretto a giovani (18-24 anni);
- incentrato sui seguenti ambiti: conoscenza delle malattie sessualmente trasmesse, dei comportamenti a rischio rispetto all'infezione da HIV, delle modalità di prevenzione di quest'ultimo e del grado di conoscenza del fenomeno;
- la numerosità e le modalità di arruolamento è stata definita insieme ai Referenti delle Associazioni/Società Civile coinvolti e sulla base delle risorse disponibili;

- valutato da una indagine pre e post per la determinazione dell'efficacia dello stesso anche al fine dell'analisi delle criticità eventualmente emerse; sono stati utilizzati test di valutazione delle competenze del percorso formativo e un questionario di gradimento del percorso formativo stesso (completamento del percorso formativo - unità di misura: numero ore effettuate/numero ore previste - valore atteso alla conclusione del progetto: 85%; incremento delle competenze- unità di misura: percentuale di discenti che supereranno il test di verifica finale - valore atteso alla conclusione del progetto: 85%);
- il programma formativo ha previsto la distribuzione di materiale informativo sulla prevenzione dell'infezione da HIV e altre malattie sessualmente trasmesse e la produzione di materiale di informazione da poter diffondere tra la popolazione giovanile attraverso i moderni mezzi di comunicazione multimediale condivisi con il Ministero della Salute; i temi saranno declinati anche secondo le necessità dei diversi target di popolazione vulnerabile descritti nel rationale della scheda di progetto;
- è stata assicurata la cooperazione con la popolazione target sia nella conduzione dell'indagine che nella stesura del programma formativo come raccomandato nel modello di intervento ECDC.

La fattibilità del progetto si è basata sull'esperienza accumulata dal Centro Nazionale AIDS relativamente alla sperimentazione e alla definizione di interventi di prevenzione e monitoraggio dell'infezione da HIV e dell'AIDS. Il CNAIDS opera attivando programmi di ricerca traslazionali mirati alla prevenzione dell'HIV/AIDS e ha condotto diversi progetti in collaborazione con le Associazioni della Consulta Nazionale per la lotta contro l'AIDS e diverse Associazioni di Migranti. Il consolidamento di questa componente di networking ha favorito il confronto tra i sottogruppi di popolazione (migrante, omo-bisessuali, consumatori di sostanze) della società civile, operatori socio-sanitari e referenti istituzionali mettendo in risalto la "necessità" e il "bisogno" di comunicazione di fatto esistente tra i fruitori e i fornitori di servizi e ha consentito di superare le eventuali criticità dovute ai diversi sottogruppi di popolazione giovanile da raggiungere.

Sorveglianza dell'infezione da HIV

A livello globale l'infezione da HIV continua a rappresentare, anche nel ventunesimo secolo, un problema prioritario di Sanità Pubblica. UNAIDS stima che 34 milioni di persone abbiano contratto l'infezione e che circa l'8% degli adulti di età compresa tra 15-49 anni, in tutto il mondo, vivano con l'HIV anche se il peso dell'epidemia continua a variare notevolmente tra Paesi e Regioni (UNAIDS 2012).

In Italia, nel periodo 1985-2011 sono state segnalate 52.629 nuove diagnosi di infezione da HIV. Nel corso del tempo sono stati rilevati notevoli cambiamenti in merito ad alcune variabili caratterizzanti l'infezione: è aumentata l'età mediana al momento della diagnosi di HIV, essendo passata da 26 anni per i maschi e da 24 per le femmine nel 1985 a 38 anni per i maschi e 34 anni per le femmine nel 2011; è stata osservata una variazione nel rapporto maschi/femmine che conferma, però, nel 2011 una proporzione di maschi pari a tre volte maggiore quella delle femmine. L'epidemia da HIV in Italia è mutata anche in relazione alle modalità di trasmissione del virus, che a metà degli anni ottanta colpiva prevalentemente consumatori di sostanze stupefacenti per via inietti va (76,2%), mentre nel 2011 la trasmissione sessuale ha rappresentato la principale via di diffusione del virus; "in particolare, i casi attribuibili a trasmissione eterosessuale sono aumentati dall'1,7% nel 1985 al 45,6% nel 2011 e i casi attribuibili a trasmissione tra i MSM (Maschi che fanno Sesso con Maschi) nello stesso periodo sono aumentati dal 6,3% al 33,2%" (COA, voi. 25(10) Suppl.1 -2012).

Questo scenario induce a riflettere sulla necessità di affiancare alla sorveglianza biologica (casi di AIDS, nuove diagnosi di HIV) anche studi specifici su gruppi di popolazione, al fine di rilevare dati sui comportamenti che possano implicare il rischio di contrarre il virus dell'immunodeficienza umana, predisponendo, quindi, le basi per implementare, in una fase successiva, una sorveglianza di seconda generazione su base nazionale.

Tale orientamento è stato anche sollecitato dalla Commissione Europea, con la decisione del 26 ottobre del 2009, di realizzare una sorveglianza di seconda generazione per comprendere meglio la dinamica dell'epidemia da HIV in Europa e avere dati adeguati per agire sui principali fattori di diffusione dell'infezione da HIV.

Infatti, l'integrazione dei dati provenienti dai sistemi di sorveglianza routinari dell'AIDS, dell'HIV (e anche delle IST), con quelli della sorveglianza di seconda generazione potrebbe favorire una maggiore conoscenza delle caratteristiche di chi si infetta con l'HIV, di identificare prematuramente i cambiamenti nell'andamento dell'epidemia e di monitorarli nel tempo.

Una migliore conoscenza dei determinanti di diffusione dell'HIV, sia in specifici gruppi, sia nella popolazione generale, potrebbe tradursi, in un'ottica di sanità pubblica, nella maggiore capacità di pianificare misure di prevenzione mirate ad una riduzione del rischio di diffusione dell'HIV.

Da un punto di vista operativo potrebbe essere utile, nella realtà italiana, focalizzare l'attenzione su due gruppi di popolazione - i giovani e le persone immigrate - in considerazione di alcune riflessioni scaturite da studi e rilevazioni epidemiologiche effettuate su questi due specifici target, come di seguito riportato.

Dall'analisi della letteratura si evince chiaramente che il tema giovani, HIV e disinformazione nel corso degli anni sia rimasta una priorità. È importante notare come l'età del primo rapporto sessuale si stia progressivamente abbassando a livello globale: confrontando gli studi di Peersman e Levy del 1998, nonché una recente pubblicazione dell'UNAIDS si evince come nei Paesi in via di sviluppo l'età del primo rapporto sessuale non sia più direttamente correlata al matrimonio abbassandosi così, in alcuni casi, anche di circa 2/3 anni.

Una serie di recenti studi dimostra come non sia chiara ancora nei giovani la correlazione tra rapporti sessuali e infezione da HIV, al contempo sembrerebbe scarsa la conoscenza delle misure necessarie per proteggersi. Dietro le "categorie a rischio" menzionate dall'UNAIDS quali giovani che utilizzano droghe iniettive, vittime di abusi sessuali, giovani costretti alla prostituzione, homeless, male having sex with male (MSM), orfani di genitori sieropositivi o loro stessi affetti da HIV, che danno un'immagine del virus legato alla marginalità sociale, c'è l'intera popolazione giovanile. Infatti, la grande fetta della popolazione mondiale tra i 15 ed i 24 anni corre il rischio di contrarre questo virus in quanto non informata adeguatamente sulle vie di trasmissione e sulle modalità di prevenzione.

Per ciò che riguarda i migranti, in Italia nel 2011, la distribuzione per area geografica di provenienza mostra che il 48,6% di stranieri con una nuova diagnosi di HIV proviene dall'Africa (di questi, il 65,6% dall'Africa occidentale), il 21,7% dall'America meridionale, il 16,2% dai paesi dell'Europa Centrale e Orientale, il 4,6% dall'Asia. I maschi costituiscono il 55,3% e la classe di età più rappresentata è di 30-34 anni, per entrambi i sessi. I rapporti eterosessuali rappresentano la modalità di trasmissione più frequente tra gli stranieri (63,3% nel 2011), nello specifico emerge che i rapporti sessuali tra maschi erano il 15,5% nel 2010 e il 15,9% nel 2011, la quota degli utilizzatori di droghe iniettagli era 3,6% nel 2010 e 3,0% nel 2011 (Dati COA).

Queste considerazioni indicano l'opportunità di definire un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione in grado di rilevare, attraverso una metodologia rigorosa (campionamento, somministrazione di questionari, raccolta-analisi dei dati, interpretazione dei risultati) l'eventuale adozione di comportamenti a rischio di infezione da HIV in specifici gruppi (giovani e migranti) al fine di poter, successivamente, sulla base delle conoscenze acquisite, implementare un programma di sorveglianza dei comportamenti a rischio di HIV nella popolazione generale, a livello nazionale con l'apporto e il contributo delle Regioni.

A tal fine, è stato finanziato lo: '*Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili*', in cui sono stati individuati due gruppi di popolazione, i giovani e le persone immigrate, di un'area metropolitana circoscritta, Roma.

Da un punto di vista organizzativo, il Progetto (della durata di 18 mesi) si è articolato in un'Unità di Coordinamento (Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione dell'Istituto Superiore di Sanità), in due Unità Operative anch'esse presenti all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità (Centro Operativo AIDS, Dip.MIPI) e Centro Nazionale AIDS. La collaborazione integrata tra le tre Unità Operative ha consentito di soddisfare le specifiche finalità previste dal Progetto.

Lo svolgimento del Progetto ha consentito di ottenere risultati atti a definire una base conoscitiva utile per ampliare un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione, da

specifici target alla popolazione generale, con il coinvolgimento delle diverse Regioni italiane.

Criteri e indicatori per la verifica dei risultati raggiunti:

- Raggiungere l'80% del campione prescelto ai fini dell'indagine
- Definire l'80% degli indicatori presi come riferimento per la valutazione/definizione del comportamento a rischio
- Utilizzare gli indicatori UNGASS come sistema di riferimento standardizzato per la rilevazione dei comportamenti a rischio
- Rilevare l'80% dei comportamenti a rischio (laddove presenti) nei target in studio
- Divulgazione dei risultati ottenuti e delle attività realizzate nell'ambito del Progetto attraverso la conduzione di workshops e seminari, nonché la stesura di documenti per i referenti istituzionali sanitari e i decisori politici.

Fattibilità e criticità

La fattibilità del Progetto si è realizzata grazie dalle competenze acquisite dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione dell'Istituto Superiore di Sanità nella conduzione di studi e ricerche concernenti gli aspetti psico-socio-comportamentali in gruppi di popolazione a rischio di contrarre l'HIV o che siano già sieropositivi.

Inoltre, in qualità di coordinatore dal 1997 dell'Italian NFP e dal 2008 della Re.Te.AIDS è stata in grado di coinvolgere operatori socio-sanitari, appartenenti a Strutture Pubbliche e a Organizzazioni non Governative, con differenti professionalità impegnati nell'area dell'HIV. Infine, alcuni componenti del Gruppo di Lavoro hanno rappresentato anche punti di riferimento, a livello internazionale e nazionale, per la sorveglianza epidemiologica e per lo studio di comportamenti a rischio di sottogruppi di popolazione.

SISTEMA DI SORVEGLIANZA NAZIONALE HIV E AIDS

Con l'introduzione delle terapie antiretrovirali l'epidemia da HIV è profondamente cambiata: l'incidenza di AIDS è diminuita e con essa anche il numero dei decessi. Il numero delle persone sieropositive viventi è in aumento ed una parte di queste continua ad avere rapporti sessuali non protetti, probabilmente perché inconsapevole del proprio stato di sieropositività. Sono cambiate anche le caratteristiche delle persone colpite; è aumentata l'età mediana delle persone con AIDS e sono cambiati i fattori di rischio: la proporzione dei casi attribuibili alla tossicodipendenza è in netta diminuzione mentre i contatti eterosessuali sono in aumento.

Un fenomeno emergente è l'incremento delle persone che scoprono di essere sieropositive solo al momento della diagnosi di AIDS, ovvero ad uno stadio di malattia molto avanzato. Questo dato suggerisce che una parte rilevante di persone infette, soprattutto fra coloro che hanno acquisito l'infezione per via sessuale, ignora per molti anni la propria sieropositività: ciò gli impedisce di entrare precocemente in trattamento e di adottare quelle precauzioni che potrebbero diminuire il rischio di diffusione dell'infezione.

Per questo motivo, il 31 marzo 2008 il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ha istituito il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV. Tale decreto inserisce l'infezione da HIV nell'elenco delle malattie a notifica obbligatoria, facenti parte della classe III, dove era già presente l'AIDS. Nel 2010 tutte le Regioni d'Italia, tranne la Sardegna (solo la provincia di Sassari, infatti, ha istituito un sistema di sorveglianza sull'HIV), hanno implementato un sistema di sorveglianza; questi sistemi locali, pur adottando la stessa definizione di caso (persone che risultano positive per la prima volta al test HIV) si diversificano per quanto riguarda il flusso dei dati, le tipologie dei centri segnalatori e la scheda di raccolta dati. Quello che emerge è pertanto una grande disomogeneità dei sistemi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Secondo quanto stabilito dal Parlamento Europeo (Commission Decision of 28/IV/2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council), l'Italia è obbligata a notificare i casi di HIV dal 2008 all'European Centre for Diseases Prevention and Control. Purtroppo il nostro Paese non è

ancora in linea con tale richiesta poiché non tutte le regioni raccolgono i dati richiesti dall'ECDC.

La sorveglianza HIV risponde, inoltre, al mandato di alcune organizzazioni internazionali che affermano la necessità:

di armonizzare i sistemi sorveglianza nazionali in conformità con i requisiti internazionali affinché tutti i Paesi trasmettano regolarmente relazioni sull'epidemia da HIV/AIDS sul loro territorio, come espressamente citato nel documento "Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo SEC(2009) 1403 del 26/10/2009";

di contribuire alla diffusione di dati sull'incidenza e sulla prevalenza, in particolare tra le persone maggiormente esposte al rischio e più vulnerabili e di sostenere la sorveglianza dei test HIV (Comunicazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento Europeo sulla lotta contro l'HIV/AIDS nell'Unione Europea e nei Paesi vicini 2006-2009)

di finanziare e investire risorse nel miglioramento e nell'implementazione dei sistemi di sorveglianza (Dichiarazione di Dublino, 2004; Dichiarazione di Brema 2007; Dichiarazione di Vilnius, 2004);

di intensificare la sorveglianza di seconda generazione e comportamentale per comprendere meglio la dinamica dell'epidemia in Europa (UNAIDS, Monitoring the Declaration of Commitment on HIV/AIDS, Guidelines on construction on core indicators).

Con l'istituzione del Sistema di Sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, sono presenti in Italia due sistemi di sorveglianza che raccolgono dati sull'infezione da HIV/AIDS: la sorveglianza HIV, che raccoglie informazioni al momento della prima diagnosi di infezione da HIV e il Registro Nazionale AIDS, che raccoglie informazioni al momento della diagnosi di AIDS. I due sistemi hanno schede e flussi di segnalazione diversi fra loro, ma coincidono nella raccolta di alcune informazioni.

L'ECDC già da vari anni auspica la realizzazione di un unico sistema di raccolta dati, HIV congiunto con l'AIDS, con un'unica scheda e un unico flusso di dati, come già accade in tutti i Paesi Europei tranne che in Danimarca, Islanda, Malta, Norvegia e Spagna. Nell'ottica della realizzazione di un impianto normativo che permetta la realizzazione di un

unico sistema di sorveglianza si rende necessario armonizzare il Registro Nazionale AIDS con il nuovo sistema di sorveglianza HIV, provvedendo, in una prima fase, alla informatizzazione dell'archivio cartaceo del Registro Nazionale AIDS, costituito da più di 65.000 schede individuali, raccolte 1982 al 2011.

Pertanto, è stato finanziato il progetto: *'Sistema di sorveglianza nazionale HIV e AIDS'* vista la necessità di rendere omogenea e standardizzata la raccolta dei dati dei sistemi di sorveglianza HIV regionali al fine di ottenere un database nazionale omogeneo e l'opportunità di informatizzare l'archivio del registro Nazionale AIDS.

Obiettivo generale:

Razionalizzazione ed armonizzazione dei sistemi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e del Registro Nazionale AIDS.

OBIETTIVO SPECIFICO 1:

Omogeneizzare, standardizzare e armonizzare la raccolta dati dei sistemi di sorveglianza HIV regionali

OBIETTIVO SPECIFICO 2:

Rendere coerente il sistema di sorveglianza HIV con il registro Nazionale AIDS.

Annualmente sarà diffuso un report tecnico con dati aggiornati di prevalenza e di incidenza e con indicazioni sui sottogruppi di popolazione a maggior rischio di infezione, sui quali concentrare eventuali programmi di prevenzione. I dati ottenuti dalla rete di sorveglianza saranno, inoltre, presentati a incontri nazionali ed internazionali e integrati con quelli delle altre nazioni.

JOINT ACTION ITALIANA - Azioni integrative alla Joint Action Europea sull'HIV 2013-2015

Oggi non siamo ancora in grado di bloccare la diffusione dell'HIV: Le nuove infezioni nei Paesi della Comunità Europea e nell'Est Europa rimangono numerose tra le popolazioni vulnerabili e mostrano solo deboli cenni di declino. I consumatori di sostanze per via iniettiva (IDU) continuano a essere particolarmente colpiti dall'infezione e in alcuni Paesi europei si verificano nuovi focolai. In generale, i tassi di infezione sono in aumento tra gli uomini che fanno sesso con uomini (MSM) e la trasmissione eterosessuale tra individui

provenienti da Paesi con epidemie generalizzate è tuttora elevata in alcuni degli stati membri (ECDC/WHO 2010). La Joint Action fa riferimento a un approccio di salute pubblica nella direzione di una più efficace prevenzione, fondamento della risposta all'epidemia e di documenti strategici quali la EU Communication on HIV/AIDS (2009) e la Dublin Declaration (2004). La prevenzione ha dato buoni risultati nella regione europea: gli MSM promossero l'utilizzo del preservativo fin dall'inizio e lo utilizzano tuttora in buona percentuale; gli interventi di riduzione del danno di sufficiente portata riducono la trasmissione per via iniettiva; il contrasto dello stigma sostiene tassi elevati di accesso al test e ai trattamenti, riducendo così la carica virale e le nuove infezioni; gli investimenti governativi a lungo termine si rivelano efficaci.

Per quanto concerne la situazione italiana, il nostro si conferma un Paese a incidenza medio-alta, con tutte le necessità di prevenzione che questo dato comporta. Come confermato dai dati pubblicati nel Novembre 2011 dal COA/ISS, due sono le criticità: le diagnosi tardive e la modalità di infezione, entrambe legate direttamente alla qualità dell'informazione e dei servizi rivolti alle persone. I *late presenters*, ovvero le persone che arrivano alla diagnosi di positività all'HIV tardivamente, inconsapevoli di avere da tempo contratto il virus molto tempo prima, sono stati il 54 per cento nel 2010 e il 56,4 per cento nel 2011. Un dato costantemente in aumento, che riguarda tutte le popolazioni (eterosessuali, uomini che hanno rapporti con altri uomini, consumatori di droghe per via endovenosa).

Tutto ciò premesso a livello europeo e italiano, stabilire legami causali in sfere complesse del comportamento umano, quantificare la giusta portata dei programmi e distinguere tra approcci scarsa efficacia e implementazioni inefficaci rimangono tuttora compiti difficili.

Soluzioni proposte sulla base delle evidenze

Non esiste un'unica soluzione all'ambizioso obiettivo "*Getting to Zero*"; è la combinazione di diversi approcci a contribuire alla riuscita generale (*Auerbach et al 2011*). Un lavoro di revisione a cura di ECDC di valutazioni sulla prevenzione, così come un nuovo approccio del CDC statunitense alla "prevenzione a impatto elevato" individua nella qualità degli interventi uno dei fattori determinanti per l'efficacia della prevenzione all'HIV. Una elevata qualità combinata a interventi basati su solide teorie rende la prevenzione più efficace

(Albarracin et al. 2005, Bartholomew et al 2011). La certificazione della qualità e il miglioramento degli standard di qualità (QA/QI) sono strumenti sempre più utilizzati nelle strategie di salute pubblica. Le metodologie di QA/QI derivano da processi di validazione e sviluppo basati sulle evidenze, sono stati selezionati da esperti nel campo della promozione della salute e sono stati adattati con successo e utilizzati nella prevenzione all'HIV.

La Joint Action europea ha un forte focus pratico e, a cascata, tale sarà il focus dell'azione italiana attraverso il Progetto: 'JOINT ACTION ITALIANA - Azioni integrative alla Joint Action Europea sull'HIV 2013-2015'. Il principale gruppo target è quello degli *stakeholders* che progettano, gestiscono e realizzano programmi di prevenzione mirati ai gruppi di popolazione identificati negli attuali report sulla sorveglianza: MSM, IDU, migranti provenienti da Paesi con epidemie generalizzate e PLWH. I rappresentanti di tali gruppi di popolazione sono stati loro stessi chiamati a concorrere alla Joint Action. Il loro coinvolgimento è stato cruciale ad assicurare che l'iniziativa affrontasse le problematiche di stigma e discriminazione relative all'HIV nei termini di fattori che incidono pesantemente nella qualità degli interventi preventivi. In sintesi, i gruppi target della Joint Action europea includono: 1) le organizzazioni che realizzano interventi di prevenzione all'HIV (NGO, organizzazioni "community based" e organizzazioni governative che lavorano a diretto contatto con le popolazioni sopra descritte, ivi inclusi rappresentanti delle popolazioni chiave; 2) direttori e coordinatori di programmi di prevenzione all'HIV; 3) il livello politico; 4) organizzazioni rappresentanti le popolazioni più colpite dall'HIV e 5) accademici ed esperti nella prevenzione e nella qualità degli interventi in materia di HIV.

L'azione italiana, va ad arricchire e integrare quanto messo a disposizione per l'Italia dalla JA europea, coinvolgendo più specificamente le organizzazioni non governative che realizzano interventi di prevenzione per/con i gruppi di popolazione vulnerabili.

La metodologia dell'azione italiana, che affianca il grande progetto europeo, è basata sui medesimi principi: (a) auto-riflessione - ovvero la capacità di porsi volontariamente quesiti sul proprio lavoro e di imparare dalle risposte - catalizzatore essenziale del miglioramento della qualità; (b) partecipazione, elemento cruciale dal momento che un unico punto di vista non può fornire un quadro completo e accurato dei diversi contesti della prevenzione

all'HIV o dei progetti stessi. La partecipazione dei gruppi target è particolarmente significativa: se un intervento non è strettamente legato ai propri utenti, difficilmente si rivelerà efficace. L'azione italiana si sviluppa e si connette in particolar modo con alcuni dei Work Packages della JA europea: il WP4, WP5 e WP6.

Del Work Package 4 – Tools, l'azione italiana utilizza uno o più strumenti pratici tra i tre già individuati dal progetto europeo, di QA/QI nella prevenzione all'HIV, sviluppati e adattati da un gruppo di esperti. Tali strumenti già individuati saranno introdotti nel corso dell'azione italiana dopo un workshop introduttivo a cura dell'organizzazione capofila tedesca. Si tratta dei pacchetti:

- 1) SUCCEED - strumento basato su un questionario autosomministrato, che prende origine da una ricerca sui fattori di successo nel settore della promozione della salute. Consente agli *stakeholders* di rivedere il lavoro e di migliorarlo durante la fase di implementazione
- 2) QUALITÀ NELLA PREVENZIONE (QIP) - strumento che prevede la valutazione di esperti esterni. Gli strumenti di valutazione, fondati sulle evidenze, possono inoltre essere utilizzati per l'autovalutazione; sono stati sottoposti a controllo di qualità e collaudati.
- 3) SVILUPPO PARTECIPATIVO DELLA QUALITÀ (PQD) - set di metodologie fondato sulle evidenze per la valutazione dei bisogni, la pianificazione dei progetti, la loro implementazione e valutazione. È stato applicato con efficacia nei settori della promozione della salute e prevenzione del virus HIV e sfrutta principalmente le competenze locali degli *stakeholders*, aiutandoli a utilizzarle proficuamente e a riflettervi a posteriori, per svilupparle.

Sono utilizzati criteri basati sulle evidenze per valutare l'applicabilità degli strumenti e la fattibilità di quanto ci si è proposti di realizzare. Saranno inoltre resi disponibili dai partner europei linee guida e raccomandazioni specifiche che metteranno in grado gli esperti italiani di comprendere, mettere a confronto e selezionare gli strumenti più adeguati a situazioni e setting specifici.

Il Work Package 5 (Capacity Building) è quello che la JA europea dedica al training degli esperti nell'applicazione degli strumenti di valutazione QA/QI. Poiché il training europeo non avrà luogo prima della metà del 2014, l'azione italiana, che prevede una tempistica diversa, ha previsto l'organizzazione un workshop introduttivo in Italia nel secondo semestre del 2013, per l'acquisizione delle competenze necessarie al lavoro di applicazione degli strumenti o, in alternativa, la trasferta di uno o più esperti italiani presso l'organizzazione tedesca che gestisce la formazione, con lo stesso obiettivo di sviluppo di competenze ma a costi decisamente più contenuti. La possibilità di organizzare un workshop italiano potrebbe concretizzarsi in abbinamento a una riunione della Consulta delle Associazioni di lotta contro l'AIDS del Ministero della Salute, allargata ad altri *stakeholders* già operativi in azioni di prevenzione rivolte ai gruppi target. Ciò consentirebbe di contenere i costi delle trasferte.

Gli esperti, acquisite le competenze, saranno così in grado di fornire guida e assistenza tecnica nell'applicazione degli strumenti di QA/QI a livello nazionale e/o regionale.

Il Work Package 6 (Practical Application) è quello cui farà principalmente riferimento l'azione Italiana poiché è quello che prevede e coordina l'applicazione pratica degli strumenti e che consente la raccolta dei dati. Il lavoro potrebbe prevedere la distribuzione di questionari di valutazione e il trasferimento di feedback qualitativi, anche laddove non specificamente richiesti. Il data-base che ne risulterà verrà utilizzato per una comparazione incrociata degli outcomes di QA/QI, a seconda delle tipologie degli interventi preventivi e di popolazioni target. Le applicazioni pratiche dovranno essere documentate sistematicamente.

OBIETTIVO GENERALE:

L'obiettivo generale dell'azione Italiana è il miglioramento della qualità della risposta all'HIV/AIDS nel nostro Paese. Sulla base di quanto è in fase di realizzazione con la Joint Action europea, ci si propone di elevare il grado di efficacia nella prevenzione all'HIV attraverso l'utilizzo di strumenti pratici di Quality Assurance (QA) e Quality Improvement (QI) e la loro applicazione a interventi preventivi in essere in Italia, rivolti alle popolazioni vulnerabili identificate (MSM, IDU, migranti, PLWH).

OBIETTIVO SPECIFICO 1:

Identificare e formare uno o più esperti italiani che possano successivamente contribuire allo sviluppo di competenze e all'assistenza tecnica in programmi e progetti preventivi sui quali applicare gli strumenti di QA/QI adattati alla prevenzione all'HIV, per migliorarne l'efficacia.

OBIETTIVO SPECIFICO 2:

Applicare le competenze e gli strumenti QA/QI acquisiti a 3-4 interventi italiani e raccogliere dati ed evidenze su processo e risultati, rendendoli successivamente fruibili ai partner della JA europea e facendoli confluire nelle riflessioni generali.

OBIETTIVO SPECIFICO 3:

Essere punto di raccordo e diffusione delle riflessioni elaborate dai partecipanti alla JA europea sulle strategie, politiche e azioni di prevenzione all'HIV, disseminando a livello nazionale e locale il risultato delle lezioni apprese, così da raggiungere un livello comune e condiviso con gli altri partner e Stati Membri.

ICONA (ITALIAN COLOR NAIVE ANTIRETROVIRALS)

Nel corso degli ultimi quindici anni, la disponibilità di terapie antiretrovirali altamente efficaci ha drasticamente ridotto la morbilità e la mortalità associata alla infezione da HIV/AIDS, modificandone la presentazione e l'evoluzione clinica. Questo cambiamento ha determinato un aumento della popolazione prevalente di persone con infezione da HIV, ed il progressivo cambiamento dell'assistenza da ospedaliera ad ambulatoriale. E nel contesto di quest'ultima si è registrato un progressivo e costante incremento dei costi.

Dalle modificazioni della storia naturale della malattia da HFV è inoltre derivato un incremento dell'incidenza di altre patologie, infettive e non, alcune delle quali condizionate dai trattamenti farmacologici. I dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche su farmaci non rappresentano la situazione reale, causa del periodo di osservazione previsto dai trial clinici e non tengono in debita considerazione i fattori derivanti da un lato dall'incremento delle popolazione assistita e dall'altro del sovrapporsi di più patologie.

Sono inoltre incomplete le informazioni sugli effetti a medio e lungo termine delle terapie, come anche le conoscenze sulle caratteristiche della popolazione di persone che entrano in trattamento e sull'incidenza in questi pazienti di patologie non considerate indicative di

AIDS o HIV correlate. Inoltre non esistono studi sull'evoluzione dei costi della terapia condotti su campioni di pazienti rappresentativi a livello nazionale.

Gli studi osservazionali e gli studi sugli esiti (outcome research) forniscono informazioni strategiche tratte dalla normale pratica medica, con particolare rilevanza sugli outcomes clinici. Inoltre, consentono di misurare i bisogni di salute della popolazione, valutare la qualità delle cure sanitarie (ricerca di esito e valutazione dei processi decisionali sanitari), definire le modalità di impiego dei farmaci (farmacoutilizzazione) ed i costi associati e l'effectiveness dei trattamenti testati in studi sperimentali. Il progetto '*ICONA (Italian Cohort Naive Antiretrovirals)*' si è proposto di fornire informazioni aggiornate sull'evoluzione delle caratteristiche della popolazione con infezione da HIV in Italia a partire dai dati raccolti nell'ambito dello studio osservazione multicentrico ICoNA (Italian Cohort Naive Antiretrovirals). Inoltre, utilizzando la banca biologica dello studio, il progetto si è proposto di contribuire all'analisi dei possibili determinanti dell'insorgenza di patologie non AIDS definenti.

La coorte ICoNA a novembre 2012 aveva arruolato 10226 pazienti in oltre 50 Centri clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale. Di questi 3936 sono stati arruolati a partire dal 2007. Il database di questa coorte ha quindi la potenzialità di fornire una rappresentazione ampia ed aggiornata della popolazione dei pazienti con infezione da HIV assistiti in Italia. Le altre UO coinvolte nel progetto hanno già una consolidata esperienza nella conduzione di analisi sui dati della coorte ICoNA, sia per quanto riguarda gli aspetti clinici e di laboratorio che per gli aspetti epidemiologici ed economici.

OBIETTIVO GENERALE:

Fornire un quadro aggiornato della evoluzione del profilo clinico, delle necessità assistenziali e dei costi del trattamento nelle persone con infezione da HIV in Italia.

OBIETTIVO SPECIFICO 1:

Raccogliere dati clinici aggiornati sulle persone con infezione da HIV assistite in Italia.

OBIETTIVO SPECIFICO 2:

Stimare l'evoluzione dei costi della terapia per le persone con infezione da HIV.

OBIETTIVO SPECIFICO 3:

Stimare incidenza e prevalenza ed analizzare i determinanti delle patologie non AIDS-definienti nelle persone con HIV incluse le patologie neoplastiche, patologie epatiche e patologie cardio-cerebro vascolari.

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

La Consulta delle Associazioni 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 Consulta.

I risultati finali dei progetti, presentati alla Consulta e alla Commissione nazionale Aids, costituiscono un utile riferimento per le associazioni che operano nel settore e un aggiornamento per la popolazione interessata alle strategie di prevenzione innovative e mirate.

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

Nel 2012 sono stati finanziati i seguenti progetti:

"Cosa Ne Sai?" sul grado di conoscenza dell'HIV/AIDS nella popolazione generale con focus nella fascia di età 14/18 anni e nella popolazione sessualmente attiva.

"DOMUS" sull'accesso all'assistenza domiciliare per i malati di AIDS.

I dati epidemiologici sembrano confermare l'opinione diffusa che negli ultimi anni si stia assistendo ad una diminuzione dell'attenzione generale nei confronti dell'HIV/AIDS e del livello di informazione sulle attuali modalità di trasmissione della malattia, con la conseguenza che non si è assistito alla prevista diminuzione del numero dei nuovi contagi e che è costantemente molto elevato il numero di persone che scoprono di aver contratto il virus in una fase molto avanzata della malattia.

La lunga esperienza nella creazione di partenariati locali e nazionali dell'Università Ca' Foscari è stata messa a frutto con la realizzazione del progetto *"Cosa Ne Sai?"*, che si è sviluppato in sei Regioni (Veneto, Sicilia, Lombardia, Campania, Toscana, Emilia

Romagna) che presentano notevoli diversità quanto ad incidenza del fenomeno delle infezioni da HIV e che hanno una organizzazione molto diversificata dei servizi socio sanitari, in grado di incidere sulle modalità di intervento per il contrasto delle infezioni da HIV.

Un elemento critico, nelle tradizionali iniziative per individuare il grado di conoscenza della popolazione sulle modalità di trasmissione del virus dell'HIV e sui corretti metodi di prevenzione, è di non riuscire a definire in che misura le conoscenze teoriche abbiano una effettiva ricaduta in termini di comportamenti pratici, poiché gli abituali strumenti d'indagine quali interviste, sondaggi o questionari generici permettono uno scarso approfondimento sull'effettiva conoscenza del problema e consapevolezza delle possibili conseguenze dovute a comportamenti errati.

Questo aspetto può invece essere efficacemente affrontato approfondendo le conoscenze in specifiche tipologie di popolazione, con una metodologia di analisi maggiormente basata sull'utilizzo strumentale e flessibile di supporti per l'indagine quali-quantitativa e con il ricorso ad approfondimenti ad hoc.

Un ulteriore elemento critico è dato dalla necessità di rispettare le credenze e la cultura delle popolazioni non autoctone, non sempre inclini ad affrontare in modo diretto le tematiche legate alla prevenzione delle infezioni da virus dell'HIV.

Questo progetto è quindi stato ideato per poter approfondire, con la metodologia della ricerca/azione e con una particolare attenzione agli elementi culturali presenti nelle persone di altre nazionalità, le conoscenze nella popolazione sessualmente attiva, con un focus specifico sulla fascia di età 14-18, in diversi luoghi di aggregazione, nella comunità LGBT, Lesbiche-Gay-Bisessuali-Transgender e in quelle delle persone straniere.

Questo progetto è stato finalizzato ad individuare il grado di conoscenza dell'HIV/AIDS nella popolazione generale attraverso un approccio metodologico non tradizionale in grado di migliorare la qualità della risposta e di evidenziare il livello di percezione del rischio derivante dalle conoscenze possedute (obiettivo 1), oltre ad approfondire le conoscenze nella fascia d'età 14/18 anni attraverso un metodo di intervento riconducibile alla 'ricerca-azione', finalizzato non solo a comprendere in che misura il livello di conoscenza incida sui comportamenti concreti ma anche a migliorare contestualmente il livello di conoscenza e

consapevolezza delle persone contattate (obiettivo 2), ad approfondire e migliorare il grado di conoscenza/consapevolezza sia nella popolazione LGBT (obiettivo 3) sia nella popolazione immigrata (obiettivo 4).

Ulteriore finalità è stata individuare se, in che misura e con che modalità negli ultimi anni sia stata sviluppata, nelle sei Regioni prese in considerazione, una politica di prevenzione dell'AIDS, e se in qualche misura l'organizzazione regionale dei servizi incida sulle modalità operative adottate.

Da un punto di vista organizzativo-gestionale, la finalità generale è la costruzione di un'ampia rete tra associazioni e università in grado di sviluppare nuove conoscenze e competenze negli interventi di prevenzione dell'HIV/AIDS (obiettivo 5).

Primi beneficiari diretti del progetto sono le persone contattate nel corso dell'indagine generale: 1.000 persone selezionate secondo una campionatura che tiene conto di numerosi elementi (età, Regione di residenza, genere, incidenza dell'AIDS a livello regionale, ...). Queste persone possono percepire la rilevanza del tema trattato dal tenore delle domande formulate, orientate ad evidenziare l'esistenza di un problema di prevenzione relativamente all'infezione da virus dell'HIV.

Molto rilevante è l'utilità del progetto sia per i giovani da 14 a 18 anni che per le persone LGBT, con cui è stato messo in atto un intervento di approfondimento dialogico a carattere formativo, attraverso il quale definire il loro grado di conoscenza/consapevolezza del problema e di comprendere il livello di accettazione del rischio. Il progetto ha raggiunto complessivamente 5.000/6.000 ragazzi e 12 gruppi di persone appartenenti alla comunità LGBT.

Il progetto è utile anche alle persone immigrate, con cui è stato trattato il tema della infezione da HIV anche attraverso strumenti di mediazione culturale e linguistica. Il progetto ha raggiunto complessivamente 120 persone immigrate.

Beneficiarie del progetto sono anche le 13 organizzazioni coinvolte, in grado di sviluppare un rete di conoscenza e collaborazione reciproca e con l'Università Cà Foscari.

Il progetto ha affrontato il tema della conoscenza dell'HIV/AIDS con modalità innovative supportate da strumenti e tecniche di comprovata efficacia quali: questionari, focus group, interviste, brain storming, questionari on line, definizione di campioni statistici.

Il ricorso a strumenti consolidati, pur utilizzati per sviluppare un'indagine innovativa relativamente agli obiettivi ed al livello di approfondimento dei dati, ha reso il progetto non soggetto a particolari difficoltà di natura tecnica.

Punto di forza del progetto è stato quello di sviluppare un'indagine approfondita che ha utilizzato le logiche della ricerca-azione. La ricerca-azione rappresenta uno strumento di indagine particolarmente efficace in un progetto di questo tipo, in quanto unisce sia l'elemento di ricerca, necessario alla raccolta delle informazioni indispensabili per ricostruire il livello di informazione sull'HIV/AIDS delle popolazioni target, sia momenti di analisi e confronto con i partecipanti all'azione di progetto, in grado di sviluppare immediatamente attenzione, informazione e consapevolezza e di approfondire elementi più profondi in merito alla relazione tra conoscenza e comportamento agito.

Il progetto, rivolgendosi in parte a persone minorenni, necessita di una serie di autorizzazioni e di attenzioni per il rispetto della privacy che hanno allungato i tempi di lavoro. Un elemento di complessità è dato dal fatto che la relazione con le scuole, soprattutto quando ci si interfaccia con allievi minorenni, comporta spesso tempi di realizzazione piuttosto lunghi e fortemente dipendenti dal calendario scolastico.

La costruzione di una rete tra Università e associazionismo, presente in 6 Regioni, ed il suo coordinamento rappresenta da un lato un elemento di grande rilievo ma ha comportato difficoltà per la definizione e condivisione di un linguaggio ed un approccio comune ai problemi.

Sia per l'Università proponente che per le associazioni e organizzazioni coinvolte, il Progetto ha offerto opportunità di collaborazione e conoscenza reciproca, sui metodi di lavoro e sulle rispettive mission e vision. Il Progetto ha offerto alle associazioni e organizzazioni la possibilità di sviluppare azioni di intervento sul loro territorio che normalmente sono precluse dalla scarsità di risorse economiche e professionali. La rete costruita con il progetto potrà essere efficacemente mantenuta in seguito per interventi specifici o per la partecipazione ad altre iniziative nazionali o internazionali.

Assistenza domiciliare

La possibilità di curare in ambito familiare i pazienti ammalati di tumore, di patologie croniche, anche infettive, è oggi vista con crescente interesse in molte parti del mondo. Non è difficile pensare che i pazienti affetti da malattia cronica *scompensata*, quando particolarmente gravi e limitati nell'autosufficienza, possano essere assistiti a domicilio come accade per tanti malati terminali.

Questa strategia assistenziale è parte integrante del processo di trasformazione dei sistemi sanitari europei e, risulta compresa nel Piano sanitario nazionale 1998-2000. Incentivando l'assistenza domiciliare ci si augura di contribuire a fornire cure sempre più appropriate e diversi livelli di intensità di assistenza al paziente affetto da AIDS - in rapporto allo stadio della malattia, alle complicanze e all'autosufficienza - lungo un percorso che dovrebbe avere come tappe l'ambulatorio del Medico di medicina generale e specialistico, il Day-Hospital, la degenza ordinaria, l'unità di terapia intensiva e, in particolare, la cura domiciliare.

I Paesi europei hanno contribuito a determinare, da secoli, l'evoluzione della sanità e della medicina in Italia. Dopo la seconda guerra mondiale l'Italia è entrata nell'orbita anglosassone, soprattutto per l'importanza della ricerca nord-americana e protagonista di importanti scambi nell'ambito della ricerca biomedica e della sanità pubblica. Era quindi inevitabile che il modello italiano di assistenza sanitaria attingesse, in termini di scambio, dal modello inglese e scandinavo (modello Beveridge) nei quali il sistema di sicurezza sociale è concepito come un diritto al completamento di un percorso di piena cittadinanza e presupposto per l'esercizio consapevole dei diritti civili e di cittadinanza.

Nonostante le diversità fra i sistemi sanitari europei (Paesi con servizio sanitario nazionale e Paesi con sistema di assicurazione sociale), i Paesi dell'Unione devono affrontare problematiche analoghe che porteranno in futuro ad una parziale omogeneizzazione fra i vari sistemi. Infatti, la gran diffusione delle riforme sanitarie suggerisce che esse sono generate da tendenze di lungo periodo che superano le frontiere nazionali essendo parte di sforzi più ampi lesi a riformare i diversi sistemi di welfare. Le principali questioni che i Paesi europei devono affrontare riguardano il progressivo invecchiamento della popolazione (con verosimile aumento dei consumi sanitari), la necessità di contenere le spese sanitarie (in costante incremento dagli anni sessanta agli anni novanta), l'esigenza di assicurare, anche

in ambito sanitario, maggiore efficienza e managerialità, il modificarsi della domanda di salute e, infine, la necessità di contenere i ricoveri in ospedale.

Le spese elevate necessarie per la gestione degli ospedali, sia come personale sia come tecnologie, richiedono un uso più intensivo e mirato di queste strutture e la cronicità delle patologie prevalenti sollecita la ricerca di soluzioni, sul piano sociale e su quello sanitario, per il trattamento dei pazienti nel loro ambiente di vita quando possibile.

Da queste premesse deriva quindi una riduzione, già in atto da anni in tutti i Paesi europei, del numero dei posti letto e della durata della degenza con la parallela ricerca di soluzioni alternative come i Day-Hospital, l'ospedalizzazione a domicilio e l'assistenza domiciliare. In Italia il Servizio sanitario nazionale è stato oggetto di riforma a partire dall'inizio degli anni novanta: la trasformazione in aziende delle unità del sistema si è accompagnata ad un processo di decentramento delle funzioni e all'assunzione della centralità dell'utente. Nonostante alcuni progressi (crescita dell'importanza dei Day-Hospital e riduzione della degenza media) l'ospedale è rimasto il punto nevralgico del sistema pubblico di cura e stentano a diffondersi nuovi servizi come l'assistenza domiciliare, appunto, e le residenze sanitarie che dovrebbero orientare il sistema verso un nuovo modello d'assistenza sanitaria fortemente integrata nel territorio che risponda in modo più tempestivo ai bisogni dei cittadini.

Il Piano sanitario nazionale 1998-2000 ha assunto, come "idee forti", nove punti qualificanti: fra questi il sesto "aiutare a convivere attivamente con la cronicità" indica come garantire continuità alle cure e fino a quando è possibile, consentire il permanere a casa delle persone malate croniche non autosufficienti fornendo cure domiciliari, interventi di sostegno alle famiglie e assistenza domiciliare integrata.

Il Piano sanitario nazionale dichiara anche l'obiettivo di migliorare l'assistenza alle persone che affrontano la fase terminale della vita potenziando, tra l'altro, l'assistenza medica ed infermieristica a domicilio. La garanzia dei livelli essenziali d'assistenza implica una riorganizzazione del sistema che permetta il riequilibrio all'interno del Sistema sanitario nazionale fra i diversi settori d'intervento. In particolare dovrà essere dedicato impegno alla redistribuzione delle risorse dall'assistenza ospedaliera all'assistenza territoriale con la diffusione dell'assistenza a domicilio.

La cura di malattie infettive che dalla fase acuta (sintomatica o asintomatica) evolvono in fase cronica per la persistenza dell'agente etiologico (es. HIV, HBV, HCV) rappresenta un "*continuum*"

nel processo di cronicizzazione e progressione della patologia.

A questa considerazione preliminare si correla sia il crescente impegno assistenziale delle U.O. di Malattie Infettive nei confronti dei malati cronici affetti da patologia iniettiva (degenza, DH, ambulatorio) sia il bisogno, di fornire supporto assistenziale domiciliare al paziente cronico in fase di avanzata progressione clinica e/o terminale al fine di limitare ricorrenti o prolungate degenze spesso motivate da fattori non prettamente medicali quali ad esempio la difficoltà di dimettere i malati cronici subordinatamente alla disponibilità dei familiari.

Inizialmente, in forza della legge 135/90, tale procedura di erogare cure a domicilio da parte di una "equipe" di Malattie Infettive è stata indirizzata ai pazienti affetti da AIDS in fase conclamata e successivamente è stata estesa anche ai pazienti, sempre più numerosi, affetti da malattia cronica del fegato, da infezione virale con evoluzione in insufficienza epatica terminale o ai pazienti co-infettati: per questi pazienti piuttosto che continui ricoveri in ospedale si è dimostrato di maggior valore aggiunto sulla qualità di vita, assicurare prestazioni sanitarie clinico-terapeutiche nel "comfort" domiciliare.

I primi interventi a domicilio sono stati improntati ad un "motu" di spontaneo volontariato da parte dei medici infettivologi e/o di associazioni di volontariato, ma successivamente per formalizzare ed istituzionalizzare tali iniziative, si è reso indispensabile, per assicurare agli utenti sia la necessaria assistenza sanitaria che uno standard qualitativo della vita più appropriato, regolamentare la modalità di svolgimento di questa attività qualificante nella consapevolezza dell'evoluzione sfavorevole dello stato di malattia e dell'inutilità di ulteriori ricoveri ospedalieri.

Infine, per quanto concerne l'infezione da HIV, nel nostro Paese un'infezione a prevalenza medio alta, in cui si stima vivano circa 160.000 persone infettate dal virus, bisogna segnalare: l'invecchiamento progressivo della popolazione italiana colpita: le evidenze scientifiche che attestano lo stato di costante infiammazione generato dalla presenza del virus, che induce uno stress cellulare con conseguente invecchiamento precoce dei

pazienti: i danni d'organo correlati all'assunzione prolungata dei farmaci antiretrovirale. Elementi che inducono ad ipotizzare la necessità, per gli anni futuri, di proporre risposte adeguate e "leggere" ai bisogni sanitari delle persone affette dall'infezione da HIV.

L'Assistenza Domiciliare è stata definita dall'OMS come *“la possibilità di fornire a domicilio del paziente quei servizi e quegli strumenti che contribuiscono al mantenimento del massimo livello di benessere, salute e funzione”*.

L'Assistenza domiciliare è destinata ai pazienti affetti da malattie croniche avanzate e/o terminali, limitati nell'autosufficienza, che possono essere assistiti a domicilio facendo riferimento ai Servizi distrettuali della ASL che deve essere la sede organizzativa di tutte le cure territoriali e, in particolare, dell'assistenza domiciliare integrata.

La razionalizzazione della spesa sanitaria con la conseguente riduzione posti letto ospedalieri, ha avviato, nel nostro paese, un processo di riflessione sui servizi (ospedalieri e territoriali) e le attività (specialistiche e di base) del sistema sanitario che ha portato alla emanazione di normative, nazionali e regionali, per tutela delle persone anziane, non autosufficienti e non autonome (cure domiciliari e degli interventi residenziali), sull'attività domiciliare a favore dei malati di AIDS (integrazione fra i reparti di malattie infettive, i servizi distrettuali, gli enti locali), dei malati cronici (epatiti, cirrosi, HCC), sull'assistenza a domicilio per i pazienti in fase terminale.

Nel mondo, sin dagli inizi del 900 con la Gran Bretagna, si sono moltiplicate esperienze di assistenza domiciliare tese a ridurre i ricoveri ospedalieri e offrire al cittadino malato continuità assistenziale con la possibilità di fornirgli le cure necessarie nel suo ambiente di vita.

L'integrazione fra sanità e assistenza, con la gestione della fase di dimissione ospedaliera, e il potenziamento dell'assistenza domiciliare rappresentano oggi delle vere sfide per tutti i sistemi sanitari.

È stato necessario avviare un'indagine sul territorio per individuare quali persone/gruppi e perché, non accedono al servizio domiciliare, attraverso il progetto 'Domus'.

Obiettivo generale:

individuare quali persone/gruppi e perché, sul territorio nazionale non hanno accesso al servizio domiciliare

Obiettivi intermedi e finali:

Conoscere: i) l'entità delle risorse economiche destinate alla attivazione ed implementazione dell'assistenza domiciliare integrata; ii) se i fondi destinati sono stati resi disponibili e utilizzati per attivazione ed implementazione dell'assistenza domiciliare integrata; iii) l'entità delle risorse umane destinate alla attivazione ed implementazione dell'assistenza domiciliare integrata; iv) se l'ADI è stata attivata in maniera uniformità sul territorio nazionale; v) se esistono differenze territoriali della disponibilità dell'ADI per le persone affette da patologie infettive croniche in generale e da infezione da HIV in particolare; vi) se le/i medici di base conoscono e seguono i pazienti, a loro carico, affetti da infezione da HIV; vii) se le/i medici di base conoscono e propongono l'ADI, la propongono ai propri pazienti; viii) se le/i medici specialisti conoscono e propongono l'ADI ai propri pazienti; ix) se le/gli assistenti sociali promuovono e propongono l'ADI; x) se è stato attivato nel territorio un processo culturale adeguato (formazione); xi) in quali parti del paese è attiva l'ADI per le persone affette da patologie infettive croniche in generale e da infezione da HIV in particolare; xii) quante per le persone affette da patologie infettive croniche in generale e da infezione da HIV in particolare hanno usufruito e usufruiscono dell'ADI.

Promuovere e attivare: processo culturale di educazione alla salute.

Pubblicizzare i dati riscontrati.

Valorizzare il lavoro di reti.

Contribuire al miglioramento dei servizi sanitari.

Numero e tipologia destinatari finali:

tutte le persone affette da patologie infettive croniche in generale, le persone affette da infezione da HIV in particolare che necessitano Assistenza Domiciliare Integrata.

Il progetto è una grande opportunità per gli operatori del settore per diventare parte integrante dei processi di cambiamento che la situazione economica mondiale e nazionale e le nuove acquisizioni in campo assistenziale ci impongono.

La costruzione di un sito web, ha permesso di avere un canale di comunicazione forte e aperto a tutti, in cui inserire notizie, informazioni, comunicazioni sugli eventi legati al progetto e i prodotti che sono stati realizzati dai volontari partecipanti al progetto; il Portale è stato utilizzato, anche, per mettere in rete le Associazioni facendo circolare in maniera continua le informazioni creando un'area privata, accessibile solo ai partecipanti al progetto, rendendo fruibili tutti i materiali inerenti al progetto e le comunicazioni relative. Infine, servirà a mantenere vivo, anche dopo la fine del progetto, il lavoro di rete e ad estendere la rete al di là delle stesse organizzazioni promotrici.

Politiche di offerta e modalità di esecuzione del test per HIV

Nel nostro Paese, rispetto a venti anni fa, è diminuito il numero di persone infettate dal virus dell'HIV, ma, grazie ai progressi delle nuove terapie antiretrovirali, è aumentato quello delle persone sieropositive viventi. Un terzo delle persone con una nuova diagnosi di HIV viene diagnosticato in fase avanzata di malattia, quando è già in atto una rilevante compromissione del sistema immunitario. La conoscenza, sia dello stato di sieropositività da parte delle persone che hanno contratto l'infezione, sia dell'ampiezza di tale realtà nosologica, possono contribuire ad intervenire più efficacemente per la difesa dello stato di salute del singolo e della collettività.

L'Italia è stata tra i primi Paesi ad aver risposto concretamente alle richieste giunte dall'Unione Europea sulle politiche per la diagnosi precoce dell'HIV, con il '*Documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV*', che è stato redatto dalla Commissione Nazionale AIDS e approvato in Conferenza Stato Regioni il 27 luglio 2011. Il documento italiano, elaborato con il contributo fattivo dei livelli politico-istituzionali, del mondo scientifico, ma soprattutto dei pazienti, rappresentati dalle Associazioni, oltre a ribadire la necessità di effettuare il test, propone modalità univoche di erogazione del test e delle modalità di consegna dei risultati sul territorio nazionale, individuando inoltre i gruppi di fragilità sociale ai quali offrire attivamente il test.

Successivamente all'Intesa, nell'aprile 2012, questo Ministero ha attivato un percorso per realizzare, attraverso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, una Conferenza Nazionale di consenso per la produzione di un documento di indirizzo

sull'accesso, le strategie di offerta attiva e le modalità di gestione ed esecuzione del test per la diagnosi dell'infezione da HIV.

La Consensus ha affrontato le seguenti priorità, principalmente sulla base delle considerazioni epidemiologiche e cliniche:

- 1) Le popolazioni target per l'offerta attiva del test;
- 2) Le modalità dell'offerta ed i problemi del consenso;
- 3) La gestione dei risultati;
- 4) Strategie alternative di offerta del test: utilizzo dei test rapidi.

I risultati della Consensus verranno inseriti nella proposta di aggiornamento del «Documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV in Italia» di cui all'intesa Governo-Regioni del 27 luglio 2011

La realizzazione da parte delle Regioni di programmi sulla Diagnosi di infezione da HIV è stata inserita nel 2012 tra gli obiettivi di Piano Sanitario Nazionale per l'assegnazione di quote vincolate alla realizzazione degli obiettivi stessi.

ESTHER

Infezione da HIV e salute della madre e del bambino nei paesi a risorse limitate.

I numeri dell'AIDS nei Paesi con risorse limitate sono drammatici: ad oggi, 25 milioni di morti dall'inizio dell'epidemia. E ogni anno che passa, altri 2 milioni di morti, di cui 250 mila bambini. Otto milioni di orfani. E ancora, tre milioni di nuove infezioni ogni anno, di cui 370 mila bambini.

L'Africa sub sahariana, secondo le stime più recenti (anno 2010) rimane la regione maggiormente colpita dalla pandemia con più di 22 milioni di persone (adulti e bambini) che vivono con l'HIV. In particolare nel 2010 la prevalenza di HIV nella popolazione di età compresa tra 15 e 49 anni è risultata del 5% mentre sono risultati 1,8 milioni i nuovi casi di infezione e 1,3 milioni i decessi dovuti all'AIDS.

Le patologie correlate all'infezione da HIV sono i principali killer delle donne in età riproduttiva, e circa il 20% della mortalità materna nel mondo è correlata all'HIV. Inoltre nei paesi iperendemici l'AIDS può essere responsabile di più del 40% della mortalità infantile.

La Dichiarazione del Millennio delle Nazioni Unite, firmata nel 2000 da 189 paesi, ha identificato otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (MDG) intesi allo sviluppo globale e all'eradicazione della povertà. Tre di questi otto MDG sono direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria ed altre malattie trasmissibili.

La salute delle ragazze e delle donne è particolarmente vulnerabile in ragione del ruolo riproduttivo che le stesse rivestono, come pure a causa dei diffusi modelli di discriminazione di genere. Le donne soffrono enormemente a causa degli effetti prodotti dalla violenza e dallo sfruttamento sessuale, si trovano a dover affrontare barriere di natura economica, sociale, culturale e legale che ostacolano l'accesso all'assistenza sanitaria, inoltre, rispetto agli uomini, sono assistite con minore efficienza dai servizi sanitari.

Il quarto Obiettivo di Sviluppo del Millennio è finalizzato alla riduzione della mortalità infantile a livello mondiale. Nel 2007, il tasso di mortalità globale al di sotto del quinto anno di età era di 67 decessi per 1000 nati vivi. Nel 2007, circa 9 milioni di bambini morivano per cause largamente prevedibili o trattabili. I livelli di mortalità globale al di sotto del quinto anno di età sono più elevati nell'Africa sub sahariana, dove un bambino su sette muore prima del quinto compleanno. Nell'Africa sub sahariana si registra la metà delle morti infantili globali. Tra le cause principali della mortalità al di sotto del quinto anno di età vi sono la diarrea, le infezioni delle basse vie respiratorie e la malaria.

Il quinto Obiettivo di Sviluppo del Millennio riguarda la riduzione della mortalità materna. Nel corso della vita di una donna il rischio di decesso legato alle complicanze della gravidanza è di 1 su 48, nei paesi in via di sviluppo, contro 1 su 1900 nei paesi sviluppati. Si calcola che mezzo milione di donne muoia "inutilmente" ogni anno per complicanze della gravidanza, il più delle volte al momento del parto.

Articolazione del progetto

Il progetto si compone di due parti, distinte ma integrate:

- A) uno studio longitudinale che valuti l'impatto delle **differenza di genere** sui determinanti della salute e sull'efficacia dei trattamenti per l'infezione da HIV/AIDS, condotto nei Paesi in cui opera il Progetto Esther-Italia;

B) uno studio per definire le **strategie più efficaci per la prevenzione della trasmissione verticale.**

STUDIO A.

Impatto delle differenze di genere sui determinanti della salute delle donne e dei bambini, e sulla risposta alle cure per l'AIDS nei Paesi con risorse limitate

Dei 7.000 nuovi casi di infezione da HIV che si verificano ogni giorno circa la metà si verifica in donne. Tuttavia nell'Africa sub sahariana le donne, e specialmente le giovani donne, sono colpite in maggior misura che nelle altre parti del mondo e rappresentano circa il 60% delle persone con HIV. In particolare nel 2010 è stata stimata, nella fascia di età che va dai 15 ai 24 anni, una prevalenza della malattia dell'1.4% nei maschi e del 3.3% nelle femmine.

Le donne hanno una vulnerabilità multifattoriale all'infezione da HIV.

Da una parte c'è l'importante vulnerabilità biologica (la trasmissione per via sessuale da uomo a donna è più efficiente di quella da donna a uomo) dall'altra, nei paesi con risorse limitate, ineguaglianze di genere dovute a fattori culturali, economici e sociali sono responsabili del maggior impatto nella popolazione femminile. L'inizio precoce dell'attività sessuale, l'uso del sesso come mezzo di sussistenza, la minore conoscenza dell'HIV per ineguaglianze nella educazione, la violenza sessuale, sono tutti fattori che hanno una grande importanza per la diffusione dell'HIV nelle donne.

Esistono note differenze tra uomini e donne che possono significativamente influenzare la risposta al trattamento, tra cui il differente metabolismo dei farmaci e il differente pattern ormonale.

Studi effettuati nei paesi occidentali sulla risposta alla terapia hanno riportato outcome clinici paragonabili nelle donne e negli uomini, con tuttavia una maggiore incidenza nelle donne di eventi avversi legati alla terapia antiretrovirale. Tra gli eventi più frequenti nelle donne ci sono il rash, l'acidosi lattica, le patologie lipodistrofiche, la dislipidemia e la tossicità epatica. Gli studi sulla farmacocinetica dei farmaci antiretrovirali hanno suggerito che la maggiore incidenza degli eventi avversi potesse essere legata a una maggiore esposizione farmacologica nelle donne rispetto agli uomini. I fattori e i meccanismi più

probabilmente responsabili di differenze nelle concentrazioni clinicamente significative sono rappresentati dal peso corporeo e dalla sua composizione, dalla clearance renale e dalla diversa attività della glicoproteina P.

Poche informazioni sono tuttavia disponibili nei paesi con risorse limitate riguardo all'impatto che possono avere le differenze di genere nel trattamento della malattia. Lo studio proposto sarà in grado di valutare non solo l'eventuale presenza di differenze a carattere biologico, ma anche l'impatto di altri fattori di vulnerabilità, che includono elementi multifattoriali culturali, economici e sociali, valutando parametri quali l'atteggiamento nei confronti delle cure disponibili e l'influenza dello stigma, della discriminazione e della povertà nel ritardare nell'inizio della terapia a partire dal momento del test positivo e la compliance e la "retention in care" delle donne rispetto agli uomini. Questi fattori verranno analizzati in funzione degli usuali parametri di valutazione di efficacia e tollerabilità delle terapie quali la risposta virologica, la risposta immunologica, l'incidenza di eventi avversi, l'aderenza alla terapia, la progressione verso fasi più avanzate della malattia, l'impatto delle co-morbidità come la tubercolosi, le perdite al follow-up e la mortalità.

Il progetto si propone di fornire un contributo di conoscenza al miglioramento della cura delle donne e dei bambini con HIV/AIDS attraverso un approccio olistico che comprenda la valutazione sia degli outcome di efficacia e tossicità che la determinazione dei determinanti socio-economici alla base delle diseguglianze di accesso alle cure delle donne e dei bambini africani

L'intervento vede coinvolte tutte le Unità Operative italiane partecipanti al progetto Esther-Italia e sarà esteso localmente a diversi paesi dell'Africa sub-sahariana, quali Etiopia, Sud Africa, Tanzania, Kenia e Congo.

STUDIO B.

Prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV nei Paesi con risorse limitate

La prevenzione della trasmissione materno-infantile dell' HIV (PMTCT, *Prevention of Mother-To-Child Transmission*) permette di contribuire al raggiungimento di tutti e 3 i goals sopramenzionati attraverso una serie di interventi sequenziali:

- Il primo passo è il counselling e il test per HIV per le donne incinte. Nel 2010 il 35% (rispetto a un 26% dell'anno 2009) delle donne in gravidanza nei paesi con risorse limitate ha ricevuto il counselling e ha effettuato il test per l' HIV. In particolare nell' Africa sub sahariana, la regione con il più alto numero di donne in gravidanza con HIV, la copertura del test è salita dal 35% al 42% nel 2010. Queste cifre pur sottolineando un significativo aumento indicano tuttavia che ancora la maggior parte delle donne nei paesi con risorse limitate non conosce il suo stato rispetto all'infezione da HIV.
- Verifica clinica e immunologica della necessità della donna di un trattamento antiretrovirale. Solo il 34% delle donne HIV+ in gravidanza è stato valutato nel 2010 per la necessità di un trattamento antiretrovirale. Somministrare la terapia antiretrovirale alle donne che incontrano i criteri per il trattamento è di fondamentale importanza per l'impatto che la terapia stessa ha direttamente sulla sopravvivenza materna e indirettamente sulla sopravvivenza del bambino (i bambini le cui madri sono vive hanno più probabilità di rimanere vivi).
- Somministrazione della profilassi antiretrovirale per le donne con CD4+ al di sopra della soglia stabilita per iniziare un trattamento ($> 350/\text{mm}^3$). Nel 2010 la proporzione di donne in gravidanza che ha ricevuto i regimi più efficaci per la prevenzione della trasmissione è stata del 48% (50% nell' Africa sub sahariana). L'aumento della copertura della profilassi determina una riduzione della mortalità infantile non solo per l'abbattimento dei tassi di trasmissione, ma anche perché i bambini inseriti nei programmi PMTCT hanno accesso ad altri interventi importanti per la loro salute (es. profilassi con cotrimoxazolo).
- Diagnosi precoce: solo il 28% dei bambini nati da madri con HIV ha effettuato un test per l'HIV nei primi 2 mesi di vita nel 2010. La diagnosi precoce permette di iniziare il trattamento antiretrovirale il prima possibile come raccomandato dalle Linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Infatti un terzo dei bambini con HIV muore nel primo anno di vita se non trattato.

Le ultime linee guida per la PMTCT in Malawi prevedono che a tutte le donne in gravidanza venga iniziata e poi proseguita indefinitamente una terapia antiretrovirale con tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) ed efavirenz (EFV) (una delle combinazioni incluse nelle ultime linee guida per la PMTCT dell' Organizzazione Mondiale della Sanità) e che l'allattamento materno prosegua fino al compimento del secondo anno di vita del bambino.

Questa strategia ha degli indubbi vantaggi:

- tutte le donne vengono messe in trattamento indipendentemente dal livello dei CD4+: questo fa sì che le donne che incontrano i criteri per il trattamento intraprendono una terapia a vita e che anche tutte le altre donne ricevano per la profilassi una strategia ottimale per la prevenzione della trasmissione;
- poiché le donne in Malawi intraprendono circa 6-7 gravidanze nel corso della loro vita questa strategia impedisce che la terapia antiretrovirale venga interrotta e poi ripresa molte volte a distanza di pochi mesi.

Tuttavia ci sono potenziali rischi associati all'uso di questi farmaci in questo contesto:

- sono disponibili poche informazioni sul passaggio nel latte e nei bambini allattati del tenofovir e dell'efavirenz;
- sia il tenofovir che l'efavirenz non sono raccomandati nei bambini sotto i 3 anni;
- per il tenofovir è nota la possibile tossicità renale e l'effetto sul metabolismo dell'osso;
- per l'efavirenz sono noti gli effetti sul sistema nervoso centrale;
- pur essendo noto il potenziale effetto teratogeno dell'efavirenz, con questa strategia le donne concepiscono i loro bambini in corso di trattamento con questo farmaco.

Questo studio si propone quindi di valutare la sicurezza di un regime con tenofovir, lamivudina ed efavirenz utilizzato per la prevenzione della trasmissione materno-infantile e confrontarlo con un regime di riferimento.

Lo studio è diviso in 2 parti:

1. Donne con $CD4+ < 350/mm^3 = n. 920$

Le donne verranno assegnate a 2 gruppi di trattamento, quello con tenofovir, lamivudina ed efavirenz, e un gruppo di controllo che riceverà zidovudina, lamivudina e nevirapina (il regime più largamente utilizzato ad oggi per la prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV). Questo confronto viene limitato alle donne con $CD4+ < 350/mm^3$ in quanto al di sopra di tale soglia la nevirapina non è raccomandata per il rischio di eventi avversi epatici e a livello cutaneo.

2. Donne con $CD4+ > 350/mm^3 = n. 460$

Tutte le donne riceveranno la profilassi con tenofovir, lamivudina ed efavirenz e verranno incluse in uno studio osservazionale per la valutazione della sicurezza.

Tutte le donne incluse nello studio e i loro bambini saranno seguiti fino a 2 anni dopo il parto.

I parametri che saranno valutati sono:

- Tasso di difetti congeniti
- Accrescimento dei bambini
- Sviluppo neuromotorio dei bambni
- Marcatori di formazione e riassorbimento osseo
- Funzionalità renale
- Quantificazione dei farmaci nel latte materno e nei bambini nel corso dell'allattamento
- Incidenza di eventi avversi nelle madri e nei bambini
- Tassi di abortività
- Tassi di prematurità
- Tassi di trasmissione dell'infezione da HIV
- Mortalità neonatale ed infantile
- Mortalità materna

Mediante questo studio il progetto si propone di ottenere nuovi dati su tematiche riportate come prioritarie per la ricerca nel documento delle ultime linee guida dell' OMS:

1. La sicurezza e l'efficacia della profilassi materna somministrata dopo i primi sei mesi di allattamento
2. La sicurezza dell'uso del tenofovir (sia in gravidanza che nel corso dell'allattamento)
3. La sicurezza dell'efavirenz (sia in gravidanza che durante l'allattamento)
4. Gli effetti sugli esiti di gravidanza e sugli effetti a lungo termine dell'esposizione prolungata di farmaci antiretrovirali (sia in utero che postpartum)
5. L'aderenza a regimi preventivi di lunga durata.

I partner:

L'Istituto Superiore di Sanità da molti anni lavora nel campo della prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV nei paesi con risorse limitate. Con il Dipartimento del Farmaco, ha realizzato:

- grandi studi multinazionali per la valutazione di regimi antiretrovirali innovativi, nel Nord e nel Sud del mondo;
- un grande programma sulla trasmissione materno fetale dell'HIV in Uganda;
- grandi studi di ricerca operativa nel Sud del Mondo;
- un'importante collaborazione al programma DREAM della Comunità di Sant'Egidio per l'effettuazione di studi per l'ottimizzazione di strategie preventive per la prevenzione della trasmissione dell' HIV associata all'allattamento;
- le attività di coordinamento del Programma Esther-Italia (www.estheritalia.com).

DREAM (*Drug Resources Enhancement against AIDS and Malnutrition*) è un programma creato dalla Comunità di Sant'Egidio per combattere l'AIDS nell'Africa sub-sahariana. Il progetto ha un approccio globale, combinando la terapia antiretrovirale con il trattamento della malnutrizione, della tubercolosi, della malaria e delle malattie a trasmissione sessuale. Da quando ha iniziato la sua attività nel 2002 il programma ha assistito 170.000

persone di cui 28.000 bambini nei 10 paesi dell' Africa sub sahariana in cui è attivo. Sono stati 15.600 i bambini nati sani dal programma di prevenzione della trasmissione verticale.

PROGRAMMA DI INTERVENTI URGENTI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS. LEGGE 5 GIUGNO 1990, N. 135. STATO DI ATTUAZIONE

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

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

I finanziamenti

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

dall'Ordinanza del Presidente del Consiglio dei Ministri del 30.04.2003, n. 3285 concernente “disposizioni urgenti di protezione civile per fronteggiare l'emergenza derivante dalla attuale situazione internazionale”, ha ripartito le risorse accantonate dalla citata del.64/04 per il potenziamento delle strutture e delle attrezzature dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” di Roma e dell'Azienda Ospedaliera “Luigi Sacco” di Milano.

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

Alla data del 10/12/2012, risultano finanziati tutte le somme assegnate con le deliberazioni CIPE nella percentuale del 91%.

La **tabella allegata** illustra i riparti effettuati a favore delle regioni dalle citate delibere del CIPE e la situazione ormai consolidata al 10 dicembre 2012.

DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SIC
Ufficio VII

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

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

2. L'ATTIVITA' DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'**PROGRAMMI E INTERVENTI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' MIRATI ALLA LOTTA ALL'AIDS - 2012****INTRODUZIONE**

Le direttive di indirizzo politico-amministrativo in tema di iniziative per la prevenzione e la lotta all'AIDS sono approvate annualmente dal Comitato Amministrativo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

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

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.

1. ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO

2.1. REGISTRO 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 del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA (Centro Operativo AIDS) del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità. In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta e all'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 World Health Organization (WHO)/Centers for Disease Control and Prevention (CDC) del 1987 (10). A partire dal 1° luglio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo del WHO. Quest'ultima aggiunge altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

Distribuzione temporale dei casi di AIDS

Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 Dicembre 2012 sono stati notificati al COA 64.898 casi di AIDS. Di questi, 50.087 (77,2%) erano maschi, 784 (1,2%) in età pediatrica (<13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio, e 5.661 (8,7%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti (≥ 13 anni), era di 35 anni (IQR: 13-87 anni) per i maschi e di 33 anni (IQR: 13-84 anni) per le femmine. Nel 2012 sono stati notificati al COA 715 (71,1%) casi di AIDS diagnosticati nel 2012, e 291 casi diagnosticati negli anni precedenti. Infatti alcuni casi, pur essendo stati diagnosticati in un determinato anno, vengono notificati negli anni successivi: ad esempio, un caso può essere stato diagnosticato nell'anno 2008 ma essere stato notificato nel 2011.

L'andamento dell'incidenza di AIDS per anno di diagnosi evidenzia un incremento dell'incidenza dall'inizio dell'epidemia sino al 1995, seguito da una rapida diminuzione dal

1996 fino al 2000 e da una successiva costante lieve diminuzione dell'incidenza fino ad oggi.

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 Registro Nazionale AIDS. I dati delle persone con AIDS diagnosticate tra il 1999 e il 2010 sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di record linkage, con quelli registrati nel database della mortalità generale dell'ISTAT.

Pertanto, i dati sulla mortalità per AIDS sono stati validati fino al 2010, ultimo anno disponibile nel database di mortalità dell'ISTAT. I dati di mortalità successivi al 2010 verranno aggiornati appena saranno disponibili i dati ISTAT, ma al momento attuale sono sottostimati perché basati unicamente sulle segnalazioni di decesso inviate volontariamente dai medici al COA.

In totale, 41.939 pazienti (64,6%) risultano deceduti al 31 Dicembre 2012.

Casi prevalenti di AIDS

I casi prevalenti in un determinato anno sono tutti i casi diagnosticati negli anni precedenti, più quelli diagnosticati nello stesso anno 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 di AIDS per regione di residenza e anno di diagnosi nel 2012 è pari a 23.004.

La distribuzione geografica

Le regioni che hanno avuto più diagnosi di AIDS sono state nell'ordine: la Liguria, il Veneto, la Lombardia, la Toscana e la Sardegna. E' 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, relativi all'anno di notifica 2012, si riscontrano a Genova, Pavia, Savona, Olbia-Tempio, Parma e Prato.

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) in grado di determinare fluttuazioni significative dell'incidenza nel breve periodo, si raccomanda di interpretare con cautela il valore dell'incidenza per provincia.

Le caratteristiche demografiche: età e genere

Il 66,2% del totale dei casi si concentra nella classe d'età 30-49 anni. In particolare, rispetto al 1992, è aumentata in modo rilevante la quota di casi di età ≥ 40 anni: per i maschi dal 17,6% nel 1992 al 67,0% nel 2012 e per le femmine dal 9,6% nel 1992 al 61,1% nel 2012.

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 1992 la mediana era di 31 anni per i maschi e di 29 per le femmine, nel 2012 le mediane sono salite rispettivamente a 44 e 40 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di casi di AIDS di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

Modalità di trasmissione

Le modalità di trasmissione vengono attribuite ad 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 53,7% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2012 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU e IDU+MSM). 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) ed una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

Particolare cautela è necessaria nell'interpretare l'andamento crescente dei casi appartenenti alla modalità "altro/non determinato". In una specifica indagine condotta dal COA (effettuata mediante l'uso di un modello matematico che calcolava la probabilità di appartenere a una modalità di trasmissione in base al genere e all'anno di diagnosi) si è

osservato che la quasi totalità dei casi con fattore di rischio “altro/non determinato” è da attribuire a trasmissione sessuale e a uso iniettivo di droghe.

La distribuzione dei casi di AIDS attribuibili a rapporti eterosessuali (15.410 casi) evidenzia che in un decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dal 2,2% nel 2001-02 allo 0,8% nel 2011-12 per i maschi, e dal 19,3% nel 2001-02 al 3,4% nel 2011-12 per le femmine) mentre aumenta la quota degli eterosessuali con partner promiscuo (dal 94,5% nel 2001-02 al 96,6% nel 2011-12 per i maschi, e dal 74,7% nel 2001-02 all'84,5% nel 2011-12 per le femmine).

Casi di AIDS pediatrici

Fra i 64.898 casi di AIDS segnalati fino al 31 Dicembre 2012, 784 (1,2%) sono casi pediatrici, cioè pazienti con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS, o con età superiore ai 13 anni, ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (31 casi, 3,9%); complessivamente, dall'inizio dell'epidemia ad oggi, sono stati riportati 723 (92,2%) casi a trasmissione verticale, 27 (3,4%) casi attribuibili a sangue e/o derivati e 34 (4,3%) ad altro/non determinato. Il numero di casi pediatrici si è drasticamente ridotto nell'ultimo decennio. Il maggior numero di casi cumulativi si è registrato in Lombardia, Lazio ed Emilia Romagna, ricalcando la distribuzione geografica dell'epidemia tra gli adulti. La cospicua diminuzione dei casi di AIDS pediatrici osservata a partire dal 1997 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 723 casi pediatrici a trasmissione verticale, 360 (49,8%) sono figli di madre IDU, mentre 268 (37,1%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via sessuale.

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. Se l'esordio è caratterizzato da più di una patologia, vengono

considerate un massimo di sei, diagnosticate entro 60 giorni dalla prima. 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.

Rispetto agli anni precedenti al 2001, si osserva negli ultimi anni una riduzione della proporzione di diagnosi di candidosi e di tubercolosi polmonare. 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 della cervice uterina, polmonite ricorrente e tubercolosi polmonare) hanno contribuito per il 4,5% del totale delle patologie indicative di AIDS segnalate nel biennio 2011-2012.

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 33,9% dei casi diagnosticati nel 2002 aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS, mentre nel 2012 tale proporzione è stata solo del 25,7%.

Inoltre, nel 2011-2012 solo il 20,2% dei pazienti con modalità di trasmissione sessuale (cioè con contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, rispetto ad oltre il 52% dei soggetti che facevano uso iniettivo di droghe.

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

La principale patologia indicativa di AIDS per gli MSM è la polmonite da *Pneumocystis carinii*, per gli IDU la candidosi esofagea e per gli eterosessuali la polmonite da *Pneumocystis carinii*.

L'andamento dal 1993 al 2012 della 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) evidenzia che le infezioni parassitarie costituiscono il gruppo più frequente in tutto il periodo considerato. Nel tempo si rileva una diminuzione delle infezioni fungine e un aumento delle infezioni virali mentre i tumori, le infezioni batteriche, le infezioni parassitarie e le altre patologie sono rimaste sostanzialmente stabili.

Diagnosi tardive di AIDS

Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività.. Si osserva che la proporzione di pazienti con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS é aumentata dal 1996 al 2012, 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.

Il COA del Dipartimento di Malattie infettive dell'Istituto Superiore di Sanità provvede alla diffusione di un aggiornamento annuale dei dati sui nuovi casi di AIDS che viene pubblicato sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità (reperibile nel sito www.iss.it/ccoa).

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri e confluiscono, per singoli records, alla banca dati europea (ECDC- TESSY).

2.2. SORVEGLIANZA DELL'INFEZIONE DA HIV

Dal 2000 il COA gestisce anche il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, istituito ufficialmente nel 2008 con un decreto ministeriale (DM 175 del 31.03.2008, GU n. 175 del 28.07.08) che inserisce l'infezione da HIV tra le malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria. La raccolta di dati anagrafici, comportamentali, virologici e immunologici, per ogni soggetto segnalato, consente di descrivere ed analizzare i gruppi a rischio e le vulnerabilità di chi contrae oggi questa infezione, fornendo gli strumenti per pianificare politiche di controllo appropriate, ridurre la diffusione dell'HIV e indirizzare la ricerca in questo settore.

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

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

Distribuzione temporale, geografica e caratteristiche demografiche delle nuove diagnosi di infezione da HIV

Nel periodo 1985-2012 sono state segnalate 56952 nuove diagnosi di infezione da HIV, di queste il 72,2% erano in maschi e 21,6% in persone di nazionalità straniera. L'età mediana

alla diagnosi di infezione da HIV, calcolata solo tra gli adulti (≥ 15 anni) era di 35 anni (range interquartile (IQR): 28-43 anni) per i maschi e di 31 anni (IQR: 26-38 anni) per le femmine.

Dal 2010 al 2012 sono state segnalate rispettivamente 3948, 3752 e 3853 nuove diagnosi di infezione da HIV. Poiché una persona può essere segnalata da una regione diversa dalla regione nella quale risiede, a livello regionale esiste una differenza tra il numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV tra i segnalati e tra la popolazione residente. La differenza tra il numero dei casi residenti e quello dei casi segnalati fornisce informazioni utili sulla mobilità degli individui e sull'offerta assistenziale di alcune regioni: nel 2012, le regioni che hanno un numero di casi residenti maggiore rispetto ai casi segnalati (Piemonte, Trento, Umbria, Marche, Molise, Puglia, Calabria, Sicilia, Sardegna) hanno "esportato" casi in termini assistenziali; viceversa, quelle con più casi segnalati rispetto ai casi residenti (Lombardia, Bolzano, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Abruzzo, Campania) ne hanno "importati" da altre regioni. Nel 2012 più della metà delle segnalazioni sono pervenute da tre regioni: Lombardia (27,6%), Lazio (14,5%) ed Emilia-Romagna (10,4%).

Età alla diagnosi di infezione da HIV

Dal 1985, escludendo le persone di età inferiore ai 15 anni diagnosticate con HIV, si osserva un aumento costante dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione da HIV che è passata da 26 anni per i maschi e 24 anni per le femmine nel 1985 a, rispettivamente, 38 e 36 anni nel 2012.

Nel 2012 la classe di età più rappresentata è stata quella 30-39 anni (33,0%).

Rapporto maschi/femmine (M/F)

La proporzione di femmine è aumentata all'inizio degli anni 2000 ma negli ultimi anni sta ridiminuendo: il rapporto M/F è passato da 3,5 (653 M/187 F) nel 1985, a 2 nel 2001 (945 M/481 F); successivamente si è osservato un cambiamento di tendenza e il rapporto M/F è

aumentato di nuovo fino a 3,8 nel 2012 (3041 M/810 F).

Modalità di trasmissione

La modalità di trasmissione viene attribuita secondo un ordine gerarchico che risponde a criteri definiti a livello internazionale. Ogni caso è classificato in un solo gruppo. I soggetti che presentano più di una modalità di esposizione vengono classificati nel gruppo con rischio di trasmissione più elevato (in ordine decrescente di rischio: consumatori di sostanze per via iniettiva - Injecting Drug User (IDU), Maschi che fanno Sesso con Maschi (MSM), eterosessuali).

Dalla metà degli anni '80 ad oggi la distribuzione dei casi per modalità di trasmissione ha subito un notevole cambiamento: la proporzione di IDU è diminuita dal 76,2% nel 1985 al 5,3% nel 2012, 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 42,7% nel 2012 e i casi attribuibili a trasmissione tra MSM nello stesso periodo sono aumentati dal 6,3% al 37,9%.

La modalità "altro" nel 2012 è stata riportata nell'1,7% delle segnalazioni (67 casi). Per questa modalità di trasmissione la scheda di sorveglianza prevede che venga specificata la modalità precisa. Tuttavia, solamente in 10 casi è stata precisata la modalità di trasmissione, come segue: "proveniente da zona endemica" in 5 casi, "rapporti sessuali tra femmine" (femmine che fanno sesso con femmine) in 2 casi; "intervento chirurgico" in 2 casi, "esposizione accidentale" in 1 caso. Per i restanti 57 casi non è stata riportata alcuna modalità specifica.

Nel 2012 la modalità "trasmissione verticale" ha contribuito per lo 0,2% del totale dei casi segnalati e quella "sangue e/o derivati" per lo 0,3%.

Per l'11,8% delle persone diagnosticate con una nuova diagnosi di infezione da HIV nel 2012 non è stato possibile stabilire la modalità di trasmissione.

Il numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV in MSM è cresciuto del 18,7% tra il 2010 e il 2012, mentre è diminuito il numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV in maschi eterosessuali del 7%, in femmine eterosessuali del 15,7% e in IDU del 20,9%, nello stesso periodo.

Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV

L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV ha visto un picco nel 1987, per poi diminuire rapidamente fino al 1998 e stabilizzarsi successivamente. Dal 2007 l'incidenza è stabile. Questo andamento è stato simile sia tra i maschi che tra le femmine.

Nel 2012 l'incidenza era pari a 6,5 nuovi casi per 100.000 residenti; l'incidenza più bassa è stata osservata in Calabria e quella più alta in Lombardia. Nella maggior parte delle regioni l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV sembra avere un andamento stabile, in altre (Lombardia, Umbria) sembra essere in aumento e in altre si osserva un andamento in diminuzione (Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana, Calabria).

E' opportuno considerare che, soprattutto nelle regioni che hanno iniziato da pochi anni a raccogliere i dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV, il numero delle segnalazioni potrebbe subire delle variazioni dovute al recupero di diagnosi di anni precedenti e pertanto una valutazione sull'andamento dei casi necessiterà, in queste regioni, ancora di alcuni anni di osservazione.

Numero di linfociti CD4 alla prima diagnosi di HIV

Adeguandoci a quanto richiesto dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), nella scheda di sorveglianza allegata al Decreto Ministeriale del 2008 è stata inserita anche l'informazione sul valore dei CD4 alla diagnosi di infezione da HIV. Dal 2010 sono disponibili i dati sul numero dei linfociti CD4 riportati alla prima diagnosi di infezione da HIV. Nel 2012 solamente il Lazio non ha raccolto e inviato i dati relativi al numero di linfociti CD4 alla prima diagnosi di infezione da HIV. Tuttavia, la completezza di questa variabile è diversa tra regioni e nel 2012 varia dal 72,9% del Veneto al 100% della Valle d'Aosta, Umbria, Abruzzo, Molise, Basilicata, Calabria. In totale nel 2012 per il 79,1% dei casi segnalati è stato riportato il numero dei CD4 alla diagnosi.

Nel 2012 la proporzione delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV diagnosticate con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL era del 37,5%, mentre quella di coloro che avevano un numero di CD4 inferiore a 350 cell/μL era del 55,8%.

Nel 2012 la proporzione delle persone con meno di 200 linfociti CD4 alla diagnosi era 48,2% tra i maschi eterosessuali, 45,0% tra i maschi stranieri, 41,8% tra gli IDU, 40,1% tra le femmine straniere, 39,5% tra le femmine italiane, 39,4% tra le femmine eterosessuali, 35,3% tra maschi italiani, 27,0% tra gli MSM. In termini assoluti, il numero più elevato di persone con CD4<350 cell/μL alla diagnosi è stato osservato tra i maschi italiani.

Late Presenters e non-Late Presenters

Una recente Consensus Conference Europea ha definito come *Late Presenters* (LP) le persone che al momento della prima diagnosi di sieropositività hanno un numero di CD4<350 cell/μL o hanno una patologia indicativa di AIDS indipendentemente dal numero di CD4, e come *Presenters with Advanced HIV Disease* (AHD) le persone che si presentano alla prima diagnosi di sieropositività con un numero di CD4<200 cell/μL o con una patologia indicativa di AIDS.

Nel 2012 i LP erano il 56,8% (di cui 37,8% in AIDS) e gli AHD 39,9%.

Nel 2012 l'età mediana dei LP era 41 anni (IQR 33-49), 3/4 erano maschi e 25,9% erano stranieri. Tra gli eterosessuali il 65,1% era LP, tra gli IDU il 61,0% e tra gli MSM il 44,6%. Il 38% dei LP ha effettuato il test HIV perché presentava sintomi HIV-correlati.

Nel 2012 l'età mediana dei non-LP era 35 anni (IQR 28-44), 81,4% erano maschi e il 19,5% erano stranieri. Tra gli eterosessuali il 34,9% era non-LP, tra gli IDU il 39,0% e tra gli MSM il 55,4%. Il 27,1% dei non-LP ha effettuato il test HIV in seguito ad un comportamento a rischio non specificato.

Caratteristiche della popolazione straniera con nuova diagnosi d'infezione da HIV

La proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV è aumentata dall'11% nel 1992 ad un massimo di 32,9% nel 2006; nel 2012 era del 27,7%, con un numero assoluto di casi inferiore rispetto al 2011.

Nel 2012 la distribuzione per area geografica di provenienza mostra che il 47,2% di stranieri con una nuova diagnosi di infezione da HIV proveniva dall'Africa, il 25,6% dai paesi dell'Europa Centrale e Orientale, il 20,2% dall'America meridionale, il 4,8% dall'Asia. Nel 2012, il 59,9% dei casi in stranieri era costituito da maschi e la classe di età

più rappresentata era la classe 30-34 anni per i maschi (17,0%) e 25-29 anni per le femmine (18,3%).

Nel 2012 tra gli stranieri i rapporti eterosessuali rappresentavano la modalità di trasmissione più frequente: il 29,7% erano rapporti di maschi eterosessuali e il 33,0% erano rapporti di femmine eterosessuali. I MSM rappresentavano il 18,2% e gli IDU il 3,3% del totale delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri.

Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV nella popolazione straniera

Nel 2012 l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV era di 22,3 nuovi casi per 100.000 stranieri residenti rispetto ad un'incidenza tra italiani residenti di 5,0 nuovi casi per 100.000. L'incidenza HIV è distribuita diversamente sul territorio italiano tra gli italiani rispetto agli stranieri: nel 2012 si osservano incidenze elevate tra gli stranieri nelle regioni del centro-sud Italia (Lazio, Campania, Abruzzo, Molise, Basilicata, Puglia), mentre tra gli italiani le incidenze più alte vengono registrate al centro-nord (Lombardia: 9,5 nuovi casi per 100.000 italiani residenti).

Motivo di effettuazione del test HIV

La scheda di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV allegata al Decreto Ministeriale del 2008 prevede anche la raccolta del motivo di esecuzione del test HIV, informazione utile per identificare i contesti che riescono ad intercettare in modo efficace le persone a rischio. Questa variabile è l'unica in cui è prevista una risposta "aperta", cioè dove il medico compilatore può liberamente riportare il motivo riferito dal paziente. Tuttavia, su suggerimento del COA molte regioni hanno adottato una scheda dettagliata, nella quale il motivo del test è specificato in modalità a risposta "chiusa". Per le regioni che non hanno accolto questa proposta, le risposte aperte presenti nei data-base inviati da tali regioni sono state riclassificate secondo le modalità previste dalla scheda dettagliata suggerita dal COA.

Nel 2012 il 22,4% dei casi ha eseguito il test HIV per la presenza di sintomi HIV-correlati; il 16,5% in seguito ad un comportamento a rischio non specificato; il 15,0% ha eseguito il test in occasione di accertamenti per un'altra patologia o per un intervento chirurgico; il

6,7% in seguito a rapporti sessuali non protetti con un partner il cui sierostato HIV non era noto; il 4,7% durante controlli di routine; il 2,9% in seguito alla diagnosi di una infezione sessualmente trasmessa; il 2,9% durante controlli ginecologici in gravidanza/parto/IVG; il 2,7% in seguito a rapporti sessuali non protetti con un partner HIV positivo; il 2,3% dei casi ha eseguito il test durante i controlli routinari in comunità o nei SerT; il 2,1% ha eseguito il test nell'ambito dello screening pre-donazione di sangue; il 2,7% per altri motivi; per il 19,2% dei casi il dato era mancante.

Nuove diagnosi di infezione da HIV in persone di età ≤ 15 anni

Nel 2012 sono state segnalate 15 nuove diagnosi di infezione da HIV in persone minori di 15 anni di età. In particolare, sono state segnalate 4 diagnosi in bambini ≤2 anni di età dalle seguenti regioni: Toscana, Campania, Sicilia e PA di Trento. Tra questi, il 50,0% erano maschi e il 50,0% di nazionalità straniera.

L'infezione da HIV in età pediatrica deriva quasi esclusivamente dalla trasmissione madre-figlio (trasmissione verticale); altre vie di contagio, ad esempio tramite trasfusioni di sangue e/o derivati, sono oggi rarissime. E' opportuno precisare che, per quanto riguarda le diagnosi in bambini di età minore di 2 anni, potrebbero essere state segnalate positività non correttamente accertate. Tali dati potrebbero, pertanto, subire delle modifiche in seguito alle verifiche più accurate che verranno effettuate insieme alle singole regioni.

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 dalla elevata proporzione di soggetti segnalati in fase avanzata di malattia (Late Presenters). 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 anni fa. Di recente, alcune regioni italiane hanno iniziato ad effettuare alle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV il test di avidità anticorpale (AI) (9) che permette di identificare le infezioni acquisite nell'ultimo semestre prima della diagnosi (infezione recente); questa informazione permette di giungere ad una stima più precisa dell'incidenza HIV. Nel 2012 il Piemonte, l'Umbria e la

PA di Trento hanno effettuato in modo quasi sistematico il test AI: in particolare, il test è stato eseguito sul 78,8% delle 364 nuove diagnosi notificate in queste tre regioni; dei testati per AI, il 25,1% presentava un'infezione recente. Le persone con infezione recente, rispetto alle persone con infezione più vecchia, erano più giovani (età media 36,0 anni vs. 40,4 anni), erano più frequentemente maschi (93,1% vs 78,1%) e MSM (69,4% vs 40,0%). Questi risultati possono essere influenzati da alcuni fattori, quali l'offerta del test HIV nel territorio, le campagne di sensibilizzazione o la percezione del rischio del singolo individuo.

I dati di questi due Sistemi di Sorveglianza sono diffusi annualmente attraverso la pubblicazione nel Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, e attraverso la predisposizione di diapositive riassuntive, usufruibili da tutti e rese disponibili in occasione della Giornata Mondiale di lotta all'AIDS - Primo Dicembre. Tale materiale, insieme agli ultimi aggiornamenti sull'epidemia da HIV/AIDS nel nostro Paese sono liberamente scaricabili dal sito www.iss.it/ccoa.

I dati italiani delle diagnosi di AIDS e delle nuove diagnosi di infezione da HIV sono inviati periodicamente all'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per un'analisi globale della situazione europea. Vengono pubblicati annualmente nel "Surveillance HIV/AIDS surveillance in Europe" pubblicato dall'ECDC e accessibile dal sito www.ecdc.europa.eu.

2.3. SORVEGLIANZA NAZIONALE SUL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE IN GRAVIDANZA.

Progetto finanziato dai Bandi per la ricerca indipendente AIFA

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, avviato nel 2010 e coordinato dall'ISS, ha l'obiettivo di definire la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV, fotografando la situazione nazionale su HIV e gravidanza. È ormai ben noto che precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza, 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 di circa

dieci volte, fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione 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.

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 2012 undici anni di attività, durante i quali ha raccolto dati di esito relativi ad oltre 1800 gravidanze, permettendo di tracciare un quadro aggiornato della situazione generale 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 che anche nel nostro Paese l'applicazione delle misure preventive sopra indicate ha portato i tassi di trasmissione dell'infezione da madre a neonato a livelli inferiori al 2%, in linea con altri paesi europei, 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 un quarto 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, d'altro canto indica 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 preconcezionali.

- 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 gli inibitori dell'integrasi e 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.

In breve, i dati raccolti nell'ultimo anno da questo progetto confermano l'andamento già osservato negli anni passati, con un buon controllo della trasmissione verticale dell'HIV nel nostro Paese e limitati eventi avversi della terapia sia nelle madri che nei neonati. Peraltro, si confermano alcuni punti di auspicabile miglioramento già segnalati nelle precedenti relazioni: appare necessario da una parte insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, nonché ad 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. Parallelamente, 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.

Dal punto di vista della produzione scientifica ed impatto, lo studio rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza, ed una fra le maggiori in abito

europeo, con oltre 20 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali e varie collaborazioni internazionali per la valutazione di aspetti di sicurezza e teratogenicità.

I risultati della sorveglianza sono stati periodicamente presentati alla Commissione Nazionale AIDS ed a numerose conferenze nazionali ed internazionali, ed i referenti del progetto costituiscono membri stabili del panel per la definizione delle linee guida per la gestione dell'infezione da HIV.

Si segnala però che nonostante questi aspetti lo studio è attualmente privo di finanziamenti. In passato si sono ottenuti fondi attraverso programmi di finanziamento (Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS e bandi AIFA per la Ricerca Indipendente sui Farmaci), che attualmente non sono disponibili in quanto il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS non ha emesso bandi recenti e il bando AIFA per la Ricerca Indipendente sui Farmaci 2012 non ha permesso di riproporre ricerche già finanziate.

2.4. 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 (UO RCF)

L'Unità Operativa RCF opera all'interno del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità svolgendo attività di:

counselling telefonico sull'Infezione da HIV/AIDS (da giugno 2010 anche sulle altre Infezioni a Trasmissione Sessuale);

ricerca in campo psico-socio-comportamentale;

formazione intra ed extra murale su aspetti riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico in ambito sanitario;

consulenza scientifica su tematiche relative alla prevenzione delle Malattie Infettive nella popolazione generale e in target specifici (popolazioni migranti);

coordinamento di Reti (National Focal Point- Infectious Diseases and Migrant)

Per quanto riguarda l'attività di Counselling Telefonico sull'Infezione da HIV/AIDS e sulle Infezioni a Trasmissione Sessuale (IST) il Servizio Telefono Verde AIDS e IST (800.861061)

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 helpline" pubblica, a copertura nazionale, impegnata nella prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV rivolta alla popolazione generale italiana e straniera.

Il gruppo di esperti del TVAIDS e IST anche nel 2012 si è avvalso della collaborazione di ricercatori e consulenti con diverse professionalità (medici, psicologi, esperti in comunicazione e legali), nonché di collaboratori tecnici di ricerca e, periodicamente, di un supervisore esterno.

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 diminuzione del disagio, nonché per permettere l'attuazione di *life skills* finalizzate ad evitare comportamenti a rischio. 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, francese, portoghese. Tale intervento, permette all'utente di esprimere dubbi, perplessità, paure, ma anche di ricevere informazioni conformi ai suoi reali bisogni rappresentando una vera e propria relazione professionale tra un operatore, con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche, e una persona/utente che esprime una richiesta, un bisogno, una necessità.

Da giugno 1987 a dicembre 2012, il TVA e IST ha ricevuto un totale di 707.059 telefonate, di queste il 74,4% è pervenuto da utenti di sesso maschile.

La distribuzione per classi di età evidenzia che 549.842 (77,8%) telefonate sono state effettuate da persone di età compresa tra i 20 e i 39 anni (il 46,5% ha un'età tra i 20 e i 29 anni e il 31,3% tra i 30 e i 39 anni).

Per quanto riguarda la distribuzione geografica delle telefonate, dal Nord ne sono giunte 329.148 (46,6%), dal Centro 201.290 (28,5%), dal Sud 126.857 (17,9%), dalle Isole 44.481 (6,3%) e in 5.283 (0,7%) telefonate, l'informazione è mancante. Il calcolo dei tassi delle telefonate (per 100.000 abitanti) per aree geografiche evidenzia che dalle regioni del Centro Italia sono pervenute la maggior parte delle telefonate. I gruppi di utenti più rappresentati sono persone, non tossicodipendenti, che hanno avuto contatti eterosessuali 394.777 (55,8% del totale delle telefonate). In tale numero sono inclusi anche i clienti di prostitute - il 29,0% - e persone che non hanno avuto fattori di rischio (NFDR) - il 30,2% -.

La restante proporzione riguarda persone che dichiarano di essere:

- omo-bisessuali 42.574 (6,0%)
- sieropositivi 24.935 (3,5%)
- tossicodipendenti 4.847 (0,7%)
- volontari vaccino anti TAT 2.659 (0,4%)
- emotrasfusi 2.091 (0,3%)
- altro/non indicato 21.948 (3,1%)

Il numero totale dei quesiti formulati agli esperti del TVA e IST è di 1.875.678 e riguarda in particolar modo (53,1%) due argomenti specifici:

- modalità di trasmissione 524.100 (27,8%)
- informazioni sul test 474.682 (25,3%)

I dati relativi alle telefonate pervenute nell'anno 2012 sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1. Sintesi dei dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolta nell'anno 2012

		Numero	Percentuale (%)
<i>TOTALE TELEFONATE</i>		17.090	
<i>TOTALE QUESITI</i>		52.016	
<i>SESSO</i>	Maschi	14.781	86,5
	Femmine	2.303	13,5
	Transessuale	5	0,0
	Transgender	1	0,0
<i>CLASSE D'ETA' PIU' RAPPRESENTATA</i>	20-39 anni	12.381	72,4
<i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER AREE GEOGRAFICHE</i>	Nord	7.478	43,7
	Centro	5.072	29,7
	Sud	3.362	19,7
	Isole	1.177	6,9
	Non Indicato	1	0,0
<i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI UTENTI</i>	Eterosessuali	10.274	60,0
	NFDR	5.020	29,4
	Omo-bisessuali	1.284	7,5
	Sieropositivi	421	2,5
	Volontari vaccino anti TAT	30	0,2
	Tossicodipendenti	31	0,2
	Emotrasfusi	19	0,1
	Altro/Non Indicato	11	0,1
<i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI QUESITI</i>	Modalità trasmissione	20.167	38,8
	Informazioni sul test	13.700	26,3
	Disinformazione	7.765	14,9
	Virus	2.490	4,8
	Prevenzione	2.310	4,4
	Sintomi	2.035	3,9
	Aspetti psicosociali	1.900	3,7
	Terapia e Ricerca	757	1,5
	Vaccino TAT	212	0,4
	Altro	680	1,3

Come già riportato, da giugno 2010, gli esperti del TVA e IST forniscono informazioni scientifiche e personalizzate alle persone/utenti che pongono quesiti in merito alle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST).

L'analisi delle frequenze assolute e percentuali dei dati raccolti durante l'attività di IST counselling telefonico si riferisce al periodo 21 giugno 2010 – 31 dicembre 2012. In tale arco temporale sono pervenute al TVA e IST, 6.899 telefonate durante le quali è stata

focalizzata l'attenzione, in modo specifico e preminente sulle IST, attraverso i 30.404 quesiti.

Il 76,7% delle persone che telefonano per chiedere informazioni su tali infezioni hanno un'età non superiore ai 39 anni. Si tratta di una fascia di popolazione di giovani-adulti, infatti il 41,2% ha un'età tra i 30-39 anni, il 33,9% tra i 20 e i 29 anni; 65 telefonate pari all'1,6% sono pervenute da adolescenti di età compresa tra i 10 e i 19 anni. Poco meno di un quinto (il 18,1%) delle telefonate riguarda adulti tra i 40 e i 59 anni. Questi dati, sembrano suggerire la necessità di intervenire con azioni di prevenzione delle IST mirate a fasce di popolazione giovanile.

Il maggior numero di telefonate proviene dalle regioni del Nord Italia (3.075), seguono le regioni del Centro (2.036), del Sud (1.321) e infine le Isole (467).

La raccolta di informazioni, svolta nel più assoluto anonimato, consente di tracciare un profilo tipologico di quanti si avvalgono di un intervento di counselling telefonico sulle IST. Dall'analisi dei dati delle telefonate è possibile distinguere tre principali gruppi di persone/utenti: eterosessuali, omo-bisessuali, persone con nessun fattore di rischio - NFDR.

I quesiti posti dalle persone/utenti e gli argomenti maggiormente affrontati nell'intervento di IST counselling telefonico hanno riguardato le seguenti aree:

Modalità trasmissione	(n. 17.335 telefonate)
Informazioni su esami diagnostico-clinici	(n. 5.656 telefonate)
Disinformazione	(n. 1.834 telefonate)
Prevenzione	(n. 1.572 telefonate)
Sintomi	(n. 1.539 telefonate)
Aspetti psico-sociali	(n. 1.027 telefonate)
Agente eziologico	(n. 683 telefonate)
Altro	(n. 758 telefonate)

L'analisi dei dati assoluti e percentuali rileva che l'area informativa di maggiore interesse per le persone/utenti, riguarda *le modalità di trasmissione degli agenti infettivi delle IST* (57,0%). Informazioni queste indispensabili per la persona al fine di potersi avvalere di strumenti utili per evitare comportamenti a rischio ed attivare processi di *empowerment* mirati alla tutela della propria salute e di quella dell'intera collettività.

L'interesse conoscitivo delle persone/utenti è rivolto anche all'area concernente gli esami diagnostico-clinici necessari per rilevare una IST, quindi, informazioni inerenti a quando effettuare un test diagnostico, a quali strutture pubbliche rivolgersi, con quali modalità accedere ai Centri diagnostico-clinici (impegnativa del medico di medicina generale, eventuale appuntamento, tickets, ecc.) presenti nella propria provincia (tabella 2).

Tabella 2. Sintesi dei dati relativi all'attività di IST counselling telefonico svolta dal 21 giugno 2010 al 31 dicembre 2012

		2010	(%)	2011	(%)	2012	(%)	Totale	%
TOTALE TELEFONATE		1.153		3.143		2.603		6.899	
TOTALE QUESITI		3.767		14.601		12.036		30.404	
SESSO	Maschi	1.064	92,3	2.869	91,3	2.353	90,4	6.286	91,1
	Femmine	89	7,7	272	8,7	249	9,6	610	8,8
	Transessuali	0	0,0	1	0,0	1	0,0	2	0,0
	Transgender	0	0,0	1	0,0	0	0,0	1	0,0
CLASSI D'ETA'	10-19	17	1,5	49	0,2	46	1,8	112	1,6
	20-29	375	32,5	1.075	34,2	891	34,2	2.341	33,9
	30-39	504	43,7	1.288	41,0	1.052	40,4	2.844	41,2
	40-49	210	18,2	564	17,9	476	18,3	1.250	18,1
	50-59	37	3,2	109	3,5	96	3,7	242	3,5
	>59	10	0,9	48	1,5	29	1,1	87	1,3
	Non Indicato	0	0,0	10	0,3	13	0,5	23	0,3
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER AREE GEOGRAFICHE	Nord	527	45,7	1.376	43,3	1.172	45,5	3.075	44,4
	Centro	347	30,1	954	30,3	735	28,2	2.036	29,5
	Sud	206	17,9	609	19,4	506	19,4	1.321	19,1
	Isole	73	6,3	204	6,5	190	7,3	467	6,8
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI PERSONE-UTENTI	Eterosessuali	917	79,9	256	81,3	199	74,4	544	78,6
	Non Fattori Di Rischio	133	6,6	3	0,6	45	7,7	25	6,6
	Omo-bisessuali	97	11,5	277	8,8	415	15,9	825	12,0
	Altro	6	0,5	270	8,6	219	8,4	586	8,5
			0,5	33	1,0	24	0,9	63	0,9
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI QUESITI	Modalità trasmissione	2.614	69,5	8.083	55,4	6.638	55,5	17.335	57,0
	Esami diagnostico-clinici	520	13,8	2.844	19,5	2.292	19,0	5.656	18,6
	Aspetti psicosociali	177	4,7	526	3,6	324	2,7	1.027	3,4
	Prevenzione	152	4,0	752	5,2	668	5,6	1.572	5,2
	Disinformazione	126	3,3	938	6,4	770	6,4	1.834	6,0
	Sintomi	122	3,2	787	5,4	630	5,2	1.539	5,1
	Sintomi	41	1,1	357	2,4	285	2,4	683	2,2
	Agente eziologico	15	0,4	314	2,1	429	3,6	758	2,5
	Altro								

*Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal "Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico, Giugno 1987 – Dicembre 2012". Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: tvaid@iss.it o scaricato dal sito Internet <http://www.iss.it/urcf/index.php?lang=1>

ATTIVITA' DI RICERCA

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

3.1. RICERCA BIOMEDICA

La ricerca biomedica in ISS, nel campo dell'HIV/AIDS, comprende progetti finanziati dal Programma Nazionale AIDS e Progetti finanziati da altri programmi nazionali ed internazionali.

3.1.1. Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo d'assoluta preminenza nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai ricercatori italiani. Grazie anche al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori d'alta qualità, molto attivi ed inseriti nei circuiti internazionali, i quali hanno realizzato laboratori di ricerca d'elevato livello.

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 dalle autorità politiche del Paese, ha usufruito, all'inizio, di investimenti di significativa entità, mantenuti allo stesso livello, con periodicità annuale, fino alla metà degli anni '90. Purtroppo, dalla fine degli anni '90, l'entità del finanziamento si è costantemente ridotta e, soprattutto, ha perso la periodicità annuale. Gli effetti dello scarso finanziamento del Programma Nazionale AIDS portano inevitabilmente, ad una più bassa qualità della ricerca italiana sull'AIDS e, potenzialmente, ad un ruolo di secondo piano dell'Italia nella scienza biomedica in campo internazionale. Si aggiunga, inoltre che, nel periodo 2006-2008, non sono stati stanziati nuovi fondi, mentre nel 2009 è stato indetto un call for proposal per

nuovi progetti o per la continuazione di progetti in corso, con fondi limitati. Tuttavia, la decisione in merito ai progetti da finanziare, presentati regolarmente, è arrivata solo nel 2010. Il 2010 è stato anche l'ultimo anno in cui sono stati stanziati dei fondi, seppur limitati nella loro entità, per la ricerca sull'AIDS all'interno del Programma.

Dal 2009, l'ISS non è più coordinatore del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS. Il coordinamento è stato gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi. La possibilità di utilizzare i fondi assegnati ai singoli gruppi di ricerca continuerà fino a circa la metà del 2013.

La struttura del Programma, in macro aree, è la seguente:

1. Epidemiologia
2. Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
3. Clinica e terapia
4. Infezioni opportunistiche

Nonostante l'assenza di finanziamenti, alcuni progetti del Programma Nazionale AIDS sono proseguiti grazie all'abnegazione e all'impegno personale dei ricercatori ISS. Tra gli argomenti più rilevanti si segnalano:

Epidemiologia

HIV incidence estimate among individuals with sexually transmitted infections using the HIV avidity index

Il progetto, condotto dal Centro Operativo AIDS (COA) del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità è uno studio cross-sectional e multicentrico con durata biennale (2011-2012). L'obiettivo è quello di identificare le infezioni recenti da HIV tra gli individui con una IST diagnosticata e stimarne l'incidenza, studiare i determinanti dell'infezione recente da HIV tra i pazienti con una IST, analizzare i sottotipi virali dell'HIV e i pattern della resistenza ai farmaci attraverso tecniche di biologia molecolare.

I centri partecipanti sono il Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità, che funge da centro di coordinamento dello studio, e 6 centri clinici IST, facenti parte della sorveglianza sentinella delle infezioni sessualmente trasmesse (IST), coordinata dal COA, e 5 laboratori di virologia. Nel periodo di attività gli 11 centri/ laboratori, arruolati nello studio, hanno raccolto i dati sull'Indice di Avidità (AI) anticorpale anti-HIV per i pazienti con diagnosi accertata di IST e con una nuova diagnosi di infezione da HIV.

I sieri dei soggetti HIV positivi con nuova diagnosi sono stati raccolti dai centri clinici ed inviati presso i laboratori di riferimento al fine di analizzarli per il test di misurazione dell'AI. Successivamente, i laboratori che hanno effettuato le analisi sui sieri, hanno inviato il risultato ai centri clinici, che a loro volta hanno segnalato al COA il nuovo paziente con il relativo risultato AI attraverso il sistema di segnalazione on-line della sorveglianza sentinella delle IST basata su una rete di centri clinici.

I campioni di siero che hanno presentano un valore dell'indice di avidità (AI) anticorpale $\leq 0,80$ sono stati classificati come 'infezioni recenti da HIV (sieroconversione ≤ 6 mesi).

I dati sono stati raccolti in un unico database, presso il COA, che contiene informazioni socio-demografiche, comportamentali e cliniche del paziente con nuova diagnosi di IST e HIV, quali: età, sesso, nazionalità, residenza, luogo di contagio, numero di partner ultimi sei mesi, uso di contraccettivi ultimi sei mesi, uso droghe nella vita, pregresse IST, tipo di contatto sessuale (eterosessuale e maschi che fanno sesso con altri maschi), IST diagnosticata, metodo di diagnosi della IST, positività pregressa ed attuale all'infezione da HIV e Indice di avidità anticorpale per le nuove diagnosi di HIV.

Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini

Nel corso del 2012 sono proseguiti gli studi per analizzare le modificazioni del tropismo virale, il ruolo patogenetico di mutazioni/delezioni nei geni regolatori o strutturali, presenti in pazienti infettati con HIV e l'interazione tra proteine strutturali e regolatrici di HIV, nell'ambito delle strategie di indagine mirate a comprendere i meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV. Inoltre sono stati effettuati diversi studi preclinici atti a valutare e disegnare nuove strategie vaccinali preventive. Gli studi inseriti in questo sottoprogetto sono ritenuti di basilare importanza per sviluppare approcci vaccinali preventivi e

terapeutici e per lo sviluppo di nuovi farmaci antiretrovirali. Alcuni dei progetti finanziati in questo sottoprogetto sono di seguito elencati.

Study on the characteristics of the Env protein from HIV-1 clade C isolates in virus infectivity and resistance to neutralisation

Il progetto, coordinato dal Reparto “Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo” del Centro Nazionale AIDS, mira a studiare la variabilità della proteina Env di varianti virali appartenenti a diversi sottotipi di HIV-1, ottenute da pazienti a diversi stadi della malattia, in Sudafrica ed in Swaziland, con lo scopo di capire se varianti con particolari caratteristiche della proteina Env, che conferiscono resistenza all'azione degli anticorpi neutralizzanti, vengano preferenzialmente selezionate nel corso della malattia.

Nell'ambito del progetto sono stati arruolati, in Sudafrica ed in Swaziland, 72 individui infettati da HIV a differenti stadi della malattia (24 individui con infezione recente, 24 con malattia cronica e 24 allo stadio tardivo), naïve per la terapia antiretrovirale. L'analisi filogenetica dei virus di HIV ha rivelato che tutti gli individui in studio erano infettati da varianti del sottotipo C di HIV-1, in accordo ai dati di letteratura. Nel corso del 2011 e 2012 sono state valutate le caratteristiche di sequenza delle 5 regioni variabili e di 3 regioni costanti della proteina Env gp120, ottenuta da ciascuna variante. I risultati hanno messo in evidenza che la lunghezza della sequenza aminoacidica delle regioni V1 e V4 aumenta in modo statisticamente significativo durante la fase cronica della malattia, se paragonata a quella della fase iniziale. Inoltre i dati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo del numero dei siti potenziali di N-glicosilazione (PNGS), durante la fase cronica, nella porzione C-terminale della regione V1 e una tendenza di questo numero ad aumentare nelle regioni V4 e V2, sempre durante la fase cronica e nella regione costante C3 in fase cronica. E' stato inoltre evidenziato che la regione V5 acquisisce una maggiore carica positiva nel passaggio dallo stadio cronico allo stadio tardivo della malattia e che questa variazione è statisticamente significativa. Infine, è stato evidenziato l'accumulo di siti sottoposti a pressione selettiva nella regione C3 durante lo stadio cronico della malattia. I dati hanno portato ad ipotizzare che questi cambiamenti possano correlare allo

sviluppo di varianti in grado di resistere alla risposta immune dell'ospite, in particolare all'azione degli anticorpi neutralizzanti.

Questi studi sono stati pubblicati, o sono in corso di revisione, su riviste internazionali ad alto impact factor. Essi potranno fornire preziose indicazioni per lo sviluppo di un vaccino preventivo, in grado di bloccare l'infezione della cellula da parte del virus.

Virological, immunological and genetic studies on HIV-positive Italian citizens and migrant population in Italy

Il progetto, coordinato dal Reparto "Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo", del Centro Nazionale AIDS, prevede la caratterizzazione dei sottotipi di HIV circolanti nelle popolazioni di migranti in Italia, nonché un'indagine sul numero delle infezioni da HIV recenti e sulle caratteristiche della risposta immunitaria all'infezione da HIV e ad altre malattie infettive in queste popolazioni. Tutto questo allo scopo di studiare le caratteristiche immunopatogenetiche dell'infezione da HIV nelle popolazioni di migranti e di monitorare le possibili dinamiche di introduzione di nuovi sottotipi di HIV nella popolazione generale italiana.

Nel completo anonimato, sono stati arruolati attualmente (dati aggiornati al 2012) 171 pazienti HIV-positivi, afferenti a diversi Centri clinici italiani. La maggior parte dei pazienti proveniva dal Brasile, Nigeria e Marocco. In misura minore erano presenti pazienti dalla Thailandia, Togo, Ucraina, Burkina Faso, Camerun, Cuba ed Etiopia. L'analisi filogenetica dei virus HIV infettanti, effettuata su coloro che avevano una carica rilevabile di HIV nel plasma, ha rivelato che erano presenti i sottotipi di HIV-1 A, B, C, F, G e J ed una percentuale di sottotipi ricombinanti, non presenti sul territorio nazionale. In particolare, il sottotipo B, comune nella popolazione italiana, era scarsamente rappresentato nelle popolazioni di migranti analizzate.

Lo studio contribuirà a comprendere le dinamiche e l'evoluzione dell'infezione da HIV non solo nella popolazione dei migranti in Italia, ma anche nella popolazione italiana.

Evaluation of the HIV-1 Tat protein at physiologically hypoxic conditions

Scopo del progetto, coordinato dal Reparto “Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia”, del Centro Nazionale AIDS, è la determinazione degli effetti della tensione di ossigeno sulle attività biologiche esercitate dalla proteina Tat di HIV-1, in particolare, sulle cellule dendritiche generate a partire dai monociti del sangue periferico e pertanto denominate MDDC. L'importanza di questi studi nasce dall'osservazione che numerose attività biologiche, comprese quelle della proteina Tat, variano a seconda della tensione di ossigeno presente nell'ambiente circostante. Poiché la proteina Tat può essere utilizzata nell'uomo come vaccino preventivo o terapeutico contro l'HIV/AIDS, è essenziale, per gli studi in vitro volti a chiarire i suoi effetti ed il suo meccanismo di azione, mettersi quanto più possibile nelle condizioni degli studi in vivo, dove è noto che la tensione di ossigeno è di molto inferiore a quella utilizzata nei comuni incubatori. I risultati preliminari ottenuti nel 2012 indicano che l'esposizione di MDDC a tensioni di ossigeno fisiologiche (3-5%) modula ma non abroga la risposta delle cellule alla proteina Tat. Studi sono in corso per espandere e dettagliare meglio le differenze rilevate al fine di determinare l'effettiva rilevanza biologica.

The Env/Tat HIV entry complex: role in HIV infection and impact for vaccine development

Gli studi, coordinati dal Reparto “Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia” del Centro Nazionale AIDS, hanno evidenziato che le proteine Tat ed Env di HIV-1 (Env è il costituente dell'involucro virale responsabile del legame e dell'internalizzazione del virus nella cellula) formano un complesso stabile che modifica sostanzialmente i) le modalità con le quali il virus entra nella cellula bersaglio, ii) il tipo di cellula preferenzialmente colpita, iii) e la suscettibilità del virus all'attività neutralizzante degli anticorpi. 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. I risultati di questi studi hanno evidenziato che Tat e l'Env presente sulla membrana del virus formano un complesso che lega le integrine espresse dalle cellule dendritiche e porta all'infezione produttiva delle cellule dendritiche stesse oltreché favorire la trasmissione ai linfociti CD4+. Inoltre, il legame di Tat ad Env impedisce il riconoscimento di Env da parte degli anticorpi neutralizzanti, consentendo al virus di evadere la risposta immunitaria. Al

contrario, anticorpi diretti contro Tat sono in grado di neutralizzare il virus e di ristabilire la suscettibilità dell'Env all'azione degli anticorpi neutralizzanti Env. Questi risultati, sono stati confermati in studi di vaccinazione preventiva in animali e terapeutica nell'uomo con la proteina Tat, dimostrando la validità del vaccino Tat come candidato vaccinale contro l'HIV/AIDS, vaccino attualmente in sperimentazione clinica in Italia ed in Sudafrica. I risultati degli studi sul complesso Tat/Env sono stati oggetto di pubblicazione.

Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Non Human Primate Model

Nel corso dell'infezione con HIV, nonostante vengano prodotti anticorpi neutralizzanti, il virus continua a replicare evadendo con diversi meccanismi le risposte immuni a causa anche della elevata variabilità di Env. I progressi nella patogenesi dell'infezione da HIV, hanno messo in luce che i geni non strutturali possono essere attori fondamentali nel controllo e nella diffusione dell'infezione. Infatti, anticorpi contro le proteine non strutturali Tat e Nef sono stati associati con la fase asintomatica della malattia e con un ritardo nella progressione clinica. Nell'ambito del presente progetto si è ipotizzato che una combinazione di anticorpi (IgG, IgM) contro le proteine strutturali e non strutturali di HIV, abbia la potenzialità di bloccare l'infezione o di eradicare il virus nei santuari del virus. A tale proposito, il progetto, coordinato dal reparto di "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani", del Centro Nazionale AIDS, ha due obiettivi principali: 1) lo studio delle risposte anticorpali in scimmie vaccinate con Tat e $\Delta V2$ -Env (una proteina Env recante una delezione nella sua regione V2) di HIV con particolare riguardo al profilo delle IgG e sottoclassi di IgG e 2) la generazione di anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) per interventi terapeutici (adulti, età pediatrica, gravidanza) a sostituzione o ad ausilio delle correnti terapie antiretrovirali che seppur efficaci, si caratterizzano per la loro potenziale tossicità nei pazienti trattati. Partendo da RNA estratto da cellule di scimmia stabilizzate in vitro e producendo anticorpi abbiamo sviluppato una metodologia molecolare per l'amplificazione dei frammenti anticorpali (VH/VL) e l'inserimento di VH_VL in vettori plasmidici per l'espressione in vitro di scFV. Abbiamo creato una libreria e la prosecuzione del lavoro prevede il clonaggio, e la selezione di cloni acon metodiche immunoenzimatiche per la selezione dei cloni mostranti attività di binding verso le proteine Tat e Env di HIV.

From semen to mucosal infection: an open window for preventative and therapeutic interventions against HIV/AIDS

L'esposizione vaginale/rettale allo sperma di individui infetti con HIV è ad oggi il maggior rischio di contrarre l'infezione con questo virus. E' pertanto importante espandere ed approfondire le conoscenze dei meccanismi patogenetici conseguenti all'esposizione vaginale o rettale con sperma infettato da HIV, al fine di approntare interventi preventivi o terapeutici per bloccare la trasmissione mucosale dell'infezione. Il tratto genitale maschile (GT), un compartimento immunologicamente separato dal sangue, alberga HIV e rappresenta un potenziale serbatoio virale. A questo proposito nell'ambito del progetto coordinato dal reparto di "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani", del Centro Nazionale AIDS sono stati prelevati alla necropsia tessuti (tratto genitale, milza, linfonodi, intestino) di scimmia cynomolgus vaccinate e non dopo infezione con SHIV 89.68 cresciuto su scimmia. Parte dei tessuti sono stati inclusi in formalina e parte conservati a -80°C per futuri lavori previsti nel progetto. Ci si vuole focalizzare su 1) studio dello stato del genoma virale (integrato non integrato); 2) quantizzazione e caratterizzazione biologico-molecolare del virus presente nel tratto genitale maschile rispetto a quello presente in altri tessuti o sangue. Le nuove conoscenze acquisite da questo lavoro saranno importanti per lo sviluppo di nuove classi di microbicidi, l'identificazione dei fattori con effetti adiuvanti nei confronti microbicidi noti e lo sviluppo di interventi efficaci contro l'HIV/AIDS.

Cellular transcription factors of the Interferon Regulatory Factors family in HIV-1 pathogenesis and reactivation from latency: mechanisms and development of therapeutic tools

Il progetto si svolge all'interno del Reparto "Patogenesi Molecolare" del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed immunomediate ed ha come principale obiettivo lo sviluppo di strumenti e strategie terapeutiche da utilizzare per limitare o impedire la fase di infezione latente ed eliminare le cellule in cui la replicazione virale sia stata riattivata, attraverso l'utilizzo di target cellulari ed in particolare fattori di trascrizione cellulari

appartenenti alla famiglia IRF (Interferon Regulatory Factors). I fattori cellulari IRF sono fondamentali per la replicazione virale prima della sintesi del transattivatore virale e sono bersagli delle strategie virali di escape dalla risposta immune dell'ospite.

L'attività e i risultati ottenuti nel 2012 hanno riguardato la capacità del fattore IRF-1 di stimolare assieme ad attivatori di NF- κ B la riattivazione del virus HIV-1 dalla latenza in sistemi modello di cellule latentemente infettate. In particolare sono stati testati composti già in uso in terapia umana, anche se per altre patologie non correlate e tra questi l'acido retinoico si è dimostrato in grado di stimolare in maniera significativa e specifica, l'espressione di IRF-1 e di stimolare in maniera significativa la riattivazione virale.

Per quanto riguarda lo studio dei meccanismi di "viral escape" dalla risposta immune è stato dimostrato che le interazioni fisiche e funzionali tra il transattivatore virale Tat e IRF-1 oltre a determinare un silenziamento dell'attività trascrizionale di IRF-1 sui suoi geni target che includono importanti geni antivirali e immunomodulatori, portano ad un sequestro di IRF-1 in compartimenti cellulari che favoriscono il blocco della sua attività. Inoltre, è possibile che l'interazione con Tat favorisca il legame ad una E3 ligasi da noi identificata, HDM2, che determina la degradazione proteasoma-dipendente di IRF-1. Inibitori specifici di tale ligasi, o più genericamente dell'attività del proteosoma, possono pertanto essere utilizzati per ripristinare l'espressione e l'attività di IRF-1 nelle cellule infettate.

Per quanto riguarda la seconda parte del progetto sono stati costruiti vettori lentivirali commerciali che esprimono IRF-1, IRF-8 e IRF-3 ad un buon livello, e per ora costitutivamente, in cellule modello. Si stanno modificando tali vettori per l'inserimento di un promotore Tat-inducibile già presente in laboratorio.

Gli studi finora condotti hanno definito pertanto il ruolo chiave di alcuni fattori della famiglia IRFs nella replicazione virale in stretta relazione funzionale con NF- κ B e hanno validato questi fattori come "target" per interventi terapeutici mirati a componenti cellulari. Il vantaggio dell'uso di target cellulari in alternativa od in aggiunta a componenti virali, consiste oltre che nella grande stabilità genetica dei prodotti cellulari rispetto a quelli virali, nella possibilità di intervenire anche sui "reservoirs" e di potenziare la risposta immune dell'ospite normalmente evasa dal virus, necessaria per il killing delle cellule riattivate.

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

Il progetto, coordinato dal Reparto di “Farmacologia e Terapia delle malattie da virus” del Dipartimento del Farmaco, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell’antigene di HIV. Nell’ambito dello studio dei vaccini preventivi è importante sviluppare nuove strategie in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. E’ stato ampiamente dimostrato che i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l’antigene di interesse, generando una forte risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell’uso di questo vettore nell’uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell’ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l’antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) 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.

Nell’ambito di questo progetto, nel 2012 è stata migliorata la capacità di trasduzione di IDLV nel contesto delle cellule dendritiche umane, inserendo nel vettore la proteina Vpx di SIV. Tale proteina aumenta significativamente la capacità di trasduzione da parte dei lentivirus e dei vettori lentivirali bloccando un fattore di restrizione (SAMHD1) presente nelle cellule mieloidi umane. I dati sperimentali pubblicati dimostrano che gli IDLV potenziati (IDLV/Vpx) sono in grado di trasdurre in maniera significativamente più efficiente le cellule dendritiche umane per renderle in grado di presentare l’antigene ai linfociti CD8+ e di permettere una migliore espansione di cellule T CD8+ antigene specifici.

Mucosal vaccine against HIV-1: development of a novel mucosal route of immunization

Il progetto, coordinato dal Reparto di “Immunità Anti-infettiva” del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, prevede lo studio di nuove vie di immunizzazione

in grado di indurre una efficace risposta immunologica a livello delle mucose. La trasmissione di HIV avviene prevalentemente per via mucosale, quindi un vaccino preventivo efficace dovrebbe indurre una forte e persistente risposta immunologica HIV-specifica a questo livello. E' stato dimostrato che i vaccini somministrati per via mucosale sono molto efficienti nell'indurre questo tipo di risposta rispetto ai vaccini somministrati per altre vie. Lo scopo del progetto è di valutare la capacità di differenti strategie vaccinali nell'indurre risposte cellulari e anticorpali HIV-specifiche sia a livello sistemico, che mucosale. In particolare, in modelli preclinici murini vengono valutati diversi sistemi di veicolazione dell'antigene, diverse vie di immunizzazione e combinazioni di prime-boost per ottimizzare la risposta immunologica nei diversi distretti dell'organismo. A tale scopo è stato scelto come antigene la proteina Envelope di HIV somministrata sia sotto forma di proteina insieme a un adiuvante mucosale, sia veicolata da VLP o da vettori lenti virali integrasi-difettivi (IDLV). Tali vaccini vengono somministrati attraverso vie mucosali, quali la via intranasale e sublinguale o per via sistemica intramuscolare. In seguito a immunizzazione la presenza di linfociti T antigene-specifici e di anticorpi anti-Envelope viene analizzata in termini di frequenza, qualità e persistenza sia nel sangue periferico, sia a livello delle mucose e dei linfonodi.

I risultati ottenuti nel 2012 hanno dimostrato che IDLV, somministrato una sola volta per via intramuscolare, è molto efficiente nell'indurre una persistente risposta cellulare CD8 antigene-specifica sia a livello sistemico che a livello mucosale (lamina propria dell'intestino) fino a 6 mesi dalla singola immunizzazione. In particolare, linfociti T CD8+ specifici per l'antigene sono stati misurati nella milza, nel sangue periferico, nei linfonodi drenanti la vaccinazione, nei linfonodi distali e nella lamina propria del colon. Tali linfociti sono polifunzionali, in grado cioè di produrre contemporaneamente più citochine, quali IFN γ e TNF α .

ReFlu viruses: a platform for genital delivery of HIV-1 antigens

Il progetto in svolgimento presso il Reparto di "Immunità Anti-infettiva" del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate riguarda un'analisi preclinica in modello murino dell'induzione di una immunità specifica verso antigeni HIV-1 in seguito ad

infezione con virus influenzali ricombinanti esprimenti la proteina Tat o poliepitopi derivati da proteine di HIV-1. L'attività e i risultati ottenuti nel 2012 sono di seguito riportati: i) si è inizialmente valutata l'immunogenicità del virus influenzale ricombinante WSN/CKG/Eldkwa contenente il principale determinante antigenico neutralizzante della proteina gp41 fuso nel poliepitopo CKG, precedentemente generato e caratterizzato quale immunogeno in grado di evocare un'immunità umorale e cellulare specifica per HIV-1. Oltre a rivelarsi geneticamente stabile dopo numerosi passaggi seriali in coltura, il virus ricombinante WSN/CKG/Eldkwa è in grado di indurre una efficace risposta immune specifica per gli antigeni HIV-1 nei topi infettati sia per via intranasale che vaginale, come precedentemente rilevato con il virus ricombinante WSN/CKG. ii) L'impiego di virus intero inattivato al calore mostra una significativa capacità di induzione della risposta dei linfociti T CD8+ specifici per gli epitopi immunodominanti della nucleoproteina virale e ancor più nei riguardi dell'epitopo HIV-1 contenuto in CKG, sebbene tali risposte siano ridotte rispetto a quelle indotte dal virus infettivo. Inoltre la risposta anticorpale appare polarizzata verso le proteine di superficie del virus influenzale e i livelli residui di anticorpi verso gli antigeni HIV-1 sono minimi o non rilevabili, indicando una riduzione generalizzata della immunogenicità del virus inattivato rispetto al virus infettivo. Questa ridotta immunogenicità del virus influenzale ricombinante inattivato risulta nel complesso non sufficiente a garantire una completa protezione dei topi da successiva infezione con virus vaccिनico ricombinante vPE16. iii) Ulteriori studi sono stati condotti per valutare la risposta immune indotta dal virus influenzale ricombinante WSN/Tat esprimente la proteina Tat. Il virus replica a buon titolo nelle cellule *in vitro* ma molto poco *in vivo* e la sua connaturata attenuazione della virulenza non sembra influire sulle capacità immunogeniche. In particolare i dati ottenuti indicano l'induzione di un buon livello di risposta anticorpale specifica per Tat dopo singola immunizzazione di topi BALB/c che aumenta notevolmente in seguito ad una seconda immunizzazione. L'analisi della risposta cellulo-mediata specifica in particolare verso l'epitopo VCF della proteina Tat, riconosciuto da linfociti CD4 e CD8, rileva una positività *ex vivo* in cellule di organi linfoidei tramite IFN-g ELISPOT che aumenta in seguito a stimolazione antigene-specifica *in vitro*.

Nel complesso i dati prodotti indicano una tollerabilità della emagglutinina virale ad accomodare inserti antigenici estranei di una certa entità pur mantenendo la sua funzionalità e le proprietà immunogeniche.

Immunomodulatory effects of HIV-1 in antigen presenting cells and their role in the pathogenesis of AIDS.

Le cellule dendritiche e i macrofagi rappresentano i primi bersagli cellulari dell'infezione da HIV-1 *in vivo* e sono attivamente coinvolte nel trasporto di virioni infettanti dalla periferia agli organi linfoidi secondari, rappresentando quindi una strategia usata dal virus per assicurare la sua sopravvivenza e diffusione nell'organismo. Queste cellule svolgono un ruolo molto importante nella patogenesi dell'infezione da HIV-1 poiché alterazioni delle loro attività funzionali indotte dall'infezione o esposizione a prodotti genici virali, interferiscono con lo sviluppo di una risposta immunitaria appropriata, rappresentando pertanto uno dei meccanismi adottati dall'HIV per evadere la sorveglianza immunitaria. Nonostante sia ben noto che le alterazioni funzionali di queste cellule svolgono un ruolo importante nella patogenesi dell'AIDS, i meccanismi coinvolti sono ancora largamente inesplorati. Gli studi condotti nel corso del 2012 nel Reparto di "Immunoregolazione" del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, hanno consentito di caratterizzare gli effetti immunomodulatori della glicoproteina virale di superficie gp120, in assenza di infezione produttiva in DC, e di identificare alcuni meccanismi molecolari e fattori responsabili delle alterazioni funzionali osservate in queste cellule e della loro capacità di interagire con linfociti T $\gamma\delta$, un'altra componente importante nella patogenesi virale. I risultati ottenuti dimostrano come l'interazione della gp120 con recettori di superficie determini in DC l'attivazione del pathways MAPK/NFKB e del fattore trascrizionale STAT3, entrambi coinvolti nella induzione di IL-6.

In collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, abbiamo inoltre caratterizzato il profilo di espressione di microRNA, noti regolatori dell'espressione genica, in risposta alla gp120 in DC. L'analisi bioinformatica dei geni bersaglio dei miR deregolati da gp120 in DC, ha evidenziato come possibili target, proteine potenzialmente coinvolte nella regolazione della risposta immune ad HIV-1. I risultati di questa analisi dimostrano

che questa glicoproteina altera in DC l'espressione di miR precedentemente associati alla regolazione della risposta immunitaria, che rappresentano quindi ulteriori bersagli virali per sovvertire la risposta immunitaria appropriata.

Role of CCL2 in the regulation of host factors involved in HIV resistance and evaluation of the potential of CCL2 blocking for the therapy of AIDS

La terapia antiretrovirale (ART) attualmente disponibile per i pazienti con AIDS ha rappresentato un grosso passo avanti nella ricerca nel campo dell'HIV, ma presenta diversi limiti, quali l'elevato costo, la necessità di proseguire la terapia per tutta la durata della vita del paziente, gli effetti collaterali avversi e la comparsa di virus resistenti. Pertanto, l'identificazione e lo sviluppo di interventi terapeutici alternativi rappresentano un punto cruciale della ricerca in questo campo. Con il progetto, coordinato dal Reparto di "Immunoregolazione" del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, si intende studiare i meccanismi molecolari alla base dell'inibizione della replicazione di HIV-1 in seguito al blocco della chemochina CCL2 nel macrofago. In particolare, lo scopo del progetto è di definire il ruolo della CCL2 nella regolazione di fattori dell'ospite rilevanti per la restrizione della replicazione di HIV-1. Infatti, le risposte antivirali intracellulari rappresentano la prima linea di difesa nella prevenzione delle infezioni da retrovirus. In particolare, membri delle famiglie APOBEC3 (apolipoprotein B mRNA-editing, enzyme-catalytic, polypeptide-like 3, A3) e il SAMHD1 (SAM domain and HD domain-containing protein 1) svolgono un ruolo importante nella restrizione della replicazione di HIV-1 nelle cellule bersaglio. Inoltre, questi studi mirano a valutare il potenziale terapeutico di un approccio basato sul blocco della CCL2 mediante il bindarit, un farmaco sviluppato dall'Angelini che inibisce la sintesi della CCL2. Nel corso del 2012 gli studi relativi al progetto hanno riguardato il ruolo della CCL2 nella regolazione di membri della famiglia APOBEC3, in modo principale APOBEC3A, e SAMHD1, e il contributo di questi fattori nell'inibizione della replicazione di HIV-1 mediata dal blocco della CCL2 endogenamente prodotta dal macrofago. Inoltre, si è valutato l'effetto del bindarit sulla replicazione di HIV-1 e sull'espressione della CCL2 in macrofagi.

Study on SHIVSF162P4 pathogenicity in Cynomolgus monkeys and molecular analysis of species-specific virus variants

I nostri studi hanno dimostrato che lo SHIVSF162P4cy è patogenico in scimmie *macaca fascicularis*, e l'evento clinico sembra essere correlato con la quantità dell'inoculo virale e con determinanti individuali dell'ospite. Inoltre si è evidenziato come i fattori dell'ospite, ad esempio l'aplotipo MHC, possano contribuire a cambiamenti molecolari del genoma virale e alla progressione della malattia. A tale scopo è stato determinato il genotipo MHC di scimmie infettate da SHIVSF162P4 ed effettuata un'analisi statistica utilizzando i valori di plasmaviremia, DNA provirale, cellule T CD4+ in congiunzione con l'aplotipo MHC. L'analisi ha indicato che possedere l'aplotipo M2 della classe II, ha un effetto svantaggioso sul corso dell'infezione, evidenziato dai bassi livelli di cellule T CD4+ per tutte le 46 settimane di follow up. Inoltre, si è mostrato che l'aplotipo M2 (classi IA e IB) correla con la presenza di un alto numero di copie provirali durante la fase cronica dell'infezione, anch'esso segnale negativo e svantaggioso nel corso di infezione. Diversamente, i ricombinanti nella classe IA correlavano con una significativa riduzione dei livelli di RNA e DNA durante la fase acuta d'infezione, quindi con un effetto protettivo. Una associazione statisticamente significativa era presente tra l'aplotipo M4 (classi IA e IB) e bassi livelli di cellule CD4+ T durante il corso dell'infezione acuta e cronica. Inoltre, le classi IA e II aplotipo M4 erano associate con basso numero di copie provirali durante la fase acuta di infezione. Questo è il primo report che documenta gli effetti dell'MHC dell'ospite sull'infezione del virus SHIVSF162P4cy in *macaca fascicularis*. I nostri dati forniscono chiare informazioni sull'importanza dei fattori dell'ospite per la progressione della malattia nelle scimmie.

Clinica e terapia

Nel campo della ricerca clinica e della terapia della malattia da HIV i principali progetti portati avanti anche nell'anno 2012 sono elencati nelle pagine successive:

Studi sulla prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate

Nel corso del 2012 sono proseguiti gli studi volti ad ottimizzare le strategie di prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate.

Nei paesi industrializzati la profilassi con farmaci antiretrovirali durante la gravidanza, l'utilizzo del taglio cesareo e l'abolizione dell'allattamento materno hanno ridotto i tassi di trasmissione al di sotto del 2%. Diversa è invece la situazione nei paesi con risorse limitate dove devono essere messe a punto strategie di profilassi semplificate e che tengano in considerazione la necessità dell'allattamento materno in relazione ai tassi di morbilità e mortalità associati all'allattamento artificiale in quei paesi.

Gli studi in ISS, che inizialmente sono stati rivolti a definire regimi antiretrovirali brevi, sostenibili nei contesti dei paesi con risorse limitate, si sono recentemente indirizzati a mettere a punto strategie che possano consentire l'allattamento al seno, ma che non siano associate al rischio di trasmissione del virus. In particolare si è lavorato sull'ipotesi che la somministrazione di una profilassi antiretrovirale alle donne durante la gravidanza e durante l'allattamento possa rappresentare una strategia efficace. È stato disegnato uno studio clinico su larga scala per determinare se una combinazione di 3 farmaci antiretrovirali somministrata dal secondo trimestre di gravidanza e per 6 mesi dopo il parto è in grado di ridurre significativamente la trasmissione associata all'allattamento e se la strategia è sicura e ben tollerata sia dalla madre sia dai bambini. Lo studio, in collaborazione con il progetto DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition) della Comunità di S. Egidio, è stato effettuato in due ospedali del Malawi: uno in area urbana (a Blantyre) e uno in area rurale (nelle vicinanze di Lilongwe). Tra il 2008 e il 2009 sono state arruolate 300 donne in gravidanza. Successivamente le donne e i loro bambini sono stati seguiti con visite mensili per la valutazione clinica, inoltre sono stati raccolti campioni biologici a diversi momenti del follow-up per la valutazione di parametri di sicurezza e di farmacocinetica della terapia antiretrovirale. Il follow-up è terminato nell'agosto del 2011 quando tutte le donne e i bambini hanno raggiunto 24 mesi di follow-up dopo il parto.

Nel 2011 è iniziata quindi l'analisi dei dati raccolti che ha mostrato come con questa strategia si siano verificati pochissimi casi di trasmissione verticale (8 su 300 donne arruolate) supportandone l'ipotesi della validità. Inoltre, nelle donne e nei bambini dello

studio non si sono riscontrati significativi problemi di tossicità. Nel corso del 2012 sono stati effettuati inoltre una serie di studi volti a valutare le concentrazioni dei farmaci antiretrovirali nelle donne e nei bambini della coorte, a determinare l'insorgenza di resistenze agli antiretrovirali nelle donne trattate e in quelle che interrompono il trattamento e a valutare il possibile impatto della coinfezione da epatite B.

I risultati di questo studi potranno fornire informazioni rilevanti per definire le strategie preventive per la trasmissione verticale nei paesi con risorse limitate.

Studio di coorte NIA (Nuovi Inibitori Anti-HIV)

Nel corso degli ultimi anni si è consolidato nella pratica clinica l'uso di alcuni nuovi farmaci anti-HIV che si basano su meccanismi alternativi di inibizione della replicazione dell'HIV (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5). Questi nuovi farmaci appaiono particolarmente promettenti sia come regimi di salvataggio terapeutico destinati a pazienti nei quali le comuni terapie hanno perso efficacia terapeutica, sia come componenti di regimi di prima linea in pazienti che devono iniziare il trattamento anti-HIV. Peraltro, le informazioni disponibili sulla efficacia e sulla tossicità a lungo termine di questi nuovi farmaci nella reale pratica clinica, al di fuori del contesto degli studi clinici, sono tuttora limitate. Per valutare questi aspetti in un contesto di pratica clinica è in corso di completamento uno specifico studio di coorte, coordinato dall'ISS, su circa venti centri clinici nazionali della durata minima prevista di 3 anni. Lo studio ha come obiettivi la valutazione della risposta immunologica, clinica e virologica ai nuovi regimi di trattamento antiretrovirale, l'identificazione dei motivi di interruzione della terapia e delle caratteristiche di tossicità e la potenziale identificazione delle migliori modalità di utilizzo e di associazione di questi farmaci. I dati raccolti, basati su oltre 300 pazienti, la maggior parte dei quali ha ormai raggiunto i 36 mesi di follow up, hanno permesso le prime valutazioni preliminari, valutazioni che indicano una buona tollerabilità e una favorevole risposta al trattamento in pazienti che hanno limitate possibilità terapeutiche con i farmaci precedentemente disponibili, suggerendo che l'introduzione di questi nuovi farmaci sia in grado, attraverso l'ampliamento delle possibilità terapeutiche, di migliorare ulteriormente la prognosi a lungo termine nei pazienti con HIV. Si è inoltre evidenziato che anche nella pratica clinica, al di

fuori del contesto sperimentale degli studi clinici, questi farmaci sono in grado di inibire in maniera efficace la replicazione dell'HIV anche in pazienti con una lunghissima storia di precedenti terapie ed in gruppi di pazienti particolari, come quelli con coinfezione da virus dell'epatite B o C. Complessivamente, i dati raccolti, alcuni dei quali già pubblicati, indicano che i presupposti migliori di efficacia si hanno combinando questi farmaci appartenenti a nuove classi terapeutiche con altri farmaci di nuova generazione delle classi già precedentemente utilizzate, per i quali il rischio di insorgenza di farmacoresistenza è minore. Studi pubblicati nell'ultimo anno hanno inoltre identificato aspetti virologici e di risposta terapeutica di rilevanza ai fini di un utilizzo ottimale di questi nuovi farmaci.

Studio dell'impatto della terapia antiretrovirale a livello della mucosa intestinale

Studi recenti hanno evidenziato che l'infezione da HIV è caratterizzata da una massiva deplezione di linfociti CD4 a livello della mucosa intestinale. È stato dimostrato che nelle fasi acute dell'infezione più dell'80% delle cellule CD4 della mucosa intestinale, deputate alla difesa immunitaria, vengono infettate ed eliminate dal virus. Nel corso della malattia, la continua replicazione del virus a livello intestinale danneggia l'epitelio, causando il rilascio di prodotti microbici (come i lipopolisaccaridi), che, entrando nel circolo sanguigno (traslocazione batterica) causano immunoattivazione a livello sistemico. È stato recentemente ipotizzato che l'immunoattivazione cronica generalizzata, dovuta alla disregolazione della mucosa intestinale, possa essere responsabile della progressione della malattia nei pazienti infetti da HIV. Al momento nessuno studio longitudinale ha valutato l'impatto della terapia antiretrovirale sulla replicazione del virus HIV e sulla immunoricostruzione nel distretto gastroenterico; è stato pertanto intrapreso uno studio clinico longitudinale volto a valutare, nei pazienti naive che entrano in trattamento, la capacità della terapia antiretrovirale di controllare, a livello della mucosa intestinale, la replicazione di HIV e a determinare il suo effetto sul recupero funzionale e numerico dei linfociti T CD4.

Dal 2010 ad oggi sono stati arruolati 10 pazienti naive che incontravano i criteri per iniziare la terapia antiretrovirale. Al basale e dopo 6 mesi dall'inizio della terapia sono stati valutati

parametri di immunoattivazione e risposte ad antigeni batterici sia da cellule linfocitarie derivanti dal sangue periferico che da biopsie della mucosa intestinale.

I dati fino ad ora raccolti suggeriscono che sei mesi di intervento terapeutico con antiretrovirali in pazienti naïve per la terapia antiretrovirale: i) sono in grado di aumentare in maniera statisticamente significativa la percentuale dei linfociti CD4 nell'intestino; ii) inducono un aumento della percentuale dei linfociti CD4 Th17 mucosali in grado di rispondere ad antigeni specifici; iii) a fronte di una diminuzione dei marcatori cellulari di attivazione nei linfociti del sangue periferico e delle citochine plasmatiche Th2 determinano una riduzione della quantità di antigene lipopolisaccaride nel plasma che correla positivamente con l'aumento delle cellule CD4 nella mucosa intestinale.

I nostri dati indicano che il recupero indotto dalla terapia antiretrovirale nella mucosa intestinale di cellule fondamentali per il fisiologico funzionamento del sistema immunitario ha un riflesso diretto sull'attivazione delle cellule immunitarie del periferico, sottolineando l'importanza di questo distretto nella patogenesi della infezione da HIV.

Sono in corso studi virologici che forniranno informazioni sulla efficacia della terapia antivirale nel ridurre la replicazione del virus a livello della mucosa intestinale.

Il completamento di questo studio fornirà nuove informazioni sulla patogenesi dell'infezione da HIV che potranno essere utili nel disegnare nuove strategie terapeutiche.

Studi su nuove attività degli inibitori dell'integrasi di HIV

Gli inibitori dell'integrasi dell'HIV sono una delle classi di antiretrovirali di più recente introduzione. Per il loro meccanismo d'azione, basato sul blocco dell'integrazione di nuove particelle virali nel genoma dell'ospite, questi farmaci hanno caratteristiche diverse da quelle di altri antiretrovirali. Il capostipite di questa classe, raltegravir, è stato registrato per la somministrazione nelle persone sieropositive nel 2007.

E' stato ipotizzato che raltegravir possa esercitare effetti sul sistema immunitario indipendenti dalla sua attività antivirale. Le basi razionali di questa ipotesi sono varie: 1) in topi geneticamente predisposti, il raltegravir accelera lo sviluppo di malattie autoimmuni; 2) raltegravir può interferire con la replicazione di altri retrovirus, diversi da HIV e coinvolti nella patogenesi di malattie immunomediate; 3) esistono delle similitudini tra l'integrasi e le

recombinasi, enzimi chiave nel meccanismo della sintesi degli anticorpi; infine 4) raltegravir sembra avere un'attività anche nei confronti del virus di Epstein Barr (l'agente eziologico della mononucleosi infettiva), che potrebbe essere una delle concause della sclerosi multipla. Tutto questo apre interessanti prospettive per potenziali nuovi impieghi terapeutici del raltegravir, ma anche dubbi su potenziali effetti indesiderati di questo farmaco a carico del sistema immunitario. Per approfondire se ciò possa verificarsi in vivo, nel corso del 2011-2012 sono stati studiati più di 100 pazienti con HIV, trattati con raltegravir per oltre 2 anni, nei quali è stata valutata sia la comparsa di eventuali segni clinici di disregolazione del sistema immunitario che la presenza nel sangue di autoanticorpi e altri marcatori di autoimmunità. Questo studio è stato realizzato in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università La Sapienza di Roma, ed ha dimostrato la "safety" del raltegravir in questi pazienti, in quanto non sono stati osservati effetti significativi del farmaco né a livello clinico, né subclinico. Tali risultati sono importanti perché supportano la sicurezza e la fattibilità di ulteriori studi clinici con questo inibitore dell'integrasi di HIV.

Infezioni opportunistiche

Neoplasie causate da Papillomavirus in individui HIV positivi: sviluppo di un vaccino terapeutico per la cura delle lesioni precancerose e cancerose causate da HPV16 basato su particelle lentivirali che incorporano gli antigeni tumorali E6 ed E7

I Papillomavirus umani sono virus associati allo sviluppo di tumori ano-genitali; hanno in comune con il virus HIV i fattori di rischio di trasmissione dell'infezione e, come l'HIV, sono trasmessi tramite rapporti sessuali. L'incidenza delle infezioni da HPV e dei tumori ad essi correlati è più alta nelle persone sieropositive per HIV rispetto alla popolazione generale. Donne HIV-positive presentano con maggior frequenza lesioni della cervice uterina dovute ad un Papillomavirus. Tali lesioni progrediscono più rapidamente a carcinoma della cervice e sono resistenti ai trattamenti convenzionali. Per questi motivi il carcinoma invasivo della cervice è stata incluso tra le patologie che definiscono l'AIDS. Lo sviluppo di vaccini terapeutici per l'infezione da HPV rimane di grande interesse soprattutto per un loro possibile impiego nei soggetti sieropositivi. I vaccini in genere sono farmaci specifici, ben tollerati e hanno effetti a lungo termine. L'uso in combinazione di vaccini HPV profilattici e

terapeutici, consentirebbe nelle persone HIV-positive un controllo più efficiente, sia delle infezioni da HPV che delle lesioni pre-cancerose e cancerose.

Le proteine E6 e E7 di HPV16 sono antigeni tumorali (TSA) e antigeni per il rigetto del tumore, target ideali per un vaccino HPV terapeutico. Il finanziamento ricevuto ha consentito lo sviluppo di un vaccino anti-HPV basato su particelle lentivirali (VLPs), prive di genoma, contenenti elevate quantità di E6 e E7 fuse ad un mutante della proteina Nef di HIV-1 (NEF7C3G). Tale vaccino è efficace nel proteggere dallo sviluppo del tumore HPV-dipendente in topi C57BL6 preventivamente vaccinati (Di Bonito et al 2011). Durante la sperimentazione di tale vaccino che prevedeva la preparazione di elevate quantità di VLPs mediante centrifugazione frazionata di lisati cellulari abbiamo scoperto che il mutante NEF7C3G era anche presente in una frazione di vescicole cellulari meglio identificate come esosomi. Abbiamo quindi studiato questo aspetto e scoperto che anche i prodotti di fusione NEF-E7 e NEF-E6 erano localizzati in tali vescicole cellulari. Poiché NEF7C3G poteva funzionare come carrier esosomiale lo sviluppo del vaccino terapeutico HPV ha cambiato direzione e invece di utilizzare le particelle lentivirali come carrier di E6 ed E7 abbiamo pensato di utilizzare le vescicole esosomiali. Tali vescicole di 40-100 nanometri si generano dalle membrane endosomiali di tutte le cellule. Vengono rilasciati nell'ambiente extracellulare e fanno parte della rete di comunicazione intercellulare. Il vantaggio nell'uso degli esosomi nella terapia tumorale risiede nella possibilità di produrre esosomi da cellule dei pazienti in cura con tumore. Gli esosomi una volta armati con antigeni tumorali o chemioterapici possono essere reinfusi nel paziente.

Una serie di studi preliminari sono stati necessari per ottimizzare la produzione di esosomi ricombinanti contenenti NEF-E7 e NEF-E6. Dopo aver prodotto e caratterizzato quantità ottimali di esosomi NEF-E7 e NEF-E6, sono stati effettuati esperimenti di immunogenicità in topi C57BL6. I risultati dimostrano che gli esosomi NEF-E7 e NEF-E6 sono in grado di elicitarne una potente risposta immunitaria di tipo T, simile a quella generata dalle VLP NEF-E7 e NEF-E6 precedentemente prodotte e usate come confronto. Gli esperimenti che prevedono la somministrazione del tumore HPV sono ancora in corso, tuttavia risultati preliminari indicano che anche gli esosomi NEF-E7 e NEF-E6 sono in grado di generare una immunità protettiva nei confronti del tumore HPV, nel modello murino di HPV-16.

Evaluation of the anti-angiogenic and anti-tumor activity of HIV protease inhibitors in 2 proof-of-concept clinical trials conducted in patients affected by classical Kaposi's sarcoma or cervical intraepithelial neoplasia

Gli studi preclinici e clinici effettuati presso il Centro Nazionale AIDS indicano che gli inibitori della proteasi di HIV-1 (HIV-PI) esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali, fornendo quindi una spiegazione alla ridotta incidenza, regressione, e/o aumentato tempo di progressione dei tumori associati all'AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi (KS), linfomi non-Hodgkin e neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN), osservati dopo l'introduzione delle moderne terapie antiretrovirali combinate (HAART). Queste azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione.

Obiettivo del progetto è quello di determinare i meccanismi dell'attività antitumorale dei farmaci inibitori della Proteasi di HIV (HIV-PI) mediante lo studio della modulazione di marcatori dell'angiogenesi, della progressione tumorale, o della risposta immune verso il tumore o verso infezioni virali in campioni di plasma o tessuti tumorali di pazienti HIV negativi affetti da KS classico o CIN trattati con HIV-PI, arruolati in 2 studi clinici "proof-of-concept", sponsorizzati dall'ISS. In particolare, sono valutati la modulazione dei livelli plasmatici/tessutali di MMP, fattori angiogenici, cellule endoteliali circolanti (CEC), e marcatori di immunoattivazione, apoptosi, proliferazione/ciclo cellulare e attività proteosomale. Inoltre, nell'ambito dello studio clinico su pazienti affetti da KS, sono valutate in modo specifico la viremia, la risposta immune umorale e l'attività NK per HHV8, mentre per lo studio sul CIN, la carica virale per HPV.

Per quanto riguarda lo studio clinico sul KS, nel corso del 2012 si è concluso l'arruolamento dei 25 pazienti previsto dal protocollo presso l'Unità di Dermatologia, Ospedale Maggiore, Milano.

Per studiare il meccanismo dell'attività antitumorale degli HIV-PI nei pazienti con KS classico, si stanno analizzando campioni di plasma e di lesioni KS raccolti al baseline,

durante il trattamento ed il follow-up post-terapia. Le analisi da condurre su campioni di sangue (PBMC) non congelati (CEC, numero di cellule T CD4⁺ e CD8⁺, attività NK) sono già in corso. Le rimanenti valutazioni vengono eseguite su campioni congelati e pertanto verranno studiate alla conclusione dello studio (prevista per il giugno 2015), in modo da garantire omogeneità di analisi e valutazione.

Riguardo al trial CIN, in attesa di reperire fondi sufficienti alla sua conduzione, è proseguita la preparazione della documentazione clinica necessaria all'approvazione da parte delle autorità regolatorie competenti. In particolare, sulla base degli studi epidemiologici di background effettuati nel territorio dove verrà condotta la sperimentazione, è in corso la definizione del disegno dello studio, la dimensione campionaria, gli obiettivi primari e secondari, e gli endpoint biologici dello studio. Lo studio si configura come una fase II condotta in donne HIV-negative affette da CIN1 ad alto rischio di progressione (positive per high-risk HPV e con over-espressione di p16^{INK4a}). Lo studio inoltre sarà multicentrico, randomizzato, in aperto, e sarà diretto a valutare l'efficacia degli HIV-PI indinavir o saquinavir con boosting di ritonavir nel promuovere la regressione delle lesioni CIN.

Nel corso dello studio, al fine di studiare il meccanismo d'azione degli HIV-PI nelle pazienti CIN, campioni istologici/citologici raccolti prima e dopo trattamento verranno studiati per la presenza e genotipo di HPV, la sua clearance o la sua persistenza. Verranno inoltre studiati l'espressione di p16^{INK4a}, di marcatori di proliferazione tumorale e angiogenesi, inclusi i livelli e l'attività di MMPs.

In entrambi i trial, la modulazione dei marcatori biologici verrà correlata ai livelli di farmaco misurati nel plasma dei pazienti trattati.

Studio su anticorpi in formato a singola catena per la prevenzione e il trattamento delle lesioni associate a HPV negli individui HIV-positivi

Le infezioni da Papillomavirus umani (HPV), e in particolare i tumori ad esse associati, sono molto frequenti nei pazienti con AIDS, e non sembrano diminuire con i trattamenti convenzionali (HAART). Inoltre questi pazienti, per le loro caratteristiche di immunodepressione, non possono trarre pieno vantaggio dal vaccino per l'HPV attualmente in commercio. I benefici di questa vaccinazione saranno comunque effettivi

nella popolazione solo tra alcuni decenni. Gli anticorpi ricombinanti, in particolare nel formato a singola catena (scFv), sono un valido strumento per contrastare l'attività delle loro proteine "bersaglio", sia nel caso di patologie virali che tumorali. Alcuni anticorpi scFv selezionati contro le proteine di papillomavirus umano di tipo 16 vengono studiati sia *in vitro*, per le loro capacità di neutralizzare le particelle virali o di inibire la proliferazione cellulare, sia *in vivo* in modelli preclinici, per il loro effetto antitumorale. Il fine ultimo è quello di valutare il possibile uso di questi anticorpi nella prevenzione e nel trattamento delle lesioni associate a HPV, in particolare nei pazienti sieropositivi per HIV, somministrandoli come molecole purificate o come anticorpi intracellulari (*intrabodies*). Nel corso del 2012, il gruppo HPV del dipartimento di Malattie Infettive, in collaborazione con l'Istituto dei tumori Regina Elena, ha condotto esperimenti per la validazione *in vivo* di un anticorpo scFv selezionato tramite tecnologia *Phage Display* contro l'oncoproteina E7 del genotipo ad alto rischio tumorale HPV16, di cui era stata precedentemente saggiata la capacità anti-proliferativa *in vitro*, utilizzando un modello murino per tumori da HPV. L'anticorpo è stato espresso intra-cellularmente come *intrabody* in cellule tumorali (TC-1 e C3) che, se iniettate in topi C57/BL6 senza essere trattate, causano l'insorgenza di tumori sottocutanei. L'inoculo di tali cellule infettate con retrovirus esprimenti l'*intrabody* anti-E7 a localizzazione nel reticolo endoplasmatico ha invece fatto revertire la loro tumorigenicità, al punto che la maggior parte dei topi non ha sviluppato tumore o lo ha sviluppato con un ritardo di 2 settimane rispetto ai controlli. I risultati ottenuti sono promettenti per un possibile uso clinico di questo o altri anticorpi contro le proteine oncogene di HPV.

3.1.2. Attività di ricerca nel campo dell'HIV/AIDS finanziata da altri Programmi

Queste attività si riferiscono a progetti finanziati dall'ISS o da altre Istituzioni internazionali e nazionali nel 2011, al di fuori del Programma Nazionale AIDS, nei quali l'ISS è leader e promotore o collaboratore. Le attività di ricerca sono, di seguito, brevemente descritte.

Finanziamenti internazionali

Accordo ISS/NIH finanziato per le due controparti da ISS ed NIH nell'ambito del Programma Italia/USA

Il Centro Nazionale AIDS è promotore della cooperazione ISS/NIH per la generazione di un vaccino contro l'HIV/AIDS, volto allo sviluppo di nuovi approcci vaccinali e/o terapeutici. Questa cooperazione rappresenta anche un'importante base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi Istituti ed Istituzioni internazionali.

Tat and Env bind to form a novel HIV entry complex that targets cells at the portal of entry: implications for HIV/AIDS pathogenesis and development of preventative and therapeutic intervention

Per caratterizzare il complesso Tat/Env, sono in corso studi, coordinati dal Reparto "Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia", del Centro Nazionale AIDS ed in collaborazione con l'Eppley Institute for Research in Cancer and Allied Diseases, University of Nebraska Medical Center (Omaha, NE), volti a: i) caratterizzare la struttura cristallografica del complesso Tat/Env; ii) approfondire gli effetti sul tropismo e l'infettività dell'HIV; iii) valutare l'impatto di questi cambiamenti sulle attività anticorpali antivirali (neutralizzanti e non neutralizzanti); iv) mettere a punto nuovi saggi per la valutazione di queste attività allo scopo di trasferirli in ambito clinico-diagnostico per la valutazione di nuovi vaccini e per il monitoraggio della persona infettata da HIV. Gli studi condotti nel 2012 hanno evidenziato la difficoltà a coesprimere le due proteine insieme, mentre i problemi incontrati per l'espressione delle proteine singolarmente sono stati, seppur dopo numerosi tentativi, brillantemente superati. Pertanto sono state adottate nuove strategie per l'espressione del complesso che si spera diano i risultati attesi.

Non-human Primate Model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and non-structural HIV-1 proteins

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) come gli altri comuni patogeni infettivi guadagna l'accesso all'ospite attraverso le membrane mucosali, sia per trasmissione

orizzontale (rapporto sessuale) che verticale (parto ,allattamento al seno) e dopo una viremia iniziale può rimanere in uno stato di latenza in diversi santuari virali. Anticorpi neutralizzanti anti-Env (NAbs) o indotti da vaccinazione o prodotti nel corso dell'infezione naturale, seppur rilevanti non sono da soli sufficienti per l'ottenimento di una protezione sterilizzante e non sono in grado di neutralizzare il virus latente nei "reservoir virali. I progressi nella patogenesi dell'HIV, hanno chiaramente indicato che anticorpi contro HIV-1 Tat e Nef sono associati alla fase asintomatica ed al un ritardo nella progressione clinica. La comprensione dei meccanismi che generano l'equilibrio tra anticorpi con diverse specificità ed attività antivirali (quali l'attività citotossica mediata da anticorpi e l'inibizione della trasmissione virale cellula-cellula) e anticorpi con attività "enhancing" dell'infezione virale, è determinante per generare nuovi antigeni vaccinali attraverso la identificazione di nuovi "B cell epitopes". Infine, la generazione di anticorpi anti-Tat e -Env di HIV-1 capaci di bloccare l'infezione rappresentano un passaggio importante anche per la generazione di interventi terapeutici non invasivi a livello delle mucose od in pazienti già esposti ad HIV. In tale ambito, il progetto coordinato dal reparto di "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani", del Centro Nazionale AIDS, ha come obiettivi: i) lo studio delle risposte umorali in scimmie vaccinate con Tat e Δ V2-Env (Env delecto della regione V2) di HIV con particolare riguardo al profile delle sottoclassi di IgG ed al loro ruolo nel controllo dell'infezione e ii) la generazione di anticorpi antivirali ricombinanti (mono- o bi-specifici) per interventi terapeutici (adulti, età pediatrica, gravidanza) a sostituzione o ad ausilio delle correnti terapie antiretrovirali che, seppur efficaci, si caratterizzano per la loro potenziale tossicità nei pazienti trattati. A questo proposito: a) sono state generate linee cellulari stabilmente esprimenti antigeni vaccinali (DV2 Env e Tat che possono rappresentare cellule target in un test di ADCC e che possono essere validamente utilizzate oltre ad ELISA, per lo screening di anticopri a catena singola (scFV) prodotti in vitro come sotto descritto; b) sulla base della produzione di anticorpi in vitro determinati con metodiche immunoenzimatiche abbiamo selezionato due linee cellulari derivanti da scimmie vaccinate e protette dopo infezione con virus chimerico HIV/SIV; c) partendo da RNA estratto da queste linee cellulari, abbiamo sviluppato una metodologia molecolare per l'amplificazione tramite RT-, DNA-PCR dei frammenti anticorpali (VH/VL) e l'inserimento di

VH_VL) in vettori plasmidici per l'espressione in vitro di scFV. Abbiamo creato una libreria e la prosecuzione del lavoro prevede il clonaggio, e la selezione di cloni con metodiche immunoenzimatiche per la selezione dei cloni mostranti attività di binding verso le proteine Tat e Env di HIV. Un altro approccio alternativo che stiamo sviluppando si basa sulla generazione e screening di scFV ricombinanti tramite la "phage display library".

European Vaccines and Microbicides Enterprise (EUOPRISE).

Progetto finanziato dalla Comunità europea

EUOPRISE è un "Network of Excellence" (NoE), il cui obiettivo principale è quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l'HIV/AIDS e dei microbiciidi allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l'infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il Centro Nazionale AIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità Europea nell'ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 Istituzioni di 22 paesi diversi. Il Centro Nazionale AIDS, in particolare, partecipa al progetto in due Workpackages focalizzando le proprie attività: 1) alla identificazione, allo sviluppo ed alla validazione di un gold standard per il test di neutralizzazione (HIV e SIV); 2) allo sviluppo, standardizzazione e validazione di saggi per il monitoraggio delle risposte cellulo-mediate (ELISPOT, determinazione intracellulare di citochine/chemochine); 3) alla validazione dei metodi per il monitoraggio virologico quantitativo nella scimmia; 4) allo sviluppo di reagenti ed alla standardizzazione di saggi (ADCC) per identificare nel modello del primate non umano i marcatori umorali della progressione clinica dell'infezione e delle risposte umorali potenzialmente associate alla protezione; 5) a studi comparativi di neutralizzazione ed ADCC in plasmi di pazienti infettati con ceppi diversi di HIV-1 (ADCC Network). Nel corso del 2012, il progetto EUOPRISE è terminato ma abbiamo tuttavia continuato la nostra partecipazione con un particolare coinvolgimento in diversi Networks ("ADCC Network" e "SIV/NEUT Network" e CD4 study) miranti alla standardizzazione di metodiche e generazione di reagenti standard necessari per lo studio delle risposte umorali in scimmie/pazienti infettati arruolati in diversi trials preclinici e clinici.

European AIDS Treatment Network (NEAT)

Progetto finanziato dalla Comunità europea.

Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo [FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network - NETWORK OF EXCELLENCE"], la Commissione Europea (VI Programma Quadro – DG Reserach and Innovation) ha assegnato all'Istituto Superiore di Sanità, in particolare al Dipartimento del Farmaco, il coordinamento di un esteso Network of Excellence sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa (2007-2012).

Le attività del Network (NEAT – European AIDS Treatment Network) sono focalizzate allo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione, alle terapie immuno-mediate, al trattamento delle coinfezioni), all'incentivazione delle attività di networking, alla promozione della ricerca translazionale e alla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagisce, inoltre, con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità e contribuisce ad implementare le nuove direttive Comunitarie sulla sperimentazione clinica, ad ottimizzare risorse e infrastrutture e a diffondere tecnologia e norme etiche.

Il Programma comune delle attività del NEAT è strutturato in 4 aree principali:

- A) Funzionamento del Network - prevede le attività di gestione del network, come management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità;
- B) Ricerca clinica - conduzione coordinata di attività di ricerca clinica focalizzata in particolare su studi clinici randomizzati;
- C) Promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- D) Diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

Il Network coinvolge 44 Istituzioni partner in 16 Paesi Europei, con oltre 350 centri clinici affiliati. La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità europea nella ricerca clinica

per il settore HIV. Il network clinico e di laboratorio realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare ed accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, integrando l'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Obiettivo secondario del NEAT è quello di tracciare la roadmap per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli stati membri. Nel fare ciò, NEAT prepara il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti ed interdipendenti, rafforzando così il concetto di European Research Area.

Nel 2010, NEAT ha continuato le attività di training focalizzate sulla ricerca clinica nel campo dell'HIV/AIDS e mirate soprattutto ai Paesi dell'Europa dell'Est.

Le attività di ricerca clinica sono portate avanti attraverso gli Integration Grants, che comprendono oltre 20 progetti approvati.

Nel 2012 l'attività più rilevante del è stata la realizzazione del primo grande trial randomizzato pan-europeo (NEAT-001) che compara due strategie terapeutiche iniziali di trattamento antiretrovirale e che coinvolge 92 siti clinici in 15 paesi della comunità europea. Le due strategie confrontate sono: darunavir/r + raltegravir (strategia innovativa) versus darunavir/r + emtricitabina/tenofovir (terapia standard di riferimento), somministrati per 2 anni. Oltre al "core study", sono stati pianificati 9 sottostudi su aspetti viro-immunologici, metabolici, farmacologici e riguardanti aderenza alle terapie e qualità della vita. Solo in Italia, inoltre, viene condotto un sottostudio di valutazione farmacoeconomica. Lo studio è iniziato nell'ottobre 2010. Nell'ottobre 2011 è stato completato l'arruolamento degli 800 pazienti previsti. In Italia sono stati inclusi 115 pazienti provenienti da 9 centri clinici. L'ISS partecipa attivamente alla gestione dello studio, sia con una partecipazione nel Trial Management team e nel Trial Steering Committee, sia con il coinvolgimento delle persone HIV positive nei 9 centri clinici partecipanti. Nel 2012, come previsto dal piano statistico, è stata condotta un'analisi statistica preliminare a 48 settimane di follow up. I risultati dell'analisi sono stati valutati dall'IDMC (comitato indipendente di esperti per la valutazione della safety) del NEAT 001, che non ha rilevato problemi di sicurezza in nessuno dei due

trattamenti e ha raccomandato la continuazione dello studio fino alla sua fine naturale, prevista per ottobre 2013, quando l'ultimo soggetto arruolato avrà completato i 2 anni di trattamento. I risultati definitivi saranno disponibili nel corso del 2014. Tuttavia, un abstract con i risultati preliminari dello studio NEAT 001 è stato accettato come "late-breaker" orale al selettivo congresso sull'HIV americano (CROI, Bosto, Marzo 2014) e un lavoro originale è stato sottoposto a THE LANCET.

È stato realizzato il Sito web che descrive le attività di NEAT, oltre che dare un continuo aggiornamento sulle novità nel mondo della ricerca sull'HIV/AIDS (www.neat-noe.org).

Infine, nel 2010, è iniziato, in ambito NEAT, uno studio osservazionale sull'epidemiologia, il decorso naturale e le strategie di trattamento dei pazienti HIV positivi con co-infezione da epatite C in Europa. Questo gruppo collaborativo ha prodotto una imponente quantità di lavori scientifici, oltre che linee-guida europee sul trattamento dell'infezione acuta da HCV in pazienti HIV+.

EARNEST Trial

Progetto finanziato dalla European Developing Countries Clinical Trial Partnership

L'Istituto Superiore di Sanità è uno dei 5 partner europei partecipanti al trial EARNEST (Europe – Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy), finanziato dall'EDCTP (European Developing countries Clinical Trials Partnership) e coordinato dal Medical Research Council (UK). Lo studio ha l'obiettivo di valutare diverse strategie per la seconda linea di terapia rivolta a pazienti con infezione da HIV nei paesi in via di sviluppo. È stato, infatti, ritenuto prioritario in questo momento condurre un trial strategico con questo obiettivo, dal momento che la necessità di un trattamento di salvataggio aumenterà considerevolmente nel prossimo futuro, in considerazione del gran numero di pazienti che iniziano in questi anni una terapia antiretrovirale nei paesi con risorse limitate. Inoltre, il recente sviluppo di nuove classi di farmaci ha aumentato le possibilità di disegnare regimi terapeutici potenzialmente efficaci.

Il trial ha arruolato, tra l'aprile 2010 e l'aprile 2011, 1200 pazienti in fallimento (in base a criteri clinici e immunologici) con l'obiettivo di valutare l'efficacia di 2 regimi innovativi (inibitore della proteasi + inibitore della integrasi o inibitore della proteasi in monoterapia). I

pazienti saranno seguiti per 144 settimane e l'endpoint principale sarà rappresentato dalla proporzione dei pazienti nei vari bracci dello studio con risposta clinica e immunologica. Lo studio ha anche l'obiettivo di creare un network per la conduzione di trial clinici nei siti partecipanti (7 siti in 3 paesi dell'Africa sub-sahariana: Uganda, Zimbabwe e Malawi).

Nell'ambito del trial, l'ISS, oltre a partecipare al Coordinamento generale dello studio, è anche co-responsabile (insieme ai membri del team di uno degli ospedali ugandesi) del sotto-studio sulle secrezioni genitali che ha l'obiettivo di determinare, nei vari gruppi di trattamento, l'impatto virologico (in termini di replicazione virale e profilo di resistenze) e i livelli dei farmaci nelle secrezioni genitali. Il protocollo del sotto-studio è stato definito e approvato dal Comitato Etico Nazionale Ugandese (paese dove si svolgerà il sotto-studio). L'arruolamento nel sotto studio è iniziato nel mese di aprile 2012 quando i primi pazienti hanno raggiunto 96 settimane di terapia. L'arruolamento proseguirà fino al raggiungimento di un target di almeno 100 pazienti valutabili.

Grand Challenges Explorations in Global Health Grant, Round 6 (Phase I) della Bill & Melinda Gates Foundation

La Grand Challenges Explorations è un'iniziativa finanziata dalla Bill & Melinda Gates Foundation. Lanciata nel 2008, la Grand Challenge Explorations ha assegnato finanziamenti a circa 500 ricercatori provenienti da oltre 40 paesi. Il programma di sovvenzioni è aperto a chiunque di qualsiasi disciplina e da qualsiasi organizzazione. L'iniziativa si avvale di un agile ed accelerato processo di "grant-making" che richiede brevi proposte di ricerca di sole due pagine on-line e nessun dato preliminare. Finanziamenti iniziali sono assegnati due volte l'anno. I progetti di successo hanno successivamente la possibilità di ricevere un ulteriore finanziamento. L'iniziativa finanzia scienziati e ricercatori in tutto il mondo per esplorare idee che possano rompere gli schemi nel modo di risolvere i problemi di salute globale e sviluppo. Un progetto innovativo nel campo dell' HIV/AIDS dal titolo "Discovery of Tat-mimicking compounds to fight HIV latency" ("Identificazione di composti Tat-mimetici per combattere la latenza di HIV"), di un ricercatore del Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed

Immunomediate dell' Istituto Superiore di Sanità, è stato tra i vincitori, per la prima volta il 28 Aprile 2011, del prestigioso Grant internazionale.

La terapia antiretrovirale (ART) previene l'AIDS in soggetti con infezione da HIV, ma i problemi rimangono, come gli effetti tossici collaterali, lo sviluppo di resistenze ai farmaci da parte del virus e gli alti oneri finanziari dovuti alla somministrazione per tutta la vita della terapia stessa. L'interruzione della ART determina inoltre un rapido recupero della carica virale dai serbatoi di cellule latentemente infette. Le strategie "shock-and-kill" sono state quindi proposte per tentare di raggiungere l'eradicazione dell'infezione: stimolazione mediante farmaci della fuoriuscita dell'HIV dalla latenza in presenza di terapia antiretrovirale, seguita dall'eliminazione delle cellule infettate mediata da un effetto citopatico dovuto o all'attiva replicazione del virus stesso, o attraverso terapie ad hoc.

La proteina virale Tat è essenziale per la replicazione del virus e in sua assenza vengono prodotti pochissimi genomi virali completi.

La novità del progetto sta nel fatto che esso mira a identificare una nuova classe di piccole molecole specificamente progettate per comportarsi come Tat-mimetici. L'utilizzo di tali composti porterebbe ad un aumento significativo dell'efficienza di produzione di RNA genomici di HIV-1 e di proteine virali, contribuendo ad eliminare le cellule latentemente infette mediante attiva replicazione del virus. Tale strategia, se efficace, rappresenterebbe anche un risultato estremamente originale e innovativo nel settore della chimica farmaceutica. Il lavoro di chimica computazionale e di sintesi organica del progetto viene svolto, sotto forma di "contract out for services", presso il "Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, sez. di Chimica Farmaceutica II, Facoltà di Farmacia", Università degli Studi di Perugia.

Il progetto ha permesso ad oggi di identificare alcuni "hit compounds" che rappresentano la base essenziale per la "costruzione" della molecola definita la quale, nelle intenzioni del progetto, dovrebbe funzionare da mimico della proteina Tat di HIV-1 ed essere in grado di determinare da sola o in combinazione con altri composti la riattivazione della replicazione del virus HIV-1 dai reservoirs cellulari latenti.

In particolare è stato identificato un composto, denominato Cp-271, il quale si è dimostrato in grado di determinare una riattivazione del virus in un modello cellulare di

latenza. Questo risultato è stato un importante passo in avanti in quanto ha rappresentato il superamento di uno step sperimentale critico e potenzialmente limitante per il successo definitivo del progetto.

Pur essendo il finanziamento del progetto arrivato a scadenza nell'Ottobre del 2012, l'attività sperimentale dello stesso sta continuando anche grazie ad una collaborazione instaurata con l'Istituto di Biochimica e Biochimica Clinica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore. Si sta cercando ulteriore supporto economico al progetto tramite l'applicazione ad altri "research grants" nazionali ed internazionali.

Finanziamenti Nazionali

Patient Reported Outcomes (PROs)

Progetto finanziato dalla Ricerca corrente ISS.

L'attività di ricerca sui PROs (esiti riferiti dal paziente) ha l'obiettivo di utilizzare gli outcomes paziente-centrati come parametri di valutazione della salute e degli esiti di interventi sanitari, sia nella ricerca che nella pratica clinica. Tra le attività di ricerca rientra la costruzione e la validazione della scala dei sintomi *ISS-HIV-Symptoms-Scale*. La lista è direttamente compilabile dal paziente ed utilizzabile nell'ambito della pratica clinica. Lo strumento è stato sviluppato attraverso la stretta collaborazione con le persone con infezione da HIV. L'attività di ricerca finora svolta si è sviluppata in diverse fasi, attraverso revisioni accurate della letteratura, confronti tra esperti nel settore, focus group con i pazienti, fino alla stesura definitiva della lista. E' attualmente in corso la raccolta dei dati per l'analisi di validazione psicometrica dello strumento.

Studio NIAQoL

Progetto finanziato dal Ministero della Salute

Prosegue la raccolta dei dati relativi allo studio NIAQoL, mirato a valutare l'efficacia dei nuovi regimi antiretrovirali nel modificare gli elementi che incidono sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) delle persone con infezione da HIV. Lo studio si inserisce all'interno di una ricerca multicentrica di coorte (NIA - Nuovi Inibitori Anti-HIV) che analizza dati raccolti nella pratica clinica corrente e provenienti da pazienti con infezione da HIV già trattati con farmaci appartenenti alle tre classi principali (IP, NRTI, NNRTI) e che hanno iniziato una terapia con farmaci di diversa classe (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5, ecc). I dati raccolti nello studio di coorte NIAQoL riguardano anche misure paziente-centrate attraverso l'utilizzo di strumenti "validati" direttamente compilati dal paziente.

Sperimentazione clinica di Fase II del vaccino basato sulla proteina Tat e studi propedeutici in Italia

Progetto finanziato dal Ministero della Salute

In studi preclinici nelle scimmie, condotti dal Centro Nazionale AIDS dell'ISS, si è dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua ed induce una risposta immune specifica ed efficace, in quanto in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS in qualità di Sponsor ha condotto e concluso, nel 2005, una sperimentazione clinica di Fase I (verifica dell'assenza di tossicità) in Italia, in individui sieronegativi (approccio preventivo, *ISS P-001*) e sieropositivi (approccio terapeutico, *ISS T-001*), del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat, con fondi del Ministero della Salute. I risultati hanno dimostrato sia la sicurezza preparazione del candidato vaccinale somministrato a differenti dosi, sia l'elevata capacità di questo vaccino di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale, sia cellulo-mediata).

Al fine di completare e validare le diverse piattaforme cliniche, laboratoristiche ed etico-sociali necessarie alla conduzione degli studi di fase II e soprattutto per valutare nel tempo

le caratteristiche della progressione dell'infezione con o senza trattamento anti-retrovirale, sono stati anche attivati dal 2007, con fondi del Ministero della Salute, due studi osservazionali su soggetti HIV positivi in HAART o asintomatici non in trattamento farmacologico (rispettivamente ISS OBS T-002 ed ISS OBS T-003) per lo studio delle risposte immuni nell'infezione naturale e in corso di terapia farmacologica. Nel corso del 2012 gli studi sono stati conclusi dopo tre anni di osservazione dei 142 pazienti HIV+ in trattamento HAART arruolati nel protocollo ISS OBS T-002 (Clinicaltrials.gov NCT01024556) e dei 73 pazienti HIV+ asintomatici inclusi nello studio ISS OBS T-003 (Clinicaltrials.gov NCT01029548). I dati raccolti forniscono un contributo di estrema rilevanza per la comprensione dei meccanismi immunologici di protezione innescati da risposte immuni contro la proteina Tat nell'infezione naturale ed in corso di terapia antiretrovirale. Tali studi sono essenziali per comparare gli effetti delle diverse classi di farmaci allo scopo di migliorare il trattamento terapeutico dei soggetti infettati e, quindi, per guidare in maniera razionale le scelte del SSN in termini di costo-beneficio per il paziente. Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti negli studi di fase I, il Programma di sviluppo clinico del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat è proseguito con l'attivazione della sperimentazione clinica di Fase II, denominata ISS T-002 (EudraCT number: 2007-007200-16). Lo studio clinico di fase II, randomizzato e in aperto, ha l'obiettivo di valutare l'immunogenicità (endpoint primario) e la sicurezza (endpoint secondario) dell'immunizzazione terapeutica basata sulla proteina Tat biologicamente attiva del virus HIV-1 in 160 soggetti HIV-1 positivi, in trattamento efficace con HAART, con viremia plasmatica < 50 copie/ml nei 6 mesi antecedenti lo screening, con conta delle cellule T CD4+ \geq 200 cellule/ μ l e con qualunque nadir dei CD4+ antecedente l'inizio della terapia con HAART. Tale studio, anch'esso finanziato dal Ministero della Salute, è stato attivato nel 2008 e completato in 11 centri clinici italiani (Ospedale Amedeo di Savoia, Torino; Fondazione S. Raffaele, Milano; Università degli Studi di Milano - Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano; Ospedale San Gerardo, Monza; "Spedali Civili", Brescia; Azienda Universitaria Policlinico di Modena, Modena; Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Ferrara; Ospedale S.M. Annunziata, Firenze; IRCSS San Gallicano, Roma;

Ospedale S. Maria Goretti, Latina; Università degli Studi di Bari “Ospedale Policlinico Consorziale”, Bari).

I risultati finali dello studio 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 quegli aspetti di disregolazione immunologica e di infiammazione che resistono alla terapia HAART, promuovendo il ritorno del sistema immunitario all'omeostasi. Questi risultati confermano il ruolo centrale della proteina Tat nella patogenesi dell'infezione, della riattivazione cellulare, della trasmissione da cellula-cellula e nella formazione dei reservoir virali e quindi l'utilizzo di questo candidato vaccinale nell'immunizzazione terapeutica.

E' proseguita inoltre la sperimentazione clinica preventiva di fase I basata sul vaccino costituito dall'associazione della proteina Tat alla proteina Env deleta del dominio V2 in 50 volontari sani (studio ISS P-002, ClinicalTrials.gov NCT01441193) in tre centri clinici italiani (Azienda Universitaria Policlinico di Modena, Modena; Ospedale San Gerardo, Monza; IRCSS San Gallicano, Roma).

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

All'inizio della terza decade dell'epidemia dell'infezione da HIV, l'evidenza dell'impatto sanitario, economico, sociale e politico di questa malattia è sotto gli occhi di tutti. Dati dell'OMS/UNAIDS indicano che alla fine del 2010 era di circa 34 milioni il numero degli individui con infezione da HIV nel mondo, con circa 3 milioni di nuove infezioni l'anno (<http://www.unaids.org>). Oltre l'80% di questi individui vive in paesi in via di sviluppo, in Asia, America Latina ed Africa, in particolare nella regione sub-sahariana.

Soprattutto in Africa, dove l'epidemia ha potuto diffondersi con facilità, senza essere contrastata, l'infezione ha causato l'indebolimento economico e sociale di molti paesi, oltre a richiedere un pesante pedaggio in termini di vite umane. E' necessario, pertanto, agire globalmente, con un'adeguata politica di prevenzione mondiale. Questo significa da un lato

adottare strategie atte a prevenire l'infezione, tramite un'adeguata informazione alla popolazione sulle modalità di trasmissione del contagio e sui comportamenti da seguire per evitare l'infezione e, dall'altro, appoggiare lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV e l'AIDS, l'unica strategia che garantirebbe il controllo della diffusione dell'infezione.

In linea con questi obiettivi, il Programma, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri ed avviato nel gennaio 2008, prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale sudafricano.

Il Programma è implementato dall'Istituto Superiore di Sanità, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il National Department of Health del Sudafrica e in associazione con il South African AIDS Vaccine Initiative (SAAVI) del Medical Research Council sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti: 1. Sviluppo e rafforzamento del Servizio Sanitario sudafricano; 2. Upgrading di un sito per la produzione in GMP (Good Manufacturing Practice) di vaccini; 3. Conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II in siti sudafricani selezionati, con il vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS.

Le attività della Componente 1 del progetto sono focalizzate al miglioramento dei servizi offerti ai pazienti con HIV/AIDS, in particolare dei programmi di trattamento con terapia antiretrovirale. I miglioramenti sono finalizzati a massimizzare la sinergia tra i servizi offerti dal Ministero della Salute sudafricano a livello provinciale e le Cliniche. Il programma comprende differenti unità cliniche delle province dello Mpumalanga, Gauteng ed Eastern Cape. Queste attività sono proseguite nel corso del 2012.

Nel corso del 2012 sono continuate le attività di potenziamento delle capacità di ricerca clinica e di laboratorio, di miglioramento dei servizi sanitari alla popolazione e di potenziamento delle infrastrutture cliniche e di laboratorio, propedeutiche all'esecuzione del trial clinico. Nell'ambito delle componenti 1 e 3 del progetto, si è concluso, inoltre, uno studio osservazionale mirato a valutare la prevalenza di anticorpi anti-Tat in individui HIV-positivi, nei siti d'intervento costituiti dalla Medunsa Clinical Research Unit (MeCRU), dell'Università del Limpopo nella provincia del Gauteng e dal Walter Sisulu University HIV

Vaccine Research Unit (WSU-HVRU) dell'Università di Walter Sisulu, a Mthatha nella Provincia dell'Eastern Cape. Lo studio ha arruolato 599 volontari infettati da HIV nella clinica di Medunsa. Oltre alla prevalenza degli anticorpi anti-Tat, è stato valutato l'impatto di co-infezioni quali epatite B, malaria e HPV. Infine, lo studio ha fornito importanti informazioni sull'aderenza alla terapia antiretrovirali. I dati ottenuti dallo studio sono stati utilizzati per la messa a punto del protocollo per la sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV, che nell'ambito della Componente 3 (trial clinico) nel 2012 ha iniziato la fase di arruolamento presso MeCRU di individui HIV positivi in terapia antiretrovirale (Studio ISS T-003, ClinicalTrials.gov: NCT01029548).

Infine, nell'ambito della Componente 2 del progetto sono continuate le attività di technology transfer alla ditta Biovac, secondo il programma temporale precedentemente stabilito.

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

Progetto finanziato dal Ministero della Salute

Il Progetto 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.

Le nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) e sono spesso associate alla regressione dei tumori nei soggetti. Con l'avvento dell'HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti anti-tumoralmente indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. Gli studi condotti dal Centro Nazionale AIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumoralmente mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP). Sulla base di questi

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

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute è stato infine concluso (2012) un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della regressione di CIN, in donne non infettate da HIV. Il progetto si proponeva di studiare l'attività degli HIV-PI in modelli preclinici di CIN in vitro ed in vivo e di condurre studi epidemiologici volti a valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nelle aree dove si prevede di avviare la sperimentazione clinica (Lombardia ed Emilia Romagna).

I risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale ed anti-angiogenica anche in modelli sperimentali in vitro ed in vivo di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per donne affette da displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV, sia sieronegative. In particolare, nostri recenti risultati in vitro indicano che gli HIV-PI rallentano la crescita di colture primarie di cellule ottenute da lesioni CIN e ne bloccano l'invasione attraverso l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP.

Tali effetti si realizzano a concentrazioni terapeutiche degli HIV-PI, in assenza di citotossicità e senza compromissione della funzione del proteosoma cellulare. Questi dati sono stati confermati in vivo in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati ottenuti con questo modello indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN, bloccando l'espressione di MMP e fattori angiogenici e di crescita.

Per quanto riguarda gli studi epidemiologici, è stata valutata l'incidenza di progressione o di regressione del CIN1 in 739 donne HIV-negative ad alto rischio di progressione (positive per HPV ad alto rischio oncogeno, alta espressione di p16INK4a), con un follow-up di almeno 3 anni afferenti al distretto sanitario di Imola. Questi studi indicano che lesioni CIN1 esprimenti elevati livelli di p16INK4a hanno un rischio di progressione significativamente aumentato ed una percentuale di regressione significativamente più bassa, suggerendo che il p16INK4a rappresenti un marker utile per definire la popolazione target dello studio. La sperimentazione clinica sarà volta a determinare gli effetti del trattamento sul rischio e sul tempo di progressione del CIN.

-
Studi clinico-epidemiologici e virologici in popolazioni di immigranti HIV-positivi in Italia
Progetto finanziato da Gilead.

Si stima che, attualmente, siano presenti in Italia 150.000-170.000 persone HIV positive viventi, di cui più di 22.000 in AIDS e che quasi una persona su tre diagnosticate HIV positive sia di nazionalità straniera. Inoltre, i dati del Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, aggiornati al dicembre 2010, indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV è in aumento.

Con la risoluzione "Health of Migrants" dell'OMS, discussa e approvata durante la 61^{ma} assemblea mondiale OMS, nel maggio 2008, è stato sancito il ruolo della salute nella promozione del processo di integrazione e inclusione sociale dei cittadini di paesi terzi. Anche in Italia, come nel resto d'Europa, l'accesso ai servizi socio-sanitari inizia ad essere considerato un indicatore di livello primario di integrazione dei migranti. In questo quadro si inserisce il dato di diversi saggi di sorveglianza che mostra come, in Italia, la proporzione di

stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV sia aumentata dall'11% nel 1992 a un massimo di 32,9% nel 2006; nel 2012 era del 25,7% (dati COA, ISS). Inoltre, la popolazione migrante in Italia proviene da diverse aree geografiche dove sono diffusi anche sottotipi diversi dal sottotipo B (il sottotipo più comune in Italia). E', pertanto, importante attuare un monitoraggio continuo delle dinamiche dell'infezione da HIV e dei sottotipi di HIV circolanti nel nostro paese, nella popolazione migrante ed in quella generale, che sia in grado di fornire un quadro epidemiologico costantemente aggiornato. Il progetto, coordinato dal Reparto "Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo" del Centro Nazionale AIDS, si propone un monitoraggio delle persone migranti afferenti a 5 Centri clinici dislocati al Nord, al Centro e al Sud dell'Italia, della durata di 18 mesi, mirato alla sottotipizzazione delle varianti di HIV circolanti nella popolazione di migranti in Italia e all'identificazione di infezioni da HIV recenti. Il progetto è co-finanziato da Programma Nazionale AIDS.

Lo studio, multicentrico, è stato effettuato su campioni di plasma da 171 individui migranti afferenti ai Centri Clinici di Prato, Firenze, Latina, Napoli, Bari, Catanzaro, Lamezia Terme, Cosenza, raccolti in forma completamente anonima nell'ambito della normale routine di visite, nell'arco di tempo 2011-2013. Tutti i campioni erano corredati da schede informative. Venivano riportate, quando note, informazioni virologiche, immunologiche, demografiche e cliniche per ogni paziente.

I campioni di plasma sono stati saggiati per l'identificazione del sottotipo infettante, per la presenza di mutazioni di resistenza e per l'identificazione delle infezioni recenti/tardive. La presenza di infezioni recenti è stata valutata utilizzando il test dell'Indice di Avidità (AI assay) degli anticorpi anti-HIV presenti nel siero/plasma, messo a punto dai ricercatori del COA (Centro Operativo AIDS) e del "Reparto Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo" del Centro Nazionale AIDS. I dati preliminari sul sottotipo indicano che il sottotipo B, comune nella popolazione generale italiana, è scarsamente rappresentato, mentre sono presenti numerosi sottotipi e forme ricombinanti non comuni nella popolazione generale italiana.

Lo studio delle dinamiche dell'infezione da HIV nella popolazione di migranti è importante poiché permette di monitorare l'introduzione di nuove varianti del virus nella popolazione

italiana e di identificare l'evoluzione di comportamenti a rischio di infezione da HIV nella popolazione migrante ed italiana.

3.2. PROGRAMMI DI PREVENZIONE

Infezione da HIV e consumo di droghe: determinazione di indicatori ECDC (European Centre for Disease Control) per la prevenzione

Progetto finanziato dal Ministero della Salute, coordinato dal Centro Nazionale AIDS in collaborazione con la Consulta delle Associazioni di lotta all'AIDS (C.N.C.A., Dianova, Fondazione Villa Maraini, Gruppo Abele ONLUS, I Ragazzi della Panchina, L.I.L.A., San Benedetto al Porto)

I dati italiani, relativi alla distribuzione dei casi per modalità di trasmissione delle nuove diagnosi di infezione da HIV, indicano che la proporzione di casi trasmessi per uso iniettivo di droghe è diminuita dal 74,6% nel 1985 al 5,4% nel 2009. (Fonte: COA – ISS).

Dai dati europei e internazionali, disponibili si evidenzia comunque che la prevalenza dell'infezione da HIV non registra una flessione oltre un certo livello, infatti, il virus HIV continua a circolare in questa popolazione anche se a livelli molto più bassi rispetto al passato.

In termini di prevenzione, è di primaria importanza individuare le cause che determinano questo andamento epidemiologico. Circa il 46% dei paesi della regione europea riporta una prevalenza maggiore al 5%; l'Italia è tra questi insieme a Francia, Irlanda e Spagna.

Il nostro Paese ha rilevato una prevalenza pari all'11,9% su un campione di 67.776 persone afferenti a 515 Ser. T. In una indagine condotta dal COA – ISS, tra il 2005 e il 2007 il dato di prevalenza raggiunge il 19% su un campione di 1.917 IDU.

Il totale delle persone in trattamento nei Ser.T. nel 2009 rilevato dal Ministero della Salute è stato di 168.364. La percentuale nazionale media di utenti sottoposti al test HIV è risultata del 37,3% e la prevalenza media nazionale dei soggetti testati risultati HIV positivi è risultata dell'11,5% così distribuita: 18,7% nelle donne e 12,3% negli uomini già in carico presso i Ser.T, 2,3% nelle donne e 2,0% negli uomini tra i nuovi utenti, evidenziando una maggior prevalenza di HIV tra le donne.

E' di particolare rilevanza segnalare che nelle regioni a più alta prevalenza di sieropositività si tende anche a testare meno i nuovi soggetti in entrata al servizio.

Dalla relazione annuale al Parlamento del Dipartimento delle Politiche antidroga, si evince l'ampia quota di consumatori occasionali, la contemporanea assunzione di alcool, un aumento del numero di utenti Ser. T. in trattamento per uso di sostanza primaria (2,5% cocaina), un pericoloso riaffacciarsi dell'uso iniettivo di morfina (aumento del 108,5% nell'anno 2009 nella sola regione Piemonte).

Il recente documento "Linee di indirizzo per la determinazione e applicazione dei Livelli Essenziali di Assistenza", a cura del predetto Dipartimento, ha tra gli obiettivi la prevenzione e la riduzione del rischio di acquisizione e trasmissione delle malattie infettive correlate alla tossicodipendenza, anche nei consumatori occasionali (alcool, ketamina, ecc...), quali l'infezione da HIV, le epatiti virali, la TBC e le malattie sessualmente trasmesse.

L'uso di droghe per via iniettiva e "ricreazionali" costituisce un fattore di rischio di infezione da HIV, legato alla bassa percezione del pericolo di trasmissione dell'HIV non solo attraverso siringhe, ma anche per via sessuale.

I predetti dati di sorveglianza e le raccomandazioni internazionali e nazionali in merito all'attività preventiva diretta ai consumatori di sostanze, hanno suggerito l'opportunità di condurre uno studio pilota appropriato, finalizzato alla definizione di alcuni parametri di monitoraggio, utili a integrare i dati nazionali esistenti, quali: accesso a programmi di prevenzione, accesso a informazioni corrette su HIV, percentuale di utilizzo del preservativo, percentuale di accesso al test, percentuale delle infezioni recenti tra le nuove diagnosi di infezione da HIV e studio dei sottotipi di HIV circolanti.

L'obiettivo generale è stato quello di monitorare alcuni indicatori ECDC (European Centre for Disease Control) per la prevenzione dell'infezione da HIV nella popolazione target (consumatori di droghe). Gli obiettivi specifici sono stati quelli di definire nella popolazione studiata la percentuale di accesso al test per la diagnosi di HIV, l'accesso a programmi di prevenzione e a informazioni corrette sull'infezione da HIV, la percentuale di utilizzo del preservativo. Il questionario elaborato ai fini della rilevazione degli indicatori europei è stato proposto alle persone raggiunte dai Referenti delle Associazioni che aderiscono al progetto

(numerosità attesa totale 1.075). La richiesta di compilazione è stata su base volontaria ed è avvenuta in modo anonimo. E' stata intervistata qualunque persona maggiorenne che abbia avuto accesso, in qualità di utente, ai servizi di bassa soglia gestiti dalle associazioni coinvolte, ovvero: unità di strada, drop in, centri diurni, oppure, previo accordo di collaborazione, con i SerT. Il dettaglio dei risultati è disponibile sul sito del Ministero della Salute all'indirizzo <http://www.salute.gov.it> nella sezione relativa al tema della prevenzione e all'infezione da HIV e AIDS.

Infezione da HIV e popolazione migrante: Studio per la determinazione di indicatori ECDC (European Centre for Disease Control) per la prevenzione dell'infezione da HIV nella popolazione migrante

Progetto finanziato dal Ministero della Salute, coordinato dal Centro Nazionale AIDS in collaborazione con la Consulta delle Associazioni di lotta all' AIDS (Arché, Caritas Italiana, CICA, Comunità di S. Egidio, Centro Nazionale per il Volontariato, NPS)

La trasmissione del virus HIV per via eterosessuale tra i migranti rappresenta circa il 40% dei nuovi casi di HIV dovuti a rapporti sessuali diagnosticati nell'Unione Europea.

I dati italiani, forniti dal Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (COA-ISS), confermano un aumento della proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV, che passa dall'11% nel 1992 al 27,2% nel 2009; tra gli stranieri i contatti eterosessuali rappresentano la modalità di trasmissione più frequente (55,2%) e in particolare la percentuale di immigrati che ha acquisito l'infezione attraverso questa via di trasmissione passa dal 24,6% del 1992 al 70% del 2009.

Altro dato importante, fornito dal COA, è l'aumento della proporzione di stranieri tra i casi di AIDS con TB, passata dal 10,8% nel 1993 al 76,9 % nel 2009. La metà dei casi registrati proveniva dall'Africa ed è rimasta costante nel tempo, mentre, nello stesso periodo è quasi raddoppiata la proporzione di casi provenienti dall'Europa dell'Est (8,6% vs 14,3%).

Le condizioni socio-economiche, i differenti approcci culturali verso le malattie infettive e le maggiori difficoltà ad accedere ad adeguati trattamenti terapeutici, sono fattori che tendono ulteriormente ad isolare la persona migrante con infezione da HIV. Inoltre, le persone migranti possono provenire da Paesi altamente endemici per l'infezione da HIV, dove

circolano sottotipi del virus che non sono comuni in Italia. In particolare, studi riportati in letteratura sembrano indicare che i sottotipi D e C di HIV-1 siano più virulenti ed infettivi degli altri sottotipi. Questi sottotipi possono presentare una diversa sensibilità sia ai test diagnostici, sia alle differenti terapie antiretrovirali. Per questo motivo si possono introdurre, nella popolazione generale, varianti di HIV non facilmente identificabili e ceppi resistenti alla terapia.

In considerazione dei predetti dati e delle indicazioni europee, in materia di sorveglianza e prevenzione dei gruppi maggiormente vulnerabili, si è ritenuto opportuno condurre uno studio pilota nella popolazione migrante che rilevi i seguenti dati: conoscenza di HIV/AIDS, percentuale di accesso al test per la diagnosi di HIV rispetto a genere, etnia, età, scolarità, durata di permanenza in Italia, inserimento sociale, modalità di proposta del test, accesso a programmi di prevenzione e informazione su HIV/MTS/TB, comportamenti messi in atto per prevenire l'infezione ed in particolare utilizzo del preservativo, prevalenza dell'infezione da HIV, proporzione di infezioni recenti tra le diagnosi di infezione da HIV, studio dei sottotipi di HIV circolanti.

L'identificazione precoce dell'infezione da HIV e lo studio delle infezioni recenti consentono un tempestivo trattamento e, in particolare nelle donne in gravidanza, un sicuro intervento di prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione. Questo è particolarmente importante se si considera che nella popolazione di stranieri, la proporzione di pazienti con diagnosi di sieropositività vicina alla diagnosi di AIDS (meno di 6 mesi) è particolarmente elevata (70,7%). Inoltre, la determinazione dei differenti sottotipi virali circolanti nella popolazione in studio permette l'adozione di terapie "specifiche" limitando lo sviluppo di resistenze. Per questo motivo, sarà integrato il monitoraggio dell'infezione da HIV con l'utilizzo di test in grado di rilevare i sottotipi virali.

I risultati dello studio potranno costituire un aggiornamento utile alle Associazioni che operano sul campo, ai mediatori culturali, agli operatori sanitari, agli esperti di "formazione", finalizzato a informare la popolazione di riferimento su strategie di prevenzione innovative e mirate e favorire l'inserimento precoce della persona straniera nel percorso assistenziale per la cura dell'infezione da HIV.

L'obiettivo generale del progetto è quello di monitorare indicatori ECDC (European Centre for Disease Control) per la prevenzione dell'infezione da HIV e valutare una serie di parametri immunologici e virologici in popolazioni di migranti, afferenti a centri clinici per la diagnosi dell'infezione da HIV, allo scopo di fornire dati sulle caratteristiche dell'infezione stessa.

Gli obiettivi specifici sono quelli di definire nella popolazione studiata la percentuale di accesso al test per la diagnosi di HIV, l'accesso a programmi di prevenzione e a informazioni corrette sull'infezione da HIV, la percentuale di utilizzo del preservativo. La popolazione migrante cui è fatto riferimento è quella che l'ECDC definisce come popolazione proveniente da aree geografiche ad alto rischio di infezione da HIV, ovvero Africa Sub-Sahariana, Europa dell'Est, Asia, America Centro-Meridionale. Sono stati raccolti 2146 questionari con il consenso alla partecipazione allo studio. Il dettaglio dei risultati è disponibile sul sito del Ministero della Salute all'indirizzo <http://www.salute.gov.it> nella sezione relativa al tema della prevenzione e all'infezione da HIV e AIDS.

Studio per la determinazione di indicatori di prevenzione dell'infezione da HIV, definiti dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e dall'United Nation General Assembly Special Session (UNGASS), in un campione di popolazione degli Istituti di Detenzione in Regioni Italiane

Progetto finanziato dal Ministero della Salute, coordinato dal Centro Nazionale AIDS, in collaborazione con il Ministero della Giustizia, la SIMIT, il SIMSPE e alcune Aziende Sanitarie di competenza

Negli Istituti di detenzione, la prevalenza di malattie infettive, tra cui l'infezione da HIV, è più elevata rispetto alla popolazione generale, a causa della notevole concentrazione di gruppi a maggior rischio. Le linee di indirizzo del D.P.C.M. 01/04/2008, relativo al transito delle funzioni sanitarie dall'Amministrazione Penitenziaria al Sistema Sanitario Nazionale prevedono uno specifico riferimento alla prevenzione delle Malattie Infettive. L'infezione da HIV costituisce un importante problema sanitario nelle carceri italiane. In particolare, la prevalenza dell'infezione da HIV potrebbe risultare più elevata di quella della popolazione generale a causa delle caratteristiche della popolazione reclusa, in gran parte

rappresentata da tossicodipendenti e stranieri. Se la prevalenza di infezione da HIV è andata diminuendo tra i tossicodipendenti per via iniettiva, i casi di AIDS tra gli stranieri in Italia sono costantemente aumentati negli ultimi 15 anni. Oggi costituiscono il 20% del totale delle infezioni in Italia (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2009. COA. Volume 22-Numero 3- Supplemento 1). I risultati di indagini condotte negli istituti penitenziari italiani e di altri paesi industrializzati dimostrano che l'adozione di comportamenti a rischio durante il periodo di detenzione non è infrequente e la trasmissione di infezioni quali quella da HIV è possibile.

I dati, forniti dal Ministero della Giustizia, indicano una prevalenza dell'infezione da HIV pari al 1,97%. A settembre 2009, la popolazione carceraria, nel nostro Paese, ammontava a circa 65.000 unità e l'adesione al test di screening per la rilevazione dell'HIV era intorno al 35%. Tra questi, circa 1/3 sono stranieri.

La necessità di incrementare e monitorare costantemente la prevalenza dell'infezione da HIV negli Istituti di detenzione è tra le azioni che vengono valutate in ambito europeo dallo European Centre for Disease Prevention and Control, dal World Health Organization Regional Office for Europe e dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (UNGASS), attraverso la definizione di indicatori specifici. La valutazione definisce l'intervento dei singoli paesi nella realizzazione di quanto stabilito dalla Dichiarazione d'impegno sull'HIV/AIDS delle Nazioni Unite del giugno 2001, nell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (UNGASS) e dalla Dichiarazione di Dublino del febbraio 2004, sottoscritte anche dal nostro Paese. In particolare, il monitoraggio è volto a definire se almeno l'80% della popolazione detenuta sia raggiunta da programmi di prevenzione specifici, basati su evidenze scientifiche. Programmi di informazione e di prevenzione, unitamente alla diagnosi precoce, attraverso l'accesso al test HIV, consentono il rapido accesso alle cure e pertanto una migliore sopravvivenza, in una popolazione difficile da monitorare. Inoltre, la decisione della Commissione della Comunità Europea per la lotta contro l'HIV/AIDS nell'Unione Europea e nei paesi vicini per il periodo 2009-2013, indica, tra le misure volte al contenimento dell'infezione da HIV, l'individuazione di strumenti utili ad avvicinare e sostenere le popolazioni più esposte e più vulnerabili e invita gli Stati Membri a raccogliere,

nel quadro della sorveglianza svolta in attuazione della decisione europea n. 2119/98/CE, dati più solidi ed esaustivi sull'HIV/AIDS.

E' pertanto estremamente importante monitorare la frequenza dei differenti sottotipi di HIV nella popolazione detenuta e, conseguentemente, anche negli individui infettati da HIV nelle carceri. In considerazione di quanto premesso e della concentrazione, nella popolazione detenuta, di un elevato numero di persone ad alto rischio di infezione (persone che assumono sostanze d'abuso, migranti, persone con promiscuità sessuale, persone senza fissa dimora, persone che effettuano tatuaggi etc.) si è ritenuto opportuno condurre uno studio finalizzato alla rilevazione delle infezioni da HIV, attraverso l'impiego di test commerciali per il rilevamento nel siero/plasma degli anticorpi anti-HIV, come raccomandato dallo European Centre for Disease Prevention and Control.

I risultati attesi sono: determinare il numero di casi di infezione da HIV e di infezioni recenti, disaggregabile per caratteristiche cliniche e comportamentali; analizzare le caratteristiche delle persone con una nuova diagnosi di sieropositività nella popolazione target; valutare la fattibilità di programmi di prevenzione mirati, secondo gli indicatori ECDC/UNGASS da poter estendere in altre realtà regionali, attraverso accordi con il Ministero della Giustizia, nel pieno rispetto dell'autonomia organizzativa regionale.

Nel corso del 2012 è stato predisposto il programma di formazione ECM previsto per gli operatori di sanità penitenziaria nell'ambito del progetto ed è stata svolta l'attività prevista per il raggiungimento dei risultati attesi: determinare il numero di casi di infezione da HIV e di infezioni recenti, disaggregabile per caratteristiche cliniche e comportamentali; analizzare le caratteristiche delle persone con una nuova diagnosi di sieropositività nella popolazione target; valutare la fattibilità di programmi di prevenzione mirati.

Progetto SIALON

Progetto finanziato dalla Commissione Europea e gestito dall'Azienda Ospedaliera di Verona in collaborazione con il Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

Il progetto ha lo scopo stimare la prevalenza di HIV e Sifilide nella popolazione di uomini che fanno sesso con altri uomini (MSM), considerata una delle categorie a maggior rischio.

Il progetto, che è in linea con le priorità del “Piano di lavoro per il 2007” della Commissione Europea ed afferisce al Programma Comunitario di Salute Pubblica, coinvolge quattordici Paesi Europei (Italia, Belgio, Bulgaria, Germania, Spagna, Polonia, Lituania, Grecia, Romania, Portogallo, Inghilterra, Slovacchia, Slovenia e Svezia) ed ha incluso sia gli indicatori UNGASS sia le modalità dei sistemi di sorveglianza detti di seconda generazione.

Lo studio prevede di mettere a punto metodologie di sorveglianza innovative indirizzate a gruppi vulnerabili difficili da raggiungere (MSM) sperimentando sistemi di campionamento diversi (time location sampling e respondent driven sampling).

Progetto EMIS (European MSM Internet Survey on knowledge attitudes and behavior as to HIV and STI)

E' un'indagine europea che coinvolge enti governativi e non-governativi di 35 paesi europei (UE e paesi limitrofi) per conoscere i comportamenti e le attitudini degli MSM (uomini che fanno sesso con uomini) sull'HIV e sulle altre infezioni sessualmente trasmesse. L'indagine ha usato come modalità di raccolta dati un questionario disponibile su internet nei principali siti gay europei. EMIS è il primo studio in cui verranno direttamente confrontati dati sull'omosessualità, sul comportamento omosessuale, sulle malattie sessualmente trasmissibili, sull'efficacia di interventi di prevenzione e sull'omofobia e la discriminazione in Europa.

Caratteristiche delle persone che vivono con HIV/AIDS in Italia: uno studio cross-sectional Progetto finanziato dalla Ricerca finalizzata 2009. Gestito dal Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

Diverse tipologie di indagini epidemiologiche contribuiscono a delineare la dinamica dell'epidemia da HIV nel nostro Paese: la sorveglianza dei casi di AIDS, che fornisce informazioni sulle persone con la malattia conclamata e sui decessi ad essa correlati; la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (1), che provvede a dare indicazioni sulle caratteristiche delle persone che contraggono attualmente l'infezione e, infine, studi di prevalenza su particolari gruppi di popolazione che forniscono una fotografia sulla

diffusione dell'infezione da HIV in sottogruppi (donne in gravidanza, consumatori di sostanze per via iniettiva, donatori di sangue, maschi che fanno sesso con maschi, persone con una diagnosi di infezione sessualmente trasmessa, stranieri, carcerati) a diverso rischio di contagio.

Con l'introduzione, nel 1996, delle nuove terapie antiretrovirali (ART) è aumentata la sopravvivenza delle persone che vivono con l'HIV ed è diminuito il numero dei decessi correlati all'AIDS, trasformando così l'infezione da HIV in un'infezione cronica. Tuttavia, in Italia non sono disponibili informazioni in merito a quante sono le persone che vivono con l'infezione da HIV, quante di queste sono in trattamento antiretrovirale e quali sono le loro caratteristiche cliniche, immunologiche, virologiche e comportamentali.

Per questo motivo è stato progettato uno studio trasversale (*Characteristics of persons with HIV and AIDS in Italy: a cross-sectional study*) mirato a stimare il numero delle persone viventi infette con l'HIV (sia persone HIV positive che persone affette da AIDS) e a descrivere il loro profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico e terapeutico. Pertanto, in una prima fase è stata condotta un'indagine a livello nazionale per conoscere il numero dei centri clinici di Malattie Infettive, presenti in Italia che hanno in cura le persone HIV positive o in AIDS e che prescrivono e somministrano terapia antiretrovirale.

Diagnosi e prevenzione delle infezioni droga-correlate (DTPI).

Progetto finanziato dal Dipartimento per le Politiche Antidroga. Gestito dal Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

E' un progetto per promuovere ed incentivare lo screening, la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti e l'accesso precoce alle terapie nei Dipartimenti delle Dipendenze.

Nel corso degli ultimi anni si è osservata una progressiva diminuzione del testing per le patologie correlate alla tossicodipendenza sui soggetti in trattamento presso i Ser.T. Nella Relazione annuale al Parlamento 2010 (su dati 2009) si è osservato che per il 37,3% dei soggetti è disponibile l'esito di test per HIV, il 40% per HBV e il 46% per HCV. Se si considerano i test eseguiti sui soggetti che avrebbero dovuto essere testati nel periodo di

riferimento (anno 2009) tali percentuali si riducono ulteriormente; questo indica che l'esecuzione di test per patologie infettive correlate alla tossicodipendenza è di gran lunga basso rispetto al numero di soggetti testabili che risultano essere noti come negativi (da ritestare) e di cui non si è a conoscenza del dato sierologico (soggetti con test mai eseguito).

Questo ha comportato un ragguardevole ritardo nella diagnosi precoce relativamente a tali infezioni, con una riduzione dell'accesso anche alle terapie antiretrovirali e una maggior probabilità di trasmissione inconsapevole.

Generalmente i soggetti da sottoporre a test sono proprio quelli che, in relazione allo stato della loro negatività nota e pregressa, hanno necessità di essere monitorati sia per confermare lo stato di sieronegatività, che per identificare in fase precoce una eventuale e possibile siero conversione.

A supporto del miglioramento del tasso di testing, il Dipartimento Politiche Antidroga ha definito delle specifiche linee di indirizzo orientate all'applicazione di modalità proattive per incentivare l'offerta del testing per HIV, HBV e HCV e l'adesione volontaria a tali accertamenti.

L'obiettivo di questo studio, svolto dal Centro Operativo AIDS in collaborazione con il Dipartimento per le Politiche Antidroga, è la diffusione e promozione delle linee di indirizzo messe a punto dal DPA in collaborazione con il Ministero della Salute e il successivo monitoraggio dell'applicazione territoriale di dette linee di indirizzo e del numero delle persone tossicodipendenti testate, l'incremento della diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti e l'accesso precoce alle terapie antivirali.

Nel 2012 si è proceduto alla definizione della scheda raccolta dati e al tracciato record per l'invio on-line dei dati, alla organizzazione del flusso per l'invio dei dati e alla definizione dei Sert che prendono parte allo studio.

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

Finanziato dal Ministero della Salute Progetto CCM 2012 e coordinato dal Centro Operativo AIDS (COA) del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità

I dati annuali della sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti, raccolti ed aggregati a livello nazionale dal Centro Nazionale Sangue (CNS), mostrano l'esistenza di un numero di donatori confermati positivi all'infezione da HIV sia tra i donatori aspiranti o donatori alla prima donazione non differita, sia tra i donatori periodici o donatori alla prima donazione differita. In Italia, nel 2011, la prevalenza HIV tra i donatori nuovi è stata pari a 13,4 per 100.000 donatori, mentre l'incidenza HIV tra i donatori periodici è stata pari a 4,8 per 100.000 donatori. Dalla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti è emerso che i rapporti sessuali occasionali rappresentano circa il 70% dei fattori di rischio dichiarati dai donatori HIV positivi. Pertanto, seppur in presenza di accurate procedure di selezione pre-donazione, appare evidente che una quota di donatori supera la selezione non fornendo informazioni veritiere sui comportamenti a rischio. Le motivazioni della mancata dichiarazione del comportamento a rischio sono riconducibili a differenti ragioni: a) nessuna consapevolezza del rischio assunto; b) non corretta comprensione delle specifiche domande; c) timore di mancanza di riservatezza o di stigmatizzazione di un determinato comportamento. E' possibile, quindi, ipotizzare che l'elevata prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV tra i donatori di sangue sia in gran parte da attribuire ad una mancata o insufficiente percezione del rischio da parte di alcuni donatori o ad una loro erronea o insufficiente comprensione del materiale informativo e/o del questionario di pre-selezione. Questo studio osservazionale sui comportamenti a rischio di infezione dei donatori di sangue ha l'obiettivo di stimolare un miglioramento delle procedure di selezione del donatore di sangue, con particolare riferimento all'efficacia del materiale informativo e del questionario anamnestico come strumenti di intercettazione di donatori con comportamenti a rischio o ad alto rischio di contrarre l'infezione da HIV. In particolare gli obiettivi specifici dello studio sono quelli di migliorare la procedura di selezione dei donatori di sangue attraverso una più efficace identificazione dei comportamenti sessuali a rischio di infezione da HIV ed identificare i comportamenti sessuali a rischio di infezione da HIV assunti dai donatori nei 4 mesi precedenti la donazione e valutare la percezione del rischio da parte dei donatori stessi.

*Progetto CASA (progetto di ricerca operativa)**Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

Nel 2012, secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, 35 milioni di persone vivevano con l'HIV, di cui più di 30 milioni nei paesi a basso e medio reddito. Nella terza decade della pandemia, nonostante i notevoli sforzi da parte delle iniziative internazionali per la lotta all'HIV/AIDS, l'Africa subsahariana rimane la regione maggiormente colpita con più di 24 milioni di persone (adulti e bambini) che vivono con l'HIV. La fragilità dei sistemi sanitari dell'Africa subsahariana, la scarsa integrazione dei servizi e la mancanza di finanziamenti adeguati sono i principali ostacoli alla possibilità di garantire all'intera popolazione l'accesso ai servizi di prevenzione e cura e assicurare 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 progetto denominato CASA (Cohort of African people Starting Antiretroviral therapy) è un progetto di ricerca operativa per il miglioramento della cura delle persone con infezione da HIV. Coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, a partire dal 2012 e finanziato dal Ministero della Salute, il progetto si sviluppa attraverso un approccio olistico che prevede la formazione del personale sanitario, il potenziamento delle strutture laboratoristiche, il coinvolgimento delle Associazioni delle Persone con HIV e quello dei pazienti, oltre ad altri interventi mirati ad ottimizzare la terapia antiretrovirale. 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 i miglioramenti in campo sanitario e lo sviluppo economico del paese. Esso è svolto in partenariato tra Istituto Superiore di Sanità, Makelle University, e Tigray Health Bureau (THB), che ha piena "ownership" del progetto, il cui obiettivo generale è quello di contribuire ad arrestare ed invertire la diffusione delle principali communicable diseases (HIV/AIDS, TB, malaria, etc.) in Etiopia. Il progetto, con durata minima di 5 anni,

ha l'obiettivo specifico di migliorare la qualità della cura dei pazienti con infezione da HIV presso le strutture sanitarie partecipanti al progetto.

Progetto ESTHER.

Progetto finanziato dal Ministero della Salute

Il Programma Europeo ESTHER è stato creato nel 2001. L'accordo fondante è stato firmato a Roma, dai Ministri della Sanità Italiano e Francese. Il progetto ESTHER-Italia è inserito all'interno di un progetto europeo (Alleanza ESTHER) dove altri paesi europei sono gemellati con strutture africane per la messa a punto di progetti per la prevenzione e il controllo dell'HIV/AIDS. All'interno dell'Alleanza ESTHER sono previste attività collaborative tra i diversi gruppi europei per la realizzazione di progetti da svolgere nei paesi africani.

Obiettivo generale del progetto, in linea con il 6° obiettivo di Sviluppo del Millennio, è quello di contribuire a fermare ed invertire la diffusione dell'infezione da HIV attraverso la realizzazione di attività finalizzate ad un maggior controllo della malattia in termini di assistenza e cura.

Il Progetto si è esteso a diversi Paesi Europei (Spagna, Portogallo, Grecia, Germania, Norvegia, Lussemburgo) oltre all'Italia che ha da subito partecipato attivamente, anche grazie ad un finanziamento del Ministero della Salute all'Istituto Superiore di Sanità. Il progetto si avverrà, per tutta la sua durata, di un centro di coordinamento con sede presso l'Istituto Superiore di Sanità e con funzioni di supervisione e di monitoraggio di tutte le attività previste dal progetto.

I risultati prodotti beneficeranno la popolazione con HIV/AIDS dei paesi dell'Africa subsahariana che riceveranno vantaggi a medio-lungo termine sia in termini di riduzione della probabilità di decesso o morbosità, sia attraverso il miglioramento della loro qualità di vita.

3.3. RICERCA PSICO-SOCIO-COMPORTAMENTALE

La ricerca psico-socio-comportamentale è svolta dall'Unità Operativa Ricerca Psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI). I principali progetti portati avanti nell'anno 2012 sono stati:

AIDS & Mobility - National Focal Point italiano - Infectious diseases and migrants.

Progetto promosso dal Ministero della Salute

Il Progetto, coordinato nel nostro Paese, fin dal 1997, dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (RCF) del Dipartimento MIPI dell'ISS, 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 è quello di 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 70 esperti appartenenti a strutture pubbliche e non governative, 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, svolge attività di

formazione/aggiornamento per gli operatori socio-sanitari, nonché attività di consulenza per il Ministero della Salute nell'area della transculturalità.

La prevenzione dell'infezione da HIV e delle Infezioni Sessualmente Trasmesse attraverso l'intervento di counselling telefonico fornito dal Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Unità Operativa – RCF

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute

Obiettivo: Amplificazione e 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, in particolare, attraverso il contributo specifico rappresentato dall'attività di HIV/AIDS IST counselling telefonico svolta dal Servizio Telefono Verde AIDS/IST dell'Istituto Superiore di Sanità.

Ampliamento e consolidamento della Rete italiana dei servizi di counselling telefonico per la messa a punto di interventi di prevenzione dell'infezione da HIV

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute

Obiettivo: Promuovere strategie di prevenzione dell'infezione da HIV attraverso il contributo della Rete Nazionale dei Servizi di Counselling Telefonico (ReTe AIDS) coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità. Tale network è costituito da 22 Servizi di HIV/AIDS counselling telefonico appartenenti sia a Strutture Pubbliche, sia a Organizzazioni Non Governative presenti in 13 regioni.

Applicazione del Modello Operativo per favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della Tuberculosis in fasce di popolazioni migranti

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute

Obiettivo: Applicazione sul campo dei principi, delle strategie operative e delle metodologie comunicativo-relazionali individuate nel Modello Operativo per la diagnosi e per la presa in carico della persona immigrata con patologia infettiva messo a punto dai ricercatori dell'UO RCF con il contributo dell' Italian National Focal Point - Infectious Diseases and Migrant.

La finalità è quella di favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della Tubercolosi in fasce di popolazioni migranti.

Individuazione di indicatori di processo e di outcome nell'intervento di counselling telefonico mirato alla prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute

Obiettivo: Individuare indicatori specifici e valutare il processo e l'efficacia dell'intervento di HIV/AIDS/IST counselling telefonico nella relazione professionale tra operatore socio-sanitario impegnato nelle help line e persona a rischio o con patologie sessualmente trasmesse, attraverso il coinvolgimento della Rete dei Servizi HIV/AIDS/IST counselling (ReTe AIDS).

Nell'ultimo trimestre dell'anno 2012 sono stati approvati tre Accordi di Collaborazione che riguardano i seguenti progetti di ricerca:

Il Web: un nuovo alleato contro l'AIDS. Gestione dei flussi informativi Web per supportare le campagne informativo-educative sull'HIV e sulle Infezioni Sessualmente Trasmesse promosse dal Ministero della Salute

Promosso e finanziato dal Ministero della Salute

Obiettivo: Sperimentare un modello per l'amplificazione e l'ottimizzazione di interventi d'informazione sull'infezione da HIV e sulle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), integrando le Campagne Informativo-Educative del Ministero della Salute con la messa a punto di una strategia comunicativa web 2.0 da sviluppare nel tempo (vision pluriennale) attraverso differenti modalità e canali comunicativi.

Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute

Obiettivo: Sperimentare la fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili. Lo svolgimento del Progetto consentirà di

ottenere risultati atti a definire una base conoscitiva utile per attivare un Sistema innovativo di Sorveglianza di seconda generazione. Il Sistema di Sorveglianza, utilizzando indicatori forniti dall'ECDC potrà essere confrontato con altri Sistemi attivi in Europa e pertanto il quadro epidemiologico fornito periodicamente dall'ISS agli Organismi internazionali potrà risultare più completo e articolato.

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

Progetto promosso e finanziato dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per le Politiche Antidroga

Obiettivo: Il PPC 2 – Learning ha come obiettivo principale la realizzazione di un Coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la Prevenzione delle Patologie Correlate che raggruppi tutte le Regioni e Province autonome, al fine di realizzare un modello nazionale che faccia riferimento a linee di indirizzo concordate e condivise con le Regioni e PA che sia poi trasferito a tutti i servizi pubblici che si occupano di tossicodipendenza.

ATTIVITA' DI FORMAZIONE, DI CONSULENZA E DI CONTROLLO

4.1. ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E DI CONSULENZA (UO RCF)

Alcuni ricercatori dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione-Formazione del Dip. MIPI svolgono, dal 1991, attività di formazione/aggiornamento e consulenza, intra ed extramurale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico rivolto ad operatori psico-socio-sanitari del Servizio Sanitario Nazionale, di ONG e di Associazioni di Volontariato impegnati in differenti ambiti, riguardanti le malattie infettive con particolare riferimento all'HIV/AIDS/IST. Nel tempo sono stati formati e aggiornati un totale di oltre 8.500 operatori. In particolare, nel 2012 sono stati svolti a livello intramurale otto corsi di formazione per un totale di circa 300 operatori psico-socio-sanitari formati.

A livello extramurale, nel 2012 sono stati invece realizzati tre corsi di formazione in differenti aree geografiche per un totale di 120 operatori psico-socio-sanitari formati.

Inoltre, nell'ambito di tale attività, sono stati avviati interventi di educazione alla salute, intra ed extra murale, rivolti a studenti in collaborazione con Istituti Scolastici, Servizi Territoriali e Università, svolti attraverso incontri seminari e interventi di *peer education*.

Nell'anno 2012 l'attività di consulenza è stata svolta con il Ministero della Salute, con Università statali e, trasversalmente, con altri Dipartimenti dell'Istituto Superiore di Sanità.

4.2. ATTIVITÀ DI CONTROLLO DEI PRESIDI DIAGNOSTICI PER L'INFEZIONE DA HIV

Il Reparto "Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo", del Centro Nazionale AIDS dell'ISS è coinvolto nel controllo dei presidi diagnostici di laboratorio per l'infezione da HIV. Pertanto, nel corso del 2012, sono continuati gli studi per l'aggiornamento sulle nuove metodiche e le strategie per la diagnosi di infezione da HIV.

PRODUZIONE BIBLIOGRAFICA PIU' RILEVANTE

Nel corso del 2012, 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.

Tuttavia, preme fare presente che la produzione scientifica sull'HIV/AIDS di ricercatori dell'ISS, ed in genere in Italia, si è andata assottigliando negli anni (come evidenziato dalla bibliografia anno per anno riportata nelle relazioni precedenti), non certamente per incapacità dei gruppi di ricerca, ormai consolidati negli anni 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, porta, 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 noto, sulle credenziali di alta qualità scientifica e di produzione bibliografica dei gruppi proponenti.

Infine, va evidenziato che, nonostante i dati nazionali ed internazionali indichino che l'AIDS non è una malattia sotto completo controllo, i finanziamenti per la sua sorveglianza, in Italia, in particolare il monitoraggio delle nuove forme molecolari del virus che si stanno sempre più diffondendo sul territorio nazionale, sono scarsi e 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.

Si riportano, di seguito, alcune tra le più significative pubblicazioni sull'HIV/AIDS dell'anno 2012 da parte dei ricercatori ISS.

1. Barillari G, Iovane A, Bacigalupo I, Palladino C, Bellino S, Leone P, Monini P, Ensoli B. Ritonavir or saquinavir impairs the invasion of cervical intraepithelial neoplasia cells via a reduction of MMP expression and activity. "AIDS", 26:909-19, 2012.
2. Baroncelli S., Galluzzo C.M., Weimer L.E., Pirillo M.F., Volpe A., Mercuri A., Cavalli A., Fragola V., Monno L., Degli Antoni A., Ladisa N., Bucciardini R., Floridia M. Evolution of proviral DNA HIV-1 tropism under selective pressure of maraviroc-based therapy. "J Antimicrob Chemother" 67:1479-85, 2012.
3. Borsetti A, Maggiorella MT, Sernicola L, Bellino S, Ferrantelli F, Belli R, Fulgenzi D, Mee ET, Rose NJ, Cafaro A, Ensoli B, Titti F. Influence of MHC class I and II haplotypes on the experimental infection of Mauritian cynomolgus macaques with SHIVSF162P4cy. "Tissue Antigens" 80:36-45, 2012.
4. Casari S, Suligoi B, Camoni L, Pavan A, Macchi L, Capelli M, Paraninfo G, Compostella S, Castelli F, Carosi G, Donato F; NU.DI.H. Study Group. Epidemiological and clinical characteristics and behaviours of individuals with newly diagnosed HIV infection: a multicentre study in north Italy. "J Prev Med Hyg" 53:190-4, 2012.

5. Bucciardini R, D’Ettorre G, Baroncelli S, Ceccarelli G, Parruti G, Weimer L, Fragola V, Galluzzo CM, Pirillo MF, Lucattini S, Bellagamba R, Franisci D, Ladisa N, Degli Antoni A, Guaraldi G, Manconi P.E, Vullo V, Preziosi R, Cirioni O, Verucchi G, Florida M. ISS-NIA Study Group. Virological failure at one year in triple-class experienced patients switching to raltegravir-based regimens is not predicted by baseline factors. “Int J STD AIDS”, 23:459-63, 2012.
6. Falcone G, Mazzola A, Michelini F, Bossi G, Censi F, Biferi MG, Minghetti L, Florida G, Federico M, Musio A, Crescenzi M. Cytogenetic analysis of human cells reveals specific patterns of DNA damage in replicative and oncogene-induced senescence. “Aging Cell”. doi: 10.1111/accel.12034. 2012.
7. Federico M. From virus-like particles to engineered exosomes for a new generation of vaccines. “Future Virology” 7:473-482, 2012.
8. Galluzzo C.M., Liotta G., Andreotti M., Luhanga R., Jere H., Mancinelli S., Maulidi M., Sagno J.B., Pirillo M., Erba F., Amici R., Ceffa S., Marazzi M.C., Vella S., Palombi L., Giuliano M. Emergence of lamivudine resistance hepatitis B virus mutations in pregnant women infected with HBV and HIV receiving antiretroviral prophylaxis for the prevention of mother-to-infant transmission in Malawi. “J Med Virol”, 84:1553-1557, 2012.
9. Lattanzi L, Federico M. A strategy of antigen incorporation into exosomes: Comparing cross-presentation levels of antigens delivered by engineered exosomes and by lentiviral virus-like particles. “Vaccine” 30:7229-37. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.010. 2012.

10. Luzi AM, Colucci A. Communication and Research: A Possible Integration. “Rapporti ISTISAN” 13/6:69-74, 2012.
11. Luzi AM, Colucci A, Suligoì B. (A cura di) La normativa italiana in materia di HIV, AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST). “Rapporti ISTISAN” 12/8, 2012.
12. Luzi AM, Area tematica 2 – Prevenzione dei DCA, Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) negli adolescenti e nei giovani adulti (conferenza di consenso). “Rapporti ISTISAN” 13/6, 2012.
13. Marsili G, Remoli AL, Sgarbanti M, Perrotti E, Fragale A, Battistini A. HIV-1, interferon and the interferon regulatory factor system: An interplay between induction, antiviral responses and viral evasion. *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2012 Aug;23(4-5):255-70. Epub 2012 Jun 27.
14. Monini P, Cafaro A, Srivastava IK, Moretti S, Sharma VA, Andreini C, Chiozzini C, Ferrantelli F, Cossut MR, Tripiciano A, Nappi F, Longo O, Bellino S, Picconi O, Fanales-Belasio E, Borsetti A, Toschi E, Schiavoni I, Bacigalupo I, Kan E, Sernicola L, Maggiorella MT, Montin K, Porcu M, Leone P, Leone P, Collacchi B, Palladino C, Ridolfi B, Falchi M, Macchia I, Ulmer JB, Buttò S, Sgadari C, Magnani M, Federico M, Titti F, Banci L, Dallochio F, Rappuoli R, Ensoli F, Barnett SW, Garaci E, Ensoli B. HIV-1 Tat promotes integrin-mediated HIV transmission to dendritic cells by binding Env spikes and competes neutralization by anti-HIV antibodies. “*PLoS One*” 7:e48781. doi: 10.1371. 2012.
15. Mulieri I, Taglieri FM. Book Reviews: Tra normalità e rischio. Manuale di psicologia dello sviluppo e dell'adolescenza. “*Ann Ist Super Sanità*” 48: 207-209, 2012.

16. Murfuni I, De Santis A, Federico M, Bignami M, Pichierri P, Franchitto A. Perturbed replication induced genome wide or at common fragile sites is differently managed in the absence of WRN. "Carcinogenesis" 33:1655-63, 2012.
17. Negri DR, Rossi A, Blasi M, Michelini Z, Leone P, Chiantore MV, Baroncelli S, Perretta G, Cimarelli A, Klotman ME, Cara A. Simian immunodeficiency virus-Vpx for improving integrase defective lentiviral vector-based vaccines. "Retrovirology" 22;9:69, 2012.
18. Ndimande J, Tavoschi L, Capria F, Moeketsi J, Buttò S, Nchabeleng N, Levendal E, Asia B, Monini P, Ensoli B. Conduct of an observational study to set up an HIV therapeutic vaccine clinical trial study brings quality improvement within the Public Health sector in South Africa. Rendez-Vous 2012, Thunder Bay Canada October 9-14.
19. Palombi L., Pirillo M.F., Andreotti M., Liotta G., Erba F., Sagnò J.B., Maulidi M., Ceffa S., Jere H., Marchei E., Pichini S., Galluzzo C.M., Marazzi M.C., Vella S., Giuliano M. Antiretroviral prophylaxis for breastfeeding transmission in Malawi: drug concentrations, virological efficacy and safety. "Antivir Ther", 17:1511-1519, 2012.
20. Remoli AL, Marsili G, Battistini A, Sgarbanti M. The development of immune-modulating compounds to disrupt HIV latency. "Cytokine & Growth Factor Rev." 23:159-72. Epub 2012 Jul 4. I.F. 7.8.
21. Rondy M, Wiessing L, Hutchinson SJ, Matheï C, Mathis F, Mravcik V, Norden L, Rosińska M, Scutelnicuic O, Suligoï B, Vallejo F, VAN Veen M, Kretzschmar M. Hepatitis C prevalence in injecting drug users in Europe, 1990-2007: impact of study recruitment setting. "Epidemiology Infection" 17:1-10, 2012.

22. Suligoi B, Camoni L, Boros S, Regine V, Pugliese L, Santaquilani M, Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2011. "Notiziario ISS", Volume 25, numero 10, supplemento 1, 2012.

€ 8,40



170970002890