



# *Ministero della Salute*

---

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

## *Relazione al Parlamento 2018*

---

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



## **INDICE**

### **Lista degli acronimi e delle abbreviazioni**

pag. 5

### **Presentazione**

pag. 8

## **ATTIVITÀ DEL MINISTERO DELLA SALUTE**

pag. 13

### **Introduzione**

#### **1.1 Iniziative informativo-educative per la prevenzione e la lotta contro l'HIV/AIDS**

pag. 14

#### **1.2 Comitato Tecnico Sanitario (CTS), Sezione L e M**

pag. 22

#### **1.3 Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2018**

pag. 31

#### **1.4 Progetti di ricerca. Area Progettuale Prevenzione AIDS**

pag. 34

#### **1.5 Programma CCM – Area progettuale 2018**

pag. 46

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

pag. 53

#### **1.7 Bando della ricerca finalizzata**

pag. 65

#### **1.8 Legge 5 giugno 1990, n. 135: finanziamenti**

pag. 67

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

pag. 68

### **Introduzione**

#### **2.1 Attività di sorveglianza e di servizio**

pag. 70

#### **2.2 Attività di ricerca:**

pag. 96

#### **2.3 Attività di formazione, di consulenza e di controllo**

pag. 147

#### **2.4. Pubblicazioni rilevanti**

pag. 149



# *Lista degli acronimi e delle abbreviazioni*

---

**AI:** Avidity Index  
**AIDS:** Acquired Immunodeficiency Syndrome  
**AIFA:** Agenzia Italiana del Farmaco  
**aMASE:** Advancing Migrant Access to health Services in Europe  
**APOBEC3A:** Apolipoprotein B mRNA editing Enzyme, Catalytic polypeptide-like 3A  
**ART:** Antiretroviral Therapy  
**ASL:** Azienda Sanitaria Locale  
**BALB/C:** Bagg Albino Laboratory Bred strain/genotype  
**bNAb:** Broadly Neutralizing Antibodies  
**cART:** Combined Antiretroviral Therapy  
**CC:** cancro della cervice uterina  
**CCL2:** C-C motif Chemokine Ligand  
**CCM:** Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie  
**CCR5:** C-C Chemokine Receptor type 5  
**CD:** Cluster Difference  
**CHWs:** Community Health Workers  
**CI:** Confidence Interval  
**CIN:** Neoplasia Intraepiteliale Cervicale  
**CKS:** Classical Kaposi's Sarcoma  
**COA:** Centro Operativo AIDS  
**CRF:** Circulating Recombinant Forms  
**CRO:** Centro Riferimento Oncologico oppure Contract Research Organization  
**CTS:** Comitato Tecnico Sanitario  
**CXCL-10:** CXC Chemokine Ligand 10  
**DAA:** Direct Acting Antiviral  
**DC:** Dendritic Cell  
**DGCOREI:** Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei ed internazionali  
**DGCS:** Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo  
**DGPRES:** Direzione Generale della Prevenzione sanitaria  
**DHIS:** District Health Information System  
**DM:** Decreto Ministeriale  
**DNA:** Deoxyribonucleic Acid  
**DPA:** Dipartimento Politiche Antidroga  
**DPP4:** Dipeptidil-Peptidasi IV  
**DTPI:** Diagnosi e Terapia Precoce delle Infezioni droga-correlate  
**EAVI:** European AIDS Vaccine Initiative  
**ECDC:** European Center for Disease prevention and Control

**ELISA:** Enzyme-Linked Immunofluorescent Assay  
**EMZ:** Ethno Medical Centre  
**Env:** Envelope  
**Gag:** Group Antigens  
**GARPR:** Global AIDS Response Progress Reporting  
**GCLP:** Good Clinical Laboratory Practice  
**GCP:** Good Clinical Practice  
**GFP:** Green Fluorescent Protein  
**GMP:** Good Manufacturing Practice  
**GLP:** Good Laboratory Practice  
**GTID:** Gruppo Tecnico Interregionale delle Dipendenze  
**GTP:** Guanosin 5'-Triphosphate  
**GTPasi:** Enzima idrolizzante GTP  
**HAART:** Highly Active Antiretroviral Therapy  
**HBV:** Hepatitis B Virus  
**HCV:** Hepatitis C Virus  
**HIV:** Human Immunodeficiency Virus  
**HTI:** HIVACAT T-cell Immunogen  
**HUVEC:** Human Umbilical Vein Endothelial Cells  
**IDLV:** Integrase Defective Lentiviral Vector  
**IDU:** Injecting Drug User  
**IFN:** Interferon  
**IFO:** Istituti Fisioterapici Ospitalieri  
**IND:** Indinavir  
**IP-10:** IFN-inducible Protein 10  
**IQR:** Interquartile Range  
**ISS:** Istituto Superiore di Sanità  
**IST:** Infezioni a Trasmissione Sessuale  
**IRCCS:** Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico  
**ISTAT:** Istituto Nazionale di Statistica  
**KS:** Kaposi's Sarcoma  
**MAE:** Ministero Affari Esteri  
**MCC:** Medicines Control Council  
**MdS:** Ministero della Salute  
**MeCRU:** Medunsa Clinical Research Unit  
**mL:** Millilitro  
**MMP:** Metalloproteasi della Matrice  
**MRC:** Medical Research Council  
**MSM:** Men who have Sex with Men (Maschi che fanno Sesso con Maschi)  
**M to F:** transgender da Maschile a Femminile  
**MU:** Mekelle University

**MX1:** Myxovirus Resistance Protein 1  
**NDOH:** National Department of Health  
**NFDR:** Non Fattori Di Rischio  
**NFP:** National Focal Point  
**NHP:** Non Human Primates  
**NIMART:** Nurse Initiated Management of ART  
**OBS:** Observational Study  
**OMS:** Organizzazione Mondiale della Sanità  
**ONG:** Organizzazione Non Governativa  
**PA:** Provincia Autonoma  
**PBMC:** Peripheral Blood Mononuclear Cells  
**PI:** Protease Inhibitor  
**Pol:** Polymerase  
**PEP:** profilassi post esposizione  
**PLWHA:** persone che vivono con HIV AIDS  
**PrEP:** profilassi pre esposizione  
**PWUD:** Persone che usano droghe  
**RCF:** Ricerca psico-socio Comportamentale, Comunicazione, Formazione  
**RDS:** Respondent Driven Sampling  
**RNA:** Ribonucleid Acid  
**RNAIDS o RAIDS:** Registro Nazionale AIDS  
**Ser.D:** Servizi per le Dipendenze  
**Ser.T:** Servizi per le Tossicodipendenze  
**SIV:** Simian Immunodeficiency Virus  
**SOP:** Standard Operating Procedures  
**SSN:** Servizio Sanitario Nazionale  
**SVEU:** Simian Vaccine Evaluation Unit  
**TasP** trattamento come prevenzione  
**Tat:** Transactivator of Transcription protein  
**TB:** Tubercolosi  
**THB:** Tigray Health Bureau  
**TLS:** Time and Location Sampling  
**TV AIDS e IST:** Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse  
**UE/AEE:** Unione Europea/Area Economica Europea  
**UNAIDS:** United Nations Programme on HIV/AIDS  
**UNGASS:** United Nations General Assembly Special Session  
**UO:** Unità Operativa  
**WHO:** World Health Organization  
**WSUHVRU:** Walter Sisulu University HIV Virus Research Unit  
**µL:** Microlitro

# Presentazione

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

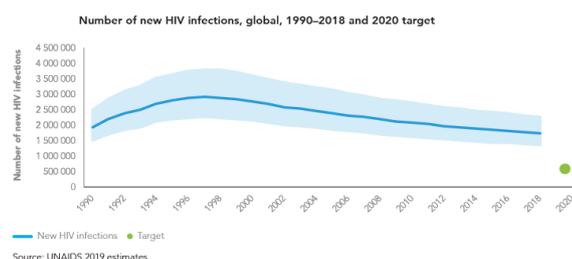
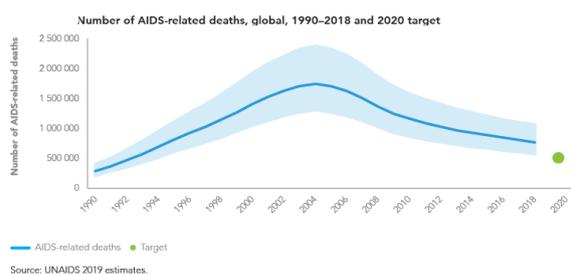
Le attività svolte dal Ministero sono illustrate con riferimento ai settori della informazione, della prevenzione, della diagnosi, della terapia, dell'assistenza e dell'attuazione di progetti di ricerca.

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

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

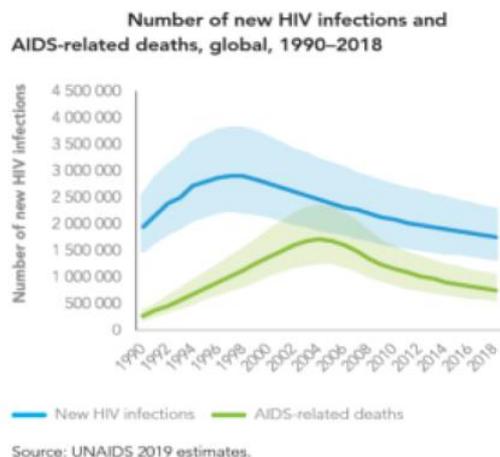
## Epidemiologia a livello globale

Secondo il recente Report UNAIDS 2019, il numero delle nuove infezioni da HIV a livello globale continua a diminuire. Le stime mostrano un calo delle nuove infezioni, in tutte le età, passando da un picco di 3,4 milioni nel 1996 a 1,7 milioni nel 2018. Tuttavia, i progressi ottenuti nella lotta all'infezione da HIV sono molto più lenti di quanto gli organismi internazionali (UNAIDS, OMS, ECDC) abbiano programmato per raggiungere l'obiettivo di 500.000 nuove infezioni nel 2020.



I dati più recenti mostrano che la riduzione dei decessi dovuti a malattie correlate all'AIDS è determinata in larga misura dal costante incremento dell'accesso alla terapia antiretrovirale, ma non abbastanza rapidamente da raggiungere gli obiettivi attesi. Il numero di decessi ogni anno nel mondo per malattie correlate all'AIDS tra le persone con HIV (di tutte le età) è sceso da un picco di 1,9

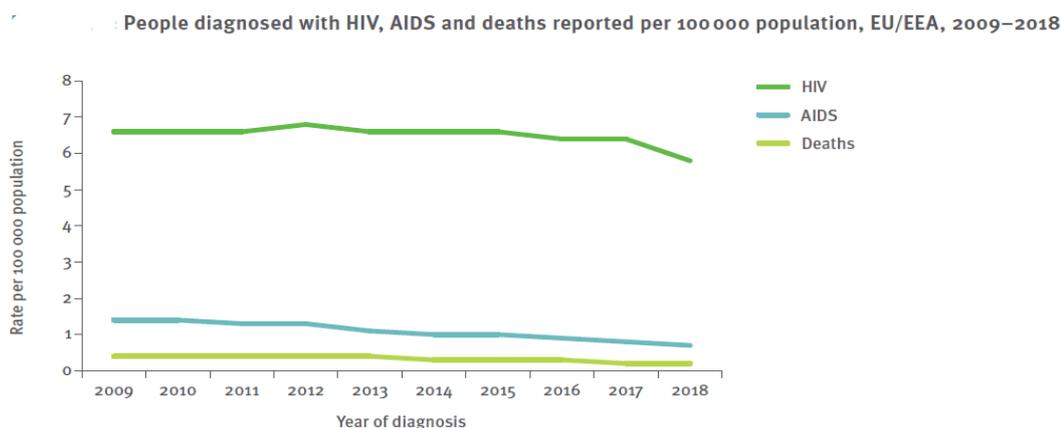
milioni di persone nel 2004 a 770.000 nel 2018. Dal 2010, la mortalità legata all'AIDS è diminuita del 33 %.



L'Africa orientale e meridionale, continuano a essere le regioni più colpite dall'HIV, con aumenti preoccupanti delle nuove infezioni da HIV nell'Europa dell'est e in Asia centrale (29%), in Medio Oriente e nel Nord Africa (10%) e in America Latina (7%). Ad oggi sono quasi 38 milioni le persone che convivono con HIV e oltre 23 milioni hanno accesso alle terapie antiretrovirali.

### *Epidemiologia a livello europeo*

Gli ultimi dati forniti dall'ECDC (Centro Europeo per il controllo delle Malattie) e dalla Regione Europea OMS, riferiti al 2018, riportano 26.164 nuove diagnosi di infezione da HIV nei 31 paesi della UE/AEE.



Note: Rates exclude countries not reporting consistently over the period: Sweden (AIDS and AIDS-deaths), Italy and Denmark (AIDS deaths)

(Fonte ECDC/WHO EU)

Nel 2018 sono stati diagnosticati 3.235 casi di AIDS nei Paesi UE/AEE, il 72% di queste diagnosi generalmente sono state effettuate entro 90 giorni dalla diagnosi di HIV, indicando che la maggior parte dei casi di AIDS sono dovuti a diagnosi tardiva di infezione da HIV.

La trasmissione dell'HIV rimane, pertanto, uno dei principali problemi di sanità pubblica colpendo milioni di persone della Regione europea dell'OMS, in particolare nei paesi dell'Europa dell'est. A oltre 140.000 persone, nel 2018, è stata diagnosticata l'infezione da HIV con un tasso di incidenza di 16,2 per 100.000 abitanti. Il 79% dei casi sono stati diagnosticati nei paesi dell'est e il 16% nell'UE/AEE. I dati di sorveglianza indicano, nella regione europea dell'OMS, un trend di incremento delle nuove diagnosi di HIV anche se ad un ritmo più lento rispetto al passato. Negli ultimi tre anni, in Russia si è osservato un arresto della crescita, alcuni segnali di stabilizzazione sono stati rilevati in Ucraina. Ciò ha contribuito alla stabilizzazione globale dell'epidemia nei paesi dell'Est.

### *Epidemiologia a livello nazionale*

In Italia, i dati disponibili più recenti indicano che nel 2017, sono state segnalate 3.443 nuove diagnosi di infezione da HIV (questo numero potrebbe aumentare nei prossimi anni a causa del ritardo di notifica) pari a un'incidenza di 5,7 nuovi casi di infezione da HIV ogni 100.000 residenti. L'Italia, in termini di incidenza delle nuove diagnosi HIV, si colloca nella media dei Paesi dell'Unione Europea (5,8 casi per 100.000 residenti). L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è diminuita lievemente tra il 2012 e il 2015, mostrando un andamento pressoché stabile dal 2015 al 2017. Nel 2017, tra le regioni con un numero superiore a un milione e mezzo di abitanti, le incidenze più alte sono state registrate in Lazio, Liguria e Toscana. Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2017 sono maschi nel 76,2% dei casi. L'età mediana è di 39 anni per i maschi e di 34 anni per le femmine. Nel 2017, la maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è attribuibile a rapporti sessuali non protetti, che costituiscono l'84,3% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 45,8%; maschi che fanno sesso con maschi – MSM 38,5%).

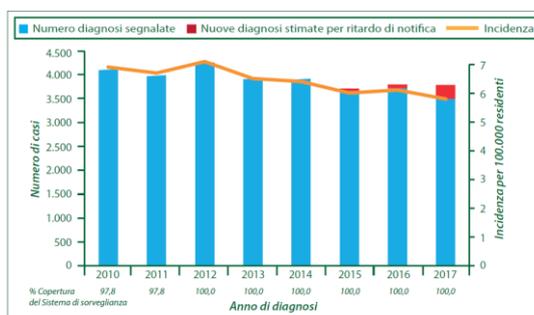


Figura 1 - Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV e incidenza per anno di diagnosi (2010-2017)

(Fonte COA ISS)

Dall'inizio dell'epidemia (1982) a oggi sono stati segnalati 69.734 casi di AIDS, di cui 44.814 deceduti fino al 2015. Nel 2017 sono stati diagnosticati 690 nuovi casi di AIDS pari a un'incidenza di 1,1 nuovi casi per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS è in lieve costante diminuzione negli ultimi quattro anni. È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presenta un'infezione fungina, mentre è aumentata la quota di pazienti con un'infezione virale o un tumore. Nel 2017, meno del 20% delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Nel tempo è aumentata la proporzione delle persone con nuova diagnosi di AIDS che ignora la propria sieropositività e ha scoperto di essere HIV positiva nei pochi mesi precedenti la diagnosi di AIDS, passando dal 20,5% del 1996 al 73,9% del 2017.

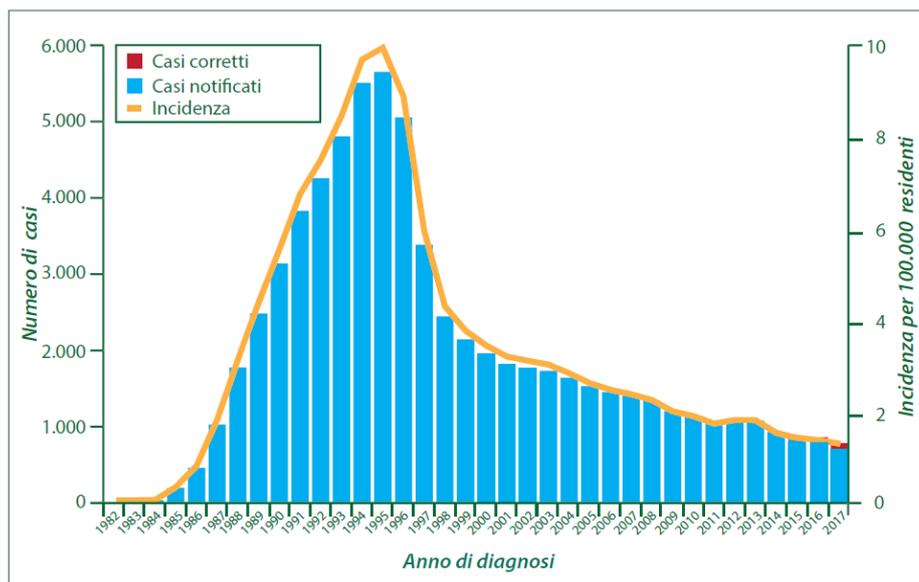


Figura 12 - Numero dei casi di AIDS e incidenza per anno di diagnosi, corretti per ritardo di notifica (1982-2017)

(Fonte COA ISS)

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

L'infezione da HIV e l'AIDS non sono problemi superati, ed è per questo che bisogna impegnarsi per raggiungere gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali. Al riguardo si evidenziano alcune criticità quali l'incapacità di disporre di dati e informazioni strategiche sulle popolazioni chiave e quindi di rispondere alle relative richieste da parte degli organismi internazionali. Altra criticità è rappresentata dai ritardi di notifica dei nuovi casi di diagnosi di infezione da HIV, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi al momento in cui la

notifica perviene al Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità. Ciò determina una sottostima nel numero di nuovi casi.

In ambito penitenziario sono emersi diversi problemi evidenziati anche grazie ai progetti finanziati dal Ministero della salute. Innanzitutto la mancanza di farmaci salvavita; la scelta del tipo di trattamento da somministrare sulla base di variabili del tutto estranee alla sfera sanitaria della persona detenuta; l'assenza di raccordo e di cooperazione tra servizi medici dentro e fuori dal carcere, in particolare per ciò che attiene al trattamento delle dipendenze; la mancanza di continuità delle cure che si riscontra, peraltro, non solo nel momento del rilascio in libertà ma anche in quello del trasferimento presso un altro istituto penitenziario.

La lotta all'HIV e AIDS ha sempre rappresentato una priorità per il Ministero della Salute e su cui si deve continuare ad investire con ogni energia. La Legge 135/90 si è proposta obiettivi che sono stati, nella maggior parte, raggiunti, come quelli riferiti all'assistenza e alla formazione del personale sanitario, ma restano aspetti non ancora risolti, primo fra tutti il persistere della diffusione dell'infezione e al contempo emergono nuove problematiche.

Dopo trenta anni si rende, quindi, necessaria una revisione della legge, già prevista nell'Intesa Stato-Regioni del 2017 sul Piano Nazionale AIDS (PNAIDS), adeguandola ai cambiamenti, epidemiologici e socio-assistenziali, che si sono verificati nell'evoluzione dell'infezione da HIV.

Nella discussione dovranno essere coinvolti tutti gli attori che operano nel campo dell'HIV, le istituzioni, le due Sezioni per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario (Sezione per la lotta contro l'AIDS e Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS), i clinici e i ricercatori del settore, le associazioni dei pazienti e di volontariato per la lotta all'AIDS, le società scientifiche.

I successi ottenuti nel trattamento dell'HIV dimostrano che c'è un ampio margine per intervenire. Le persone che vivono con l'HIV conducono oggi una vita più lunga e più sana. Ma c'è ancora tanta strada da percorrere.

*Roberto Speranza*

# *Attività del Ministero della salute*

---

## **Introduzione**

Nel 2018 il Ministero della salute ha svolto diverse attività, in tema di HIV e AIDS, riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, l'assistenza e la cura, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno dell'attività del volontariato.

Nell'ambito della promozione delle attività di prevenzione delle infezioni da HIV e delle attività di sostegno alle persone affette da tale patologia, nel 2018, il Ministero della salute ha gestito e coordinato la predisposizione di documenti per l'implementazione del Piano Nazionale di interventi contro HIV e AIDS (PNAIDS).

Tra le attività riconducibili al Ministero vi sono anche quelle realizzate in collaborazione con il Comitato tecnico sanitario (CTS): Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sez. L) e Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M) (ai sensi del DPR 28 marzo 2013, n. 44 - Regolamento recante il riordino degli organi collegiali ed altri organismi operanti presso il Ministero della salute, ai sensi dell'articolo 2, comma 4, della legge 4 novembre 2010, n. 183). Tali attività sono descritte in un apposito paragrafo, con l'indicazione dei lavori svolti e dei documenti predisposti come previsto dalla legge n. 135/1990.

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

---

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

In particolare, presso la Direzione generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali è stato costituito un gruppo di lavoro per la comunicazione composto da membri designati delle due diverse sezioni del CTS e da dirigenti della Direzione generale della prevenzione sanitaria. L’istituzione di tale gruppo consente una piena concertazione e condivisione delle iniziative di informazione e comunicazione in tutte le fasi del processo - dalla progettazione alla realizzazione - nell’ottica indicata dal Piano nazionale AIDS.

Tanto premesso, nel 2018 sono state realizzate diverse iniziative di comunicazione così connotate:

- sono incentrate sul tema delle infezioni sessualmente trasmesse e non solo sull’HIV
- riguardano le principali misure di prevenzione (uso del preservativo)
- ricordano di effettuare il test dell’HIV
- invitano a rivolgersi al Telefono verde AIDS e infezioni sessualmente trasmesse
- si sono svolte non solo a ridosso del 1° dicembre “Giornata mondiale della lotta all’AIDS” ma nell’arco dell’anno su indicazione del Comitato Tecnico Sanitario.

In sintesi le iniziative realizzate:

1. una campagna di comunicazione tradizionale
2. una campagna social con alcuni dei principali *you tubers* italiani.

È proseguita nell’anno la campagna di comunicazione “**Con l’HIV non si scherza, proteggiti te stesso e gli altri**” lanciata il 1° dicembre 2017 in occasione della Giornata mondiale e rivolta ad un target di giovani adulti.

La campagna ha l'obiettivo di ricordare a tutti che l'HIV e le altre infezioni sessualmente trasmesse sono più diffuse di quanto si pensa. Oltre a richiamare l'attenzione sul tema, fornisce anche indicazioni chiare sugli strumenti di prevenzione da adottare per combattere il diffondersi del contagio. La campagna segue un approccio innovativo per il tema: il tono è leggero, ironico e complice con lo spettatore. Il Ministero, con tale scelta comunicativa, ha voluto affermare che un argomento di salute molto importante e serio come l'HIV e le infezioni sessualmente trasmesse può essere trattato più efficacemente senza calcare troppo toni drammatici ma con un linguaggio semplice ed empatico.

La campagna prevede due spot video della durata di 30": una versione maschile e una femminile. Ideatore e protagonista dello spot è Dario Vergassola, attore televisivo e teatrale, l'interpretazione femminile è affidata alla nota attrice Giulia Michelini. Entrambi contestualizzano il messaggio di prevenzione in una situazione di vita comune nella quale il destinatario può facilmente riconoscersi ed identificarsi. Lo spot ricorda con immagini esplicite, con un linguaggio semplice e diretto come, in previsione di un rapporto sessuale, sia importante prendere il preservativo da portare con sé. Una voce fuori campo sottolinea che *“Le infezioni sessualmente trasmesse sono più diffuse di quanto pensi. Usa il preservativo. Proteggi te stesso e gli altri. Con l'HIV non si scherza.”*

La campagna nel corso del 2018 è stata trasmessa nuovamente in **televisione** sugli spazi gratuiti messi a disposizione dal Dipartimento dell'informazione dell'editoria della Presidenza del Consiglio dei Ministri sulle emittenti della RAI.

La campagna è stata, inoltre, veicolata sugli impianti urbani di **affissione pubblicitaria** nelle città di Roma e Milano in punti strategici della città con particolare visibilità (*visual* del testimonial Dario Vergassola).

Per quanto attiene alla valutazione della campagna *“Con l'HIV non si scherza”* preme ricordare sinteticamente i risultati già illustrati nella Relazione del 2017. L'indagine post advertising (svolta da Format Research - metodo Cawi e Cati campione 1000 intervistati 18-64 anni) ha dimostrato l'efficacia della campagna e dell'approccio adottato. La scelta di utilizzare un tono ironico nel trattare un argomento serio come quello dell'HIV è stata considerata senz'altro positiva. Almeno 9 intervistati su 10 hanno considerato il *claim* efficace e chiaro il messaggio di prevenzione. Molto apprezzati e riconosciuti dagli intervistati sono stati i testimonial della campagna, considerati dal campione come credibili ed adeguati. A seguito della visione dello spot il 54,2% del campione ha dichiarato di aver riflettuto sui propri comportamenti.

Tali risultati sono stati confermati anche dalle *survey* e dai diversi *focus group* realizzati in autonomia dall'Istituto superiore di sanità nel corso del 2018 come previsto dall'accordo di collaborazione stipulato con la Direzione generale della comunicazione del Ministero della salute.

È stata eseguita una *survey* presso gli utenti del Telefono verde AIDS e IST per registrare il gradimento degli spot. L'indagine, rivolta ad utenti di entrambi i sessi con un'età maggiore di 18 anni, si è avvalsa di un breve questionario anonimo, somministrato al termine dell'intervento di *counselling* specifico ricevuto su HIV/AIDS/IST. Per il 73,8% gli spot sono risultati essere chiari, utili e comprensibili e per il 47,6% è da apprezzare il linguaggio scherzoso, leggero ed ironico (il restante 52,4% non si è espresso in merito).

Gli spot sono pubblicati sul canale *you tube* del Ministero della salute e sul canale *you tube* di uniti contro l'AIDS dell'Istituto superiore di sanità.

Inoltre, la campagna è stata promossa sui principali **social media**. I video sono stati lanciati con attività di social advertising sulla piattaforma Google nei canali del Ministero della salute.

Sul canale di **YOU TUBE del Ministero della salute** i risultati dei video *Michelini e Vergassola* sono i seguenti:

<b>VIEWS</b>	<b>Data pubblicazione</b>	<b>like</b>	<b>dislike</b>
1.209.072	1/12/2017	138	18
Dati aggiornati al 24/5/2019			

Sulla pagina **FACEBOOK del Ministero della salute** i risultati dei video *Michelini e Vergassola* sono i seguenti:

<b>VIEWS</b>	<b>Copertura (reach)</b>	<b>Reazioni like</b>	<b>condivisioni</b>
59.034	145.580	2330	273
Dati aggiornati al 24/5/2019			

Di concerto con l'Istituto superiore di sanità, nell'ambito dell'accordo di collaborazione, con una parte dell'investimento sono state veicolati gli spot e le foto della campagna anche sui social.

È stata aperta una pagina facebook specifica per la campagna. Nonostante i pochi giorni di sponsorizzazione e l'utilizzo di un canale neonato per una campagna social su Facebook (che implica una mancanza di fanbase, essenziale per la crescita della performance, in termini di

interazioni spontanee organiche che fanno da tappeto alla campagna esistente) la campagna ha registrato i seguenti risultati. I dati sono stati comunicati dall'Istituto superiore di sanità.

Sulla pagina **FACEBOOK questaserausiamo il preservativo** i risultati dei video *Michelini e Vergassola* sono i seguenti

<b>VIEWS</b>	<b>Persone raggiunte</b>	<b>Click sul link</b>	<b>condivisioni</b>
157.919	731.384	60.855	308
Dati aggiornati al 24/5/2019			

I video Michelini e Vergassola sono stati diffusi anche su **Instagram**, registrando - 114.986 visualizzazioni.

Inoltre, i video sono stati promossi con social advertising sulla piattaforma di Google su you tube e campagna display, sul canale you tube di **uniticontrolaids** hanno ottenuto i seguenti risultati Michelini e Vergassola views 165.858 (dati aggiornati al 24/5/2019).

In particolare nel 2018, preme sottolineare **un'iniziativa di comunicazione estremamente innovativa** per una pubblica amministrazione. Per il target under 18, il Ministero, sempre nell'ambito dell'accordo di collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha avviato, a titolo sperimentale, un'attività di sensibilizzazione/informazione sul web in merito all'esistenza e sulle misure di prevenzione del virus HIV utilizzando codici espressivi tipici del mondo dei giovanissimi. È stata realizzata un'attività di Social Media Networking - nel canale YouTube - con il coinvolgimento di alcuni tra i **maggiori youtubers italiani: Willwoosh, Daniele Doesn't Matter e theShow**. Questi personaggi nati nel web sono successivamente approdati ad altri media facendosi così conoscere ed apprezzare da altri pubblici: ad esempio Willwosh ha interpretato fiction televisive e musical teatrali, i the show hanno partecipato a trasmissioni televisive.

Il progetto costituisce un unicum nel suo genere non solo perché innovativo per una istituzione per veicolare messaggi di prevenzione ma anche per il format comunicativo ideato. Sono stati prodotti tre video differenti della durata ciascuno di circa sei minuti che inseriscono le informazioni sulla prevenzione dell'HIV e delle infezioni sessualmente trasmesse in un tessuto narrativo più ampio. Ogni storia vede coinvolti contemporaneamente tutti gli youtubers insieme e di volta in volta, i singoli talenti rappresentano la "guest star" all'interno del format creativo degli altri (per la prima

volta insieme in una performance). In ogni video “comanda” uno youtuber che ospita gli altri due, i quali devono adattarsi e calarsi appieno nello stile espressivo del capofila di turno.

Gli script delle storie sono stati redatti sulla base delle informazioni medico-scientifiche proposte dall’ISS e dalla Direzione generale della prevenzione sanitaria e dai contenuti proposti dal gruppo di lavoro comunicazione delle principali associazioni. Dal punto di vista della metodologia seguita, è importante sottolineare come i testi dei video siano il risultato di una scrittura a più mani: gli esperti scientifici, l’agenzia creativa e gli youtubers stessi. La fase ideativa ha richiesto, quindi, numerosi passaggi di approvazione e limatura per arrivare alle versioni finali dei video al fine di coniugare correttezza scientifica con un linguaggio nato per altri temi. La campagna è stata pensata per essere diffusa sui social: le informazioni fornite sono molto semplici, pratiche e operative anche sull’uso degli strumenti di prevenzione. Il linguaggio e la modalità espressiva sono necessariamente molto liberi, crudi e diretti in sintonia con lo stile degli youtubers.

Prima di pubblicare i video sui rispettivi canali degli youtubers, allo scopo di attestare la validità comunicativa dei prodotti realizzati, è stata effettuata una indagine di verifica a cura dell’istituto di ricerca sociale GGF Group. Sono state effettuate due diverse ricerche (quantitativa e qualitativa) sul target giovani tra i 14 e 20 anni, con focus separati su due distinti segmenti: giovanissimi 14-17 anni e giovani 18-20 anni.

1. INDAGINE QUANTITATIVA (metodologia Cawi e Cati) svolta su un campione casuale (500 unità) su base nazionale in generale. L’indagine quantitativa ha avuto lo scopo di esaminare il rapporto tra giovani e web, andando ad individuarne modalità d’uso e tendenze. Si sono poi esaminate le preferenze dei giovani circa l’impiego degli Youtubers in campagne di informazione su temi socialmente rilevanti. Il quadro così delineato ha rappresentato il contesto per l’analisi qualitativa.

2. INDAGINE QUALITATIVA (metodologia del Focus Group) in cui i giovani, partendo dalla visione dei video realizzati in cui gli Youtubers sono promotori di tematiche sociali, hanno espresso un primo indice di gradimento relativo alla campagna informativa predisposta dal Ministero sulla prevenzione delle infezioni sessualmente trasmissibili.

Nel report finale che mette a confronto entrambe le indagini è emerso quanto segue.

Nell’indagine quantitativa, gli **youtubers in generale** appaiono ai giovani come veicolatori di un’informazione libera e indipendente e sono seguiti da oltre il 60% del campione coinvolto. Tra i motivi che spingono i giovani a seguire uno o più Youtubers il più citato è che sono divertenti e

simpatici poi perché parlano di temi interessanti con un linguaggio definito “simile al mio”. Successivamente, perché sono di moda e sono seguiti dagli amici.

Nella stessa indagine emerge come gli youtubers siano anche in grado di far riflettere i giovani i quali, in generale, apprezzeranno vederli in qualità di testimonial in campagne di informazione su tematiche sociali per trasmettere messaggi educativi. Tale affermazione è confermata, nel concreto, dall'apprezzamento emerso a seguito della visione dei tre video in sede di *focus group*, durante i quali i ragazzi hanno accolto favorevolmente l'impiego delle «star del web» per comunicare contenuti educativi. Sia i giovani che i giovanissimi hanno più volte ribadito che nonostante il tono leggero dei video il messaggio è risultato efficace.

In merito alla percezione dei tre youtubers selezionati per la campagna AIDS ed alla loro notorietà, nell'indagine quantitativa, Willwoosh risulta essere il più conosciuto da entrambi i target. Circa la metà del target 18-20 conosce anche gli altri due Daniele Doens't Matter e theShow. Inoltre, in sede di *focus group* emerge come i tre youtubers siano percepiti quali «volti storici» della rete e siano sinonimo di affidabilità e non «meteore» del momento.

Nell'indagine qualitativa, i **video** interpretati dagli youtubers sono risultati innovativi ma in linea con quanto solitamente i giovani ricercano sul web. Il fatto che gli youtubers coinvolti si siano addentrati su un tema serio come l'AIDS, pur risultando di fatto una novità, non risulta insolito ai ragazzi, perché in sintonia con lo stile comunicativo e le tematiche affrontate solitamente dai tre youtubers (i The show sono noti per i loro esperimenti sociali).

### Linguaggio e contenuti

- Entrambi i target ne hanno apprezzato stile, linguaggio e modalità di comunicazione.
- I contenuti sono risultati chiari e di immediata comprensione. Molte sono le informazioni rimaste efficacemente impresse ai giovani e giovanissimi al termine della visione: AIDS, HIV, preservativi, prevenzione, ecc...
- Entrambi i target hanno confermato che la modalità di comunicazione adottata (diretta, divertente, senza l'utilizzo di troppi termini scientifici) permette di assimilare più velocemente e ricordare i concetti espressi («*divertente che informa e fa riflettere*»).
- I video realizzati sono stati dichiarati dai giovani come una modalità per poter visionare e discutere queste tematiche con i propri genitori (agevolando il dialogo e il confronto).

### Interesse e gradimento dei video

- Al termine della visione dei video, la maggioranza dei ragazzi si è dichiarato più consapevole in merito ai temi trattati.
- Tutti e 3 i video hanno generato curiosità nei ragazzi, evidenziando il loro effetto virale supportato anche dalla partecipazione degli youtubers in tutti e 3 i video.
- Nei focus group è emerso che anche in un contesto reale i partecipanti avrebbero visionato tutti e 3 i video fino alla fine e la maggioranza dei partecipanti ai focus avrebbe messo anche il like.
- I giovanissimi, pur affermando di sentirsi ancora «poco vicino» a questi temi, hanno mostrato un buon livello di informazione in merito. Hanno inoltre segnalato di apprezzare l’iniziativa, che si discosta da altri momenti informativi cui hanno partecipato, soprattutto a scuola.

I video sono disponibili sui canali you tube dei rispettivi you tubers Willwoosh, Daniele Doens’t Matter e theShow.

I video sono stati pubblicati sul web secondo un calendario differenziato nell’arco di tre mesi: Willwosh, poi The show e, infine, Daniele Doesn’t Matter. Il progetto ha registrato buoni risultati in termini quantitativi con un elevato numero di visualizzazioni e qualitativi con numerosi like e commenti positivi da parte del web sia per l’impegno sociale che per la serietà del tema trattato. Dal lavoro di *comment analysis* svolto sui video degli youtubers è emerso che l’utilizzo di mezzi espressivi innovativi è stato largamente apprezzato. I commenti postati hanno evidenziato la coerenza fra il contenuto ed il messaggio proposto. Analizzando la wordcloud di riferimento, i termini che sono risultati più frequenti sono: AIDS, HIV, rischi, sesso, serietà e grandi. Tra i tre diversi video, quello condotto da The show è risultato essere il più apprezzato come si evince dai like e dalle views registrati.

VIDEO	VIEWS	DATA	LIKE	DISLIKE	COMMENTI
<i>Informazione virale</i> You tuber capofila <b>Willwoosh</b>	167.449	08/01/2018	19.715	79	316
<i>Quanto ne sanno gli italiani sulle malattie sessualmente trasmesse?</i> You tuber capofila <b>TheShow</b>	522.135	25/02/2018	45.489	667	1378
<i>Cose che non sai sull'HIV</i> You tuber capofila <b>Daniele Doesn’t Matter</b>	83.238	17/04/2018	8.306	59	291
Dati aggiornati al 24/5/2019					

## **Giornata mondiale per la lotta all'AIDS 2018 – 1° dicembre**

In considerazione della rilevanza internazionale della ricorrenza del 1° dicembre (**Giornata mondiale per la lotta all'AIDS**), si è ritenuto di dover assicurare un contributo “tangibile” alla diffusione dei messaggi di prevenzione sull'HIV da parte del Ministero della salute.

Alla stregua di quanto viene fatto in altri edifici istituzionali nel mondo, la Piramide Cestia a Roma si è colorata di rosso. Alla vigilia della Giornata, la sera del 30 novembre 2018 sono state accese sul monumento le luci simbolo della lotta all'AIDS, alla presenza del Ministro della Salute Giulia Grillo, del sottosegretario di Stato alla Presidenza del Consiglio dei ministri con delega alle pari opportunità Vincenzo Spadafora, del Sindaco di Roma Virginia Raggi e della Presidente di Acea Energia Michaela Castelli. Alla cerimonia di accensione erano presenti anche alcuni componenti del Comitato Tecnico Sanitario in carica presso il Ministero della salute.

Per tutto il fine settimana la Piramide Cestia è rimasta illuminata di rosso, colore simbolo della lotta all'AIDS e della solidarietà alle persone che vivono con la malattia. Sulla facciata del monumento è stata proiettata anche l'immagine di una mano aperta con il messaggio di sensibilizzazione "**Stop AIDS**" e il *red ribbon*. L'eco sulla stampa e sui social media ha amplificato in modo esponenziale il messaggio in modo che arrivasse non solo ai romani di passaggio davanti alla Piramide Cestia. Le immagini e le fotografie sono state diffuse sui social attraverso gli account del Ministero della salute anche grazie alla condivisione virale con le principali associazioni presenti nel Comitato Tecnico Sanitario.

**Telefono verde “HIV e infezioni sessualmente trasmesse” 800-861061 e sito [www.uniticontrolaids.it](http://www.uniticontrolaids.it)**

Inoltre, a supporto della campagna, la Direzione generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali del Ministero della salute anche nel 2108 ha contribuito a sostenere il Telefono verde “HIV e infezioni sessualmente trasmesse” 800-861061 assicurato dall'Unità organizzativa "Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione" - Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto superiore di sanità. Il riferimento al Telefono verde è presente in tutti i prodotti di comunicazione realizzati affinché il target possa avere tutti gli approfondimenti personalizzati necessari.

La Direzione generale della comunicazione del Ministero della salute anche nel 2108 ha, inoltre, supportato il sito [www.uniticontrolaids.it](http://www.uniticontrolaids.it) dove sono disponibili: l'elenco dei centri certificati dove effettuare il test e le informazioni aggiornate sulle problematiche della malattia, sul virus, sulle modalità per prevenire il contagio.

## 1.2 Comitato Tecnico Sanitario (CTS):

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

La **Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA)**, istituita nel 1987 per coordinare tutte le misure necessarie al controllo del diffondersi della malattia, è un organo consultivo del Ministero della Salute. Le funzioni della Commissione sono state trasferite, nell'ambito del **Comitato tecnico sanitario (CTS), alla Sezione per la lotta contro l'AIDS (Sezione L)**.

Il Decreto Ministeriale del 16 ottobre 2018 ha ricostituito la composizione della Sezione L del CTS.

#### *Composizione*

La Sezione L è composta da 19 membri designati dal Ministro della Salute (17 esperti e 2 rappresentanti del Ministero):

1. **PRESIDENTE: dott. Claudio D'Amario** (Direttore Generale della DGPRE)
2. **Dott. Francesco Maraglino** (Direttore Ufficio 5, DGPRE)
3. **Dott.ssa Rosalia Agliastro** (ARNAS Palermo, Immunoematologia)
4. **Dott. Andrea Antinori** (Spallanzani, Malattie Infettive)
5. **Prof. Massimo Andreoni** (Un. Tor Vergata, Roma, Malattie Infettive,)
6. **Dott. Angelo Barbato** (INMP, UOC Prev. sanitaria, Roma)
7. **Prof. Francesco Castelli** (Un. Brescia, Malattie Infettive)
8. **Prof. Fabio Ciceri** (San Raffaele, Milano, Immunoematologia trasfusionale)
9. **Dott. Antonella Cingolani** (Un. Cattolica, Roma, Malattie Infettive)
10. **Prof. Giovanni Di Perri** (Un. Torino, Malattie Infettive)
11. **Dott. Enrico Girardi** (Spallanzani, Dip. Epidemiologia)
12. **Prof. Andrea Gori** (Policlinico, Milano, Malattie Infettive)
13. **Prof. Luca Guidotti** (San Raffaele, Milano, Immunologia, trapianti e Malattie Infettive)
14. **Dott. Giuseppe Ippolito** (Spallanzani, Direttore scientifico)
15. **Dott. Sergio Lo Caputo** (Firenze, Malattie Infettive)
16. **Dott. Aurelio Maggio** (Ospedali Riuniti, Palermo, Ematologia e Oncologia)
17. **Prof. Claudio Maria Mastroianni** (Un. Roma, Malattie infettive)
18. **Prof. Mario Umberto Mondelli** (San Matteo, Pavia, Malattie infettive)
19. **Dott.ssa Emanuela Vaccher** (Centro Oncologia, Aviano)

#### *Segreteria*

- La **dott.ssa Anna Caraglia**, Dirigente medico, Ufficio 1, DGPRE, Segretario Tecnico della sezione
- La **sig.ra Licia Bufalieri**, Assistente di amministrazione, Ufficio 5, DGPRE, Segretario amministrativo della sezione

Le funzioni della ex **Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS**, istituita con D.M. 28 Novembre 1991, sono state trasferite, nell'ambito del **Comitato tecnico sanitario alla sezione del**

**volontariato per la lotta contro l'AIDS.** Il decreto ministeriale 26 settembre 2018 ha ricostituito il Comitato.

### **Composizione**

La Sezione M è composta da 33 rappresentanti delle associazioni di volontariato operanti nel settore della lotta contro l'AIDS.

1. **Associazione Mario Mieli:** Sig. Massimo Farinella, **PRESIDENTE**, nominato dai componenti della sezione
2. **Caritas Italiana:** Dott.ssa Laura Rancilio, **Vice Presidente**, nominata dai componenti della sezione
3. **I Ragazzi della Panchina:** Sig.ra Ada Moznich
4. **Associazione Mondo X:** Sig.ra Carmela Pisani
5. **Comunità S. Patrignano Libera:** Dott. Antonio Boschini
6. **ANLAIDS:** Dott. Bruno Marchini
7. **Comunità di S. Egidio:** Dott.ssa Marina Ceccarelli
8. **Associazione Saman:** Sig. Achille Saletti
9. **Fondazione Villa Maraini Onlus:** Dott. Fabio Vittorio Patruno
10. **Associazione NADIR Onlus:** Dott. Filippo von Schlösser
11. **Dianova:** Dott. Giorgio Barbarini
12. **Coordinamento italiano case alloggio/AIDS (CICA):** Dott. Paolo Meli
13. **Associazione Plus rete persone LGBT sieropositive:** Dott. Giulio Maria Corbelli
14. **Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM):** Dott.ssa Livia Maria Salvatori
15. **Comunità San Benedetto:** Dott. Marco Malfatto
16. **Associazione Gaynet:** Dott. Marco Volante
17. **Associazione Essere Bambino:** Dott. Alberto Arrighini
18. **Associazione italiana per la ricerca sull'AIDS e per la lotta alle malattie e alla disinformazione sanitaria (AIRA):** Dott. Salvatore Ferro Infranca
19. **BALNE EUROPA:** Dott. Tommaso Pilato
20. **CROCE ROSSA ITALIANA:** Dott.ssa Anna Maria Colombani
21. **CEIS:** Dott.ssa Barbara Cortellesi
22. **Associazione Gruppo Abele Onlus:** Dott.ssa Barbara La Russa
23. **Centro Nazionale per il Volontariato (CNV):** Dott. Maurizio Ulacco
24. **Forum AIDS Italia:** Dott. Giampaolo Rossi
25. **Lega italiana per la lotta contro l'AIDS (LILA):** Sig. Massimo Oldrini
26. **Coordinamento Nazionale Comunità di Accoglienza (CNCA):** Dott.ssa Maria Stagnitta
27. **(Network Persone Sieropositive) NPS Italia:** Dott.ssa Mariangela Errico
28. **Federazione delle associazioni emofiliche FEDEMO:** Sig. Francesco Ceglie
29. **Arcigay:** Dott. Michele Breveglieri
30. **Arcobaleno AIDS:** Dott. Stefano Patrucco
31. **Associazione Solidarietà AIDS onlus (ASA):** Dott. Massimo Cernuschi

32. **Movimento identità transessuale MIT:** Dott.ssa Porpora Marcasciano

33. **Comitato per i diritti delle prostitute:** Dott.ssa Pia Covre

*Segreteria*

- La dott.ssa Anna Caraglia, Dirigente medico, Ufficio 1, DGPRE, Segretario Tecnico della sezione
- La sig.ra Licia Bufalieri, Assistente di amministrazione, Ufficio 5, DGPRE, Segretario amministrativo della sezione

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

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

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

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

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

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

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

### *Attività svolte dalle Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario nel 2018*

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

Il Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) rappresenta il documento programmatico finalizzato a contrastare la diffusione dell'infezione da HIV. Il Piano, previsto dalla Legge 135/90, contempla l'attuazione di interventi di carattere pluriennale riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, l'assistenza e la cura, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno dell'attività del volontariato. Il 26 ottobre 2017 ne è stata sancita l'Intesa Stato/regioni. L'Intesa ha stabilito, tra l'altro, che stante la mutata situazione epidemiologica nel nostro Paese, il Ministero della salute e le Regioni dovranno dare attuazione al Piano, anche al fine di orientare in modo efficiente le risorse finanziarie disponibili a legislazione vigente mediante la costituzione di appositi gruppi di lavoro. Il Ministero, in collaborazione con le Regioni, dovrà promuovere iniziative di formazione e di aggiornamento degli operatori coinvolti nella cura e nell'assistenza nei luoghi di cura e nella assistenza sul territorio delle persone con infezione da virus HIV e con sindrome da AIDS, definire strategie di informazione in favore della popolazione generale e delle persone con comportamenti a rischio (popolazioni chiave), indicare criteri omogenei che indirizzino la stesura dei PDTA regionali. Tra i compiti prioritari è stata, inoltre, definita la necessità di predisporre un'unica scheda di segnalazione uniforme per tutte le Regioni, da utilizzare sia per la prima diagnosi di HIV che per la prima diagnosi di AIDS. Infine, si è concordato sulla necessità di procedere a una revisione della legge n. 135/1990 e dei relativi decreti attuativi.

Pertanto, per l'implementazione del PNAIDS sono stati costituiti quattro gruppi di lavoro (aree: Prevenzione, Formazione operatori, Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale – *Retention in Care*, Dati/Sorveglianza), coordinati dalla Dr.ssa Caraglia (Rappresentante Ministero), dal Prof. Galli (Presidente SIMIT), dalla Dr.ssa Rancilio (Rappresentante CTS) e dalla Dr.ssa Napoletano (Rappresentante del Coordinamento Interregionale di Prevenzione). I gruppi sono composti da rappresentanti delle Regioni, delle Sezioni L e M del CTS e di società scientifiche.

Il ‘*gruppo di lavoro Prevenzione*’ ha come focus le azioni principalmente rivolte alle *key population* (MSM: maschi che fanno sesso con maschi, persone che utilizzano sostanze, detenuti, lavoratori e lavoratrici del sesso: *sex workers*, persone transgender, persone che afferiscono ai centri IST, migranti), come indica il PNAIDS, introducendo il nuovo concetto di “prevenzione combinata” che deve tenere conto delle evidenze scientifiche recenti relative a TasP, PrEP e PEP. Il gruppo ha predisposto il ‘*Documento tecnico-scientifico sul razionale di utilizzo, la definizione delle popolazioni target, e le procedure operative di accesso e monitoraggio della PrEP*’. Nel documento sono analizzati il razionale di utilizzo, la definizione della popolazione target e le procedure operative di un protocollo di accesso alla PrEP in una condizione di “*real-world*” in Italia. Tutte le azioni prevedono necessariamente il coinvolgimento delle associazioni della società civile e dei pazienti. Compete a questo gruppo anche la definizione degli interventi presso i SERD e i centri MTS e l’implementazione delle iniziative per l’attuazione del test, in stretta connessione con il gruppo di lavoro sul Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. Inoltre, è di competenza del gruppo l’individuazione di temi e bisogni per le campagne di prevenzione rivolte alla popolazione generale e al mondo giovanile in contesto extrascolastico. Pertanto, un sottogruppo, il ‘*gruppo di lavoro comunicazione*’ si confronta regolarmente con la Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei ed internazionali (DGCOREI) per decidere i temi delle **campagne di comunicazione HIV/AIDS**, monitorando l’efficacia delle precedenti. Il sottogruppo ha contribuito a pianificare la campagna di comunicazione su HIV/AIDS e a individuare, come obiettivi della campagna, la lotta allo stigma, presente nella popolazione adulta nei confronti dei malati di AIDS e la sensibilizzazione e l’informazione dei giovani e giovanissimi sull’HIV e altre infezioni sessualmente trasmissibili e sulle misure di prevenzione. La campagna proposta, molto apprezzata dalle Sezioni del CTS, ha utilizzato uno strumento innovativo, quale YouTube, adatto al target (è il secondo social più usato da giovani e giovanissimi), con i video dei tre youtubers più conosciuti e seguiti in Italia, Willwoosh (<https://youtu.be/t-Xn5w5i9U>), Daniele Doesn't Matter (<https://youtu.be/Rx4mCwNPAP4>), The Show (<https://youtu.be/vPzWzA3LvwM>). I video sono stati realizzati con originalità ed efficacia, grazie a messaggi chiari e comprensibili per il target cui sono rivolti. Sono stati affrontati con ironia i temi della sessualità, della prevenzione, dell’uso corretto del profilattico, senza pregiudizi e in modo diretto. I contenuti sono stati corretti dal punto di vista scientifico e coerenti con l’obiettivo della campagna. Le Regioni si stanno attivando, sulla base delle indicazioni fornite dal Ministero della salute, alla costituzione o ricostituzione delle **Commissioni Regionali AIDS**, previste dalla Legge 135/90 e dal PNAIDS, per consentire l’immediata realizzazione degli interventi di prevenzione e lotta all’AIDS.

Il ‘*gruppo di lavoro Formazione*’, ha il compito di individuare ed implementare azioni di aggiornamento continuo del personale dei Centri Clinici e dei servizi a contatto con le *key population* ma anche azioni rivolte ai MMG e ai Farmacisti (autotest). La formazione permanente delle figure deputate a gestire gli interventi di prevenzione, di offerta del test ed accesso precoce alla diagnosi di infezione da HIV, del contatto con e del mantenimento nel percorso di cura (*linkage to care e retention in care*) rappresenta un punto centrale a garanzia dell’efficacia e praticabilità degli interventi del Piano Nazionale AIDS per quanto riguarda sia gli aspetti clinici, compresa la gestione delle comorbidità in particolare delle infezioni sessualmente trasmesse (IST), sia gli aspetti psicosociali. La formazione continua degli operatori socio-sanitari impegnati nella prevenzione, diagnosi, cura e assistenza della persona coinvolta nelle problematiche legate all’infezione da HIV, all’AIDS e, più in generale, alle IST è prevista dalle linee guida e dai piani di intervento delle agenzie internazionali a cui il Piano si allinea.

Oggetto del ‘*gruppo di lavoro sul Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale – Retention in Care*’ è la costituzione di una rete assistenziale nazionale che consenta di ottimizzare la *retention in care* e gli interventi assistenziali, con particolare riferimento alle condizioni di maggior fragilità e disagio sociale, in rapporto con le risorse del territorio (enti pubblici e Terzo settore), con i servizi sanitari territoriali, di assistenza domiciliare, con le Case alloggio e le cure palliative. In tale rete dovranno essere incluse le persone detenute, durante il periodo di reclusione e dopo il rilascio. È stato realizzato il ‘**Documento per gli interventi sulla popolazione carceraria**’, che si articola nei seguenti paragrafi: Epidemiologia e Prevenzione, Formazione del Personale Sanitario e non, Interventi per la prevenzione e la promozione della salute in ambito penitenziario, Educazione Sanitaria della popolazione detenuta, Riduzione del danno, Offerta del Test HIV, Assistenza e offerta terapeutica al paziente detenuto HIV+, Continuità terapeutica. Il gruppo di lavoro si occupa anche dell’implementazione del *linkage to care* (ottimizzazione dei percorsi tra esecuzione del test e presa in carico da parte dei Centri clinici) e dell’armonizzazione della gestione della terapia e dell’accesso ai farmaci sul territorio nazionale.

Il ‘*gruppo di lavoro Dati/Sorveglianza delle infezioni da HIV/AIDS*’ è composto da rappresentanti del Centro Operativo AIDS (COA) dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS), del Ministero della salute e delle due Sezioni del CTS, e ha il compito di unificare le schede di sorveglianza, di implementare e migliorare il flusso di sorveglianza delle infezioni da HIV/casi di AIDS individuando le criticità ancora sussistenti. Negli anni più recenti l’ECDC ha raccomandato a tutti i paesi europei l’utilizzo di un unico sistema di rilevazione per le infezioni di HIV e i casi di AIDS. Diversi paesi europei hanno già aderito a tale raccomandazione. In Italia nella stessa direzione si collocano gli interventi proposti nel PNAIDS per la sorveglianza HIV/AIDS. Altro obiettivo del GdL è quello di condividere, appena

disponibili, i dati epidemiologici e la loro interpretazione a fini divulgativi, in particolare in prossimità della Giornata Mondiale AIDS, che si celebra annualmente il 1° dicembre. Il gruppo si riunisce regolarmente e, ad almeno una riunione all'anno, partecipano i referenti regionali della sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, al fine di monitorare lo stato dell'arte dei sistemi di sorveglianza HIV attivi nelle 21 regioni e province autonome e, in particolare, per evidenziare i metodi di raccolta utilizzati e le differenze operative. Tutto questo per migliorare la conoscenza dell'epidemiologia dell'infezione da HIV e impostare piani di diagnosi, assistenza, cura e prevenzione più adeguati.

Un sottogruppo contribuisce alla stesura del fascicolo del Notiziario annuale del COA dell'Istituto Superiore di Sanità dedicato all'aggiornamento dei flussi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS.

Il COA pubblica annualmente il Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità dedicato all'aggiornamento di questi flussi di sorveglianza. Il Notiziario del 2018 ha presentato i dati nazionali delle nuove diagnosi di infezione da HIV aggiornati al 31 dicembre 2017 e pervenuti al COA entro il 31 maggio 2018.

I dati sulla sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS sono disponibili online agli indirizzi:

[www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=aids&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=aids&menu=vuoto)

[www.iss.it/ccoa](http://www.iss.it/ccoa)

### ***Dublin Declaration reporting 2018***

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

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

A partire dal 2012, UNAIDS, OMS ed ECDC hanno avviato un processo di armonizzazione del sistema di raccolta dati, per cui i Paesi, per rispondere hanno utilizzato un meccanismo di notifica unificato. Il nostro Paese risponde direttamente all'ECDC che provvede a raccogliere, a elaborare i

dati, e a presentare una serie di relazioni sui progressi compiuti dal 2010, 2012, 2014 e 2016, con i principali risultati del processo di monitoraggio della dichiarazione di Dublino del 2018, discutendo questioni chiave e valutando i progressi compiuti dal 2016 nella risposta all'HIV in Europa e in Asia centrale.

Nel 2018 il questionario è stato compilato *online* da rappresentanti del Ministero della salute, delle due Sezioni per la lotta all'AIDS del CTS, dell'Istituto Superiore di sanità, di organizzazioni della società civile. I rappresentanti delle istituzioni governative e della società civile si sono confrontati collaborando in maniera efficace e costruttiva su vari aspetti della situazione nazionale sulla risposta alla lotta all'HIV/AIDS.

Il *Dublin Declaration reporting 2018* ha previsto risposte riguardanti informazioni strategiche su prevenzione, *testing*, coinfezione, trattamento, continuità delle cure e costi. Nel corso degli anni si è osservato che le richieste di dati e informazioni che pervengono dagli organismi internazionali sono molto difficili da soddisfare. In Italia, infatti, non sono disponibili dati sulle popolazioni chiave (MSM, stranieri, detenuti, *sex workers*, persone transgender, persone che fanno uso di sostanze per via iniettiva) riguardanti stime sulla loro dimensione, quanti sono in trattamento, quanti hanno evitato l'accesso ai servizi sanitari per paura di essere stigmatizzati e/o discriminati, la percentuale di alcune tra le popolazioni chiave che sono state sottoposte al test HIV negli ultimi 12 mesi. Non esistono programmi nazionali per la modifica dei comportamenti nelle popolazioni chiave, né si conoscono i dati delle coperture vaccinali negli MSM e nelle persone che fanno uso di sostanze, per mancanza dei denominatori.

Nel nostro paese, al momento della compilazione del questionario, non erano ancora previste politiche sull'educazione alla prevenzione delle IST e alla sessualità o iniziative per educare i principali *stakeholder* all'uso della PrEP come efficace intervento di prevenzione. I servizi di offerta di test «*Community-based*» in contesti non sanitari, a oggi, non sono sostenuti e sono quindi tuttora per lo più sporadici, non essendone assicurata la sostenibilità; non è stata introdotta la modalità di effettuazione del test attraverso «*home sampling*», né è riconosciuta la possibilità di effettuazione dei test rapidi da parte di personale non sanitario.

Per porre rimedio a tutto ciò e per colmare il debito informativo verso gli organismi internazionali, sono stati previsti dei progetti e un gruppo di lavoro, costituito da rappresentanti del Ministero, dell'ISS, del CTS, delle regioni, di società scientifiche e della società civile, lavorerà in modo continuativo allo scopo.

Per approfondimenti consultare i seguenti link:

<https://ecdc.europa.eu/en/all-topics/hiv-infection-and-aids/prevention/monitoring-implementation-dublin-2018>  
[https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/unaids-data-2018\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf)



### 1.3 Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2018

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

Il 'Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)' ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2655\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf)) disposto dalla Legge 135/90, prevede l'attuazione di interventi di carattere pluriennale riguardanti la prevenzione, l'informazione, la ricerca, la sorveglianza epidemiologica e il sostegno all'attività del volontariato.

Il PNAIDS è stato predisposto, nel 2016, da un Gruppo di lavoro (GdL) costituito da esperti appartenenti alle Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario (CTS), all'Istituto Superiore di Sanità, a Società scientifiche, ad Associazioni di volontariato, a Università ed Enti di ricerca, a IRCSS.

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

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

L'Intesa ha stabilito che:

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

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

- tutelare i diritti sociali e lavorativi delle persone PLWHA;
- promuovere la lotta allo stigma;
- promuovere l'*empowerment* e coinvolgimento attivo delle popolazioni chiave.

Come sopra riferito, nel 2018, sono stati costituiti quattro gruppi di lavoro affinché tutte le azioni previste dal PNAIDS vengano realizzate il prima possibile. Le regioni si stanno attivando, sulla base delle indicazioni fornite dal Ministero della salute, alla costituzione o ricostituzione delle Commissioni Regionali AIDS, previste dalla Legge 135/90 e dal PNAIDS.

### *Dublin Declaration reporting 2018*

Come sopra riferito, nel 2018 il questionario è stato compilato *online* da rappresentanti del Ministero della salute, delle due Sezioni per la lotta all'AIDS del CTS, dell'Istituto Superiore di sanità, di organizzazioni della società civile. I rappresentanti delle istituzioni governative e della società civile si sono confrontati collaborando in maniera efficace e costruttiva su vari aspetti della situazione nazionale sulla risposta alla lotta all'HIV/AIDS.

La compilazione del *Dublin Declaration reporting 2018* ha impegnato i componenti del gruppo di lavoro che si sono riuniti più volte per raccogliere i dati disponibili sulle popolazioni chiave (MSM, stranieri, detenuti, *sex workers*, persone transgender, persone che fanno uso di sostanze per via iniettiva). È stato un compito molto difficile in quanto i dati a disposizione riguardano stime provenienti da progetti locali, non esistono, infatti, programmi nazionali per la modifica dei comportamenti nelle popolazioni chiave, né si conoscono i dati delle coperture vaccinali negli MSM e nelle persone che fanno uso di sostanze, per mancanza dei denominatori.

Nel nostro paese, al momento della compilazione del questionario, non erano ancora previste politiche sull'educazione alla prevenzione delle IST e alla sessualità o iniziative per educare i principali *stakeholder* all'uso della PrEP come efficace intervento di prevenzione. I servizi di offerta di test «*Community-based*» in contesti non sanitari, a oggi, non sono sostenuti e sono quindi tuttora per lo più sporadici, non essendone assicurata la sostenibilità; non è stata introdotta la modalità di effettuazione del test attraverso «*home sampling*», né è riconosciuta la possibilità di effettuazione dei test rapidi da parte di personale non sanitario.

Per porre rimedio a tutto ciò e per colmare il debito informativo verso gli organismi internazionali, sono stati previsti dei progetti e un gruppo di lavoro, costituito da rappresentanti del Ministero, dell'ISS, del CTS, delle regioni, di società scientifiche e della società civile, lavorerà in modo continuativo allo scopo.

Per approfondimenti consultare i seguenti link:

<https://ecdc.europa.eu/en/all-topics/hiv-infection-and-aids/prevention/monitoring-implementation-dublin-2018>  
[https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/unaids-data-2018\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf)

## 1.4 Progetti di ricerca

### *Area Progettuale Prevenzione AIDS*

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

È in corso il progetto finanziato nel 2016 ‘***Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità ed inapproprietezze nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico-assistenziale***’, della durata di 24 mesi, coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità. Le altre strutture coinvolte sono: Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università Sapienza, Roma; AOU Città della salute e della Scienza, SC Microbiologia e Virologia, Torino; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze e SOD Microbiologia e Virologia Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; Laboratorio di Malattie Sessualmente Trasmesse -Sezione di Dermatologia e Venereologia – Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia – Università di Napoli Federico II; Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone Palermo. U.O.C. 81.01.0 - Analisi di microbiologia, virologia e parassitologia- Università degli Studi di Palermo: Dipartimento PROSAMI.

L’obiettivo generale del progetto è quello di analizzare e migliorare l’assistenza sanitaria destinata alle persone con IST e HIV secondo i bisogni assistenziali del cittadino, al fine di garantire la qualità delle cure, migliorare l’appropriatezza diagnostico-terapeutica e ottimizzare le risorse economiche.

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

- 1) Studio retrospettivo: Verranno coinvolti 4 Centri di riferimento per la diagnosi delle IST, situati in grandi strutture universitarie, in stretta contiguità con specialisti infra-struttura che vedono pazienti con sospetta IST; ogni Centro produrrà, utilizzando i dati archiviati di richieste di analisi, un elenco di specialisti infra-struttura che hanno richiesto accertamenti di laboratorio per IST nei 12 mesi precedenti.

- 2) Studio prospettico: Verrà realizzata una rete di specialisti infra-struttura identificati tramite lo studio retrospettivo che verranno formati per l'effettuazione dello studio; questi specialisti arruoleranno in modo prospettico persone con un sospetto di IST. Per ogni persona arruolata verranno raccolti dati individuali socio-demografici-clinici essenziali e verrà ricostruito, sulla base dell'anamnesi patologica prossima, il percorso già effettuato dal paziente in termini di visite, indagini microbiologiche e/o sierologiche e terapia. Lo specialista riporterà quindi l'esito delle eventuali ulteriori indagini diagnostiche e trattamenti che prescriverà al paziente, nonché l'efficacia della terapia valutata attraverso il follow-up. A tutte le persone incluse nello studio verrà proposto il test HIV; alle persone che risulteranno HIV positive verrà effettuato il test di avidità anticorpale per stimare il tempo intercorso dall'infezione.

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

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

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

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

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2630\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2630_allegato.pdf)

#### PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
<i>Personale</i>	63.000
<i>Beni e servizi</i>	36.500
<i>Missioni</i>	37.500
<i>Spese generali</i>	10.820
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	19.000
<b>Totale</b>	<b>166.820,00</b>

È in corso il progetto finanziato nel 2017: "*Studio di fattibilità per la sorveglianza HIV/AIDS verso la costruzione di un'unica piattaforma nazionale*", assegnato all'Istituto Superiore di Sanità – Centro Operativo AIDS (COA). La durata del progetto è di 24 mesi, il costo dell'iniziativa è stato di **Euro 67.987,00**.

La costruzione di un'unica scheda di rilevazione e la realizzazione della piattaforma unica di rilevazione costituiscono, per il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità, un obiettivo di

sanità pubblica in quanto ottimizza le fasi di rilevazione delle infezioni e, conseguentemente, le necessarie azioni di intervento nonché il necessario adempimento per la piena attuazione del Sistema di sorveglianza HIV/AIDS di cui al DPCM 3 marzo 2017.

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

Obiettivi specifici sono:

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

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

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

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2017, alla pagina 38 del seguente link:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2776\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2776_allegato.pdf)

### PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

Nel 2018 è stato finanziato il Progetto: “*L’uso di una rete di Point-Of-Care (POC) urbani per la prevenzione e diagnostica rapida delle infezioni sessualmente trasmissibili emergenti e ri-emergenti in maschi che fanno sesso con maschi (MSM)*” affidato agli Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma, la durata prevista è di 24 mesi, il costo dell’iniziativa è stato di **Euro 30.000,00**.

#### *Descrizione e analisi del problema*

In Europa e nell’Area Economica Europea (EEA) la principale modalità di trasmissione delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) e dell’infezione da HIV-1 è il rapporto sessuale non protetto tra uomini che fanno sesso con uomini (MSM). Tra il 2005 e il 2015, la proporzione sul totale delle nuove infezioni da HIV-1 tra i MSM è passata dal 33% al 42% (1). Gli MSM sono l’unica popolazione che non ha visto diminuire negli ultimi anni il numero di nuove infezioni; le nuove diagnosi di HIV segnalate nell’UE/SEE sono passate dalle 7.796 nel 2006 alle 9.024 nel 2015.

Oggi anche in Italia circa una nuova diagnosi di HIV-1 su due è registrata in un maschio MSM con una prevalenza dell’infezione che nelle zone urbane si aggira intorno al 10%. Tra le ragioni che vedono oggi i MSM come particolarmente vulnerabili all’infezione da HIV-1 non va sottovalutata l’aumentata circolazione di IST, soprattutto ulcerative, che ha nell’ultimo decennio rappresentato un potente acceleratore epidemico del rischio HIV. I dati del sistema di Sorveglianza Sentinella delle MST basate sui centri clinici, dimostrano come i MSM rappresentino la popolazione che ha fatto registrare un aumento esponenziale dei casi di sifilide infettiva. Uno studio dell’IFO longitudinale condotto nella comunità gay romana ha dimostrato come il rischio di sieroconvertire per HIV-1 tra i

MSM sia strettamente associato ad una diagnosi di sifilide nei sei mesi precedenti (IRR=13.5, 95% CI: 4.77-38.22) o nel precedente anno (IRR=7.71 95%CI: 5.00-11.88).

Oggi, anche una diminuita percezione del rischio HIV sempre più determinata dall'*ottimismo* verso le cure e da una sostanziale *fatica preventiva*, ha contribuito tra i MSM, soprattutto più adulti, alla riemersione di comportamenti sessuali ad alto rischio, come i rapporti anali non protetti, l'aumento del numero dei partner recenti a sierostato sconosciuto, e l'uso di droghe in associazione col sesso.

Nella comunità gay di Roma, solo negli ultimi cinque anni abbiamo assistito ad un aumento significativo dei casi di sifilide infettiva, di infezioni da HIV-1 e di casi di proctite da linfogranuloma venereo (LGV). Inoltre, la stessa Comunità è stata recentemente colpita da una nuova epidemia di Epatite A (dopo quella del 2008), e attualmente si stanno registrando diversi casi di epatite da virus C, soprattutto in adulti.

#### *Soluzioni e interventi proposti sulla base delle evidenze scientifiche*

Per queste evidenze è sempre più necessario migliorare la copertura degli screening mirati alle altre IST e all'infezione da HIV nella popolazione urbana di MSM, soprattutto cercando di migliorare gli sforzi per raggiungere quel sottogruppo di MSM a più elevato rischio, e meno visibile alle strutture diagnostico-cliniche del SSN.

L'aumento dell'incidenza delle IST nelle popolazioni urbane di MSM responsabilizza la comunità scientifica e gli organi di sanità pubblica a percorrere tutte le strade per arginare tale fenomeno. Queste ragioni rendono prioritario applicare le raccomandazioni dell'European Centre Disease Control (ECDC) circa il bisogno di migliorare ancora la copertura degli screening HIV e IST e il monitoraggio del rischio in questa popolazione, soprattutto mediante programmi di prevenzione secondaria basate su strutture extraospedaliere, come i *rapid point-of-care test* (POC), preferibilmente individuati in luoghi ricreativi e d'incontro della comunità di MSM.

Per le già menzionate ragioni e sulla scorta dell'esperienza accumulata dall'Ente proponente in precedenti Progetti, si propone un programma di intervento mirato ai MSM di Roma, per la diagnosi precoce di IST associate al rischio HIV e da condurre in POC identificati in *cruising-point* (bar, saune, circoli gay, locali e manifestazioni) selezionati. Il progetto d'intervento sarà condotto con la collaborazione di ONG selezionate e inserite nella Sezione M del Comitato Tecnico-Sanitario presso il Ministero della Salute.

#### *Fattibilità/criticità delle soluzioni e degli interventi proposti*

Il Progetto si propone di proseguire un'azione di contrasto delle IST già avviata dall'Istituto S. Gallicano di Roma dal 2014 verso la sifilide, e che ha consentito di sperimentare e perfezionare

metodologie e condotte di screening basate sull'utilizzo di POC sul territorio di Roma, che possono ora essere estese al controllo anche di altre IST.

I POC saranno organizzati come piccoli spazi di consulenza, perlopiù non provvisori, ove accogliere gli individui da sottoporre a screening e dotati di arredi, strumentazioni e materiali per la raccolta semplificata e l'analisi di liquidi biologici in condizioni di sicurezza infettiva. Tutti i POC saranno dotati di test per la diagnosi rapida di:

- sifilide, mediante reattività anticorpale di tipo IgG contro *T. Pallidum* su striscia cromatografica da sangue capillare;
- infezione da HIV, mediante reattività anticorpale su striscia cromatografica da sangue capillare;
- infezione da *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* mediante identificazione antigenica da tampone citologico o da urine;
- infezione da HCV mediante identificazione antigenica/anticorpale da sangue capillare.

Ad ogni MSM afferente al luogo di incontro dove è individuato un POC, sarà proposta l'opportunità di effettuare i test rapidi per le IST selezionate. A coloro che accetteranno, dopo consenso informato scritto, verranno prelevati i campioni biologici necessari per le determinazioni da test rapido, e raccolti dati demografici clinici e comportamentali mediante intervista *face-to-face* utilizzando un questionario standardizzato.

Nei POC, la cui attività sarà assicurata da personale socio-sanitario specializzato e specificamente formato afferente alle ONGs collaboranti, saranno condotte anche attività di informazione e di educazione alla pari, mirate al cambio dei comportamenti a rischio. Verrà inoltre distribuito materiale didattico scritto sul rischio IST e HIV-1.

Tutti i test rapidi che saranno impiegati per gli screening sono stati selezionati sulla base dei risultati di studi che ne hanno saggiato adeguati livelli di sensibilità e specificità e di efficacia nella pratica, anche in individui immunodepressi. I kit dei test selezionati non richiederanno conservazione a temperatura controllata, né procedure complesse d'utilizzo, né esporranno il personale impiegato a rischi di esposizione di sostanze pericolose o a danni fisici.

Diversamente dai test anticorpali basati su strisce cromatografiche, la diagnosi rapida combinata dell'infezione *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* sarà basata su cartucce impermeabili esposte ai campioni biologici individuali, che verranno processate da un lettore informatizzato di semplice uso e di cui verrà dotato almeno uno dei POC selezionati.

Gli individui che risulteranno reattivi ai test rapidi per sifilide, infezione da HIV-1 e da HCV, dovranno essere inviati, mediante procedure di *depistage* protetto, al centro IST/HIV dell'Istituto San Gallicano (IRCCS) per effettuare il relativo test di conferma su prelievo venoso. Diversamente,

gli individui che risulteranno reattivi ai test rapidi per l'infezione da *C. trachomatis* e/o da *N. gonorrhoeae* riceveranno una diagnosi definitiva che non necessiterà di ulteriore conferma e potranno essere sottoposti, anche contestualmente, alla terapia antibiotica mirata secondo le LL.GG. Europee dell'*International Union against STI (IUSTI)* per il trattamento delle IST.

Precedenti esperienze hanno identificato alcune criticità nel *depistage* dai POCs all'ospedale dei pazienti che necessitano di una conferma del risultato del test rapido. Per tale ragione il *depistage* degli individui reattivi sarà particolarmente curato in questo Progetto per assicurare che tutti i pazienti reattivi nei POC saranno visitati e trattati nel centro clinico di coordinamento e abbattere il rischio di drop-out.

L'attività dei POCs sul territorio e del centro di coordinamento del Progetto presso l'Istituto San Gallicano sarà organizzata utilizzando una Rete informatizzata basata su piattaforma WEB appositamente disegnata e che consentirà, mediante l'uso di *tablet* e di *PC*, di mettere in rete le attività del Progetto, costituendo in tempo reale anche un archivio digitale centralizzato con tutti i dati di volta in volta prodotti dal Progetto.

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

Le attività del Progetto saranno basate soprattutto sul lavoro svolto nei POC e concentrate in alcune zone centrali di Roma. Questo modello d'intervento di prevenzione secondaria se si rivelerà efficace nel raggiungere gli obiettivi previsti, potrà essere facilmente esportato per iniziative simili, soprattutto nelle città italiane che ospitano vaste comunità di MSM.

#### *Ambito istituzionale e programmazione di riferimento per l'attuazione degli interventi proposti*

Il programma, potrà costituire il primo intervento mirato di screening con metodi rapidi per diverse IST contemporaneamente e condotto in POC urbani identificati in *cruising-points* della popolazione oggi a più elevato rischio IST/HIV-1. Gli obiettivi del Progetto oltre che basati su studi longitudinali che associano il rischio IST a quello HIV (4), sono coerenti con le raccomandazioni del ECDC sulla prevenzione HIV tra i MSM che vivono nei paesi membri (7). Il Programma potrà inoltre promuovere il dialogo e la collaborazione operativa tra S.S.N. e O.N.G. in attività di prevenzione e controllo delle IST e dell'infezione da HIV-1 nella popolazione di MSM in Italia.

**OBIETTIVO GENERALE:** Valutare la fattibilità, l'accettabilità e l'efficacia nella pratica dell'offerta di test rapidi in POC urbani per la diagnosi rapida di IST quali: sifilide, infezione da *C. trachomatis*, da *N. gonorrhoeae* e infezione da HCV, anche in termini di riduzione della loro incidenza in una popolazione di MSM.

**OBIETTIVI SPECIFICI 1:** Valutare la prevalenza di IST selezionate in MSM mediante l'uso di metodi di diagnosi rapida applicabili in POC urbani extraospedalieri;

OBIETTIVI SPECIFICI 2: Valutare l'efficacia nella pratica di programmi di offerta attiva di test rapidi per le IST in termini di proporzione di nuovi casi identificati e curati rispetto a quelli identificati nello screening tradizionale passivo in ambiente ospedaliero;

OBIETTIVI SPECIFICI 3: Valutare differenze tra le caratteristiche cliniche, demografiche e comportamentali del target testato nei POC con quello testato in ambiente ospedaliero;

OBIETTIVI SPECIFICI 4: Ridurre la proporzione di casi inconsapevoli e di casi secondari mediante diagnosi e pronto trattamento dei nuovi casi di IST individuati;

OBIETTIVI SPECIFICI 5: Aumentare la percezione del rischio sulle relazioni tra IST e HIV, e le attitudini alla riduzione dei comportamenti a rischio sessuali e comportamentali (uso di chems, frequentazione di *chemsex*, uso inadeguato di profilassi pre-e post-esposizione, ecc.) nella popolazione target.

#### PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
<i>Personale</i>	12.000
<i>Beni Consumabili</i>	12.500
<i>Servizi Servizi software, di comunicazione e stampa</i>	3.550
<i>Missioni</i>	-
<i>Spese generali Overhead-ISG</i>	1.950
<b>Totale</b>	<b>30.000</b>

Nel 2018 è stato finanziato il Progetto: “*HIV e infezioni sessualmente trasmesse: interventi mirati a donne italiane e straniere, in contesti di particolare vulnerabilità, a garanzia della presa in carico e della continuità delle cure*”, affidato All’Università degli studi di Milano - Dipartimento di scienze biomediche e cliniche 'L. Sacco' – Milano, la durata prevista è di 24 mesi, il costo dell’iniziativa è stato di **Euro 39.777,00**.

#### *Descrizione ed analisi del problema*

Un settore di patologia in cui il genere femminile è particolarmente svantaggiato è rappresentato dal vasto gruppo delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) di cui HIV rappresenta l’esempio più eclatante. Il maggior rischio delle donne di contrarre tali malattie, determinato da fattori anatomici e fisiologici, è ulteriormente incrementato da diseguaglianze e da abusi, ancora frequentissimi in gran parte del mondo. Le donne con infezione da HIV, e in particolare le più giovani, presentano una prevalenza di infezione da HPV molto maggiore e lesioni squamose intraepiteliali frequentemente

più gravi ed estese rispetto alle donne senza infezione da HIV; presentano inoltre una maggiore probabilità di sviluppare il carcinoma della cervice uterina, di presentarsi in stato avanzato, di avere una malattia persistente o ricorrente in breve tempo durante il follow-up (22%) e una minore sopravvivenza dopo la diagnosi. La presenza di una qualsiasi IST può inoltre determinare un incremento dell'efficienza di trasmissione di HIV.

La donna con infezione da HIV può presentare una serie di criticità specifiche e variabili nel corso degli anni, che sono legate sia a problematiche connesse alla sua vulnerabilità intrinseca, sia alla gravidanza sia alla menopausa, ma anche alla sostanziale carenza di studi specifici che approccino l'infezione da una prospettiva *woman – centred*. Tuttavia, la gestione della donna con infezione da HIV è stata ed è tutt'ora considerata non dissimile a quella dell'uomo HIV-positivo, nonostante sempre maggiori evidenze illustrino le differenze tra i due sessi sia in termini di risposta al trattamento, farmacocinetica e tossicità, sia per fattori socioeconomici e psicosociali (stigma, discriminazione, violenza) che possono rendere più complesso l'instaurarsi di meccanismi per un *coping* efficace di fronte alla malattia.

Dati UNAIDS mostrano che le donne costituiscono quasi la metà della popolazione adulta con HIV, per un totale stimato di oltre 18 milioni di persone colpite. È stato stimato che in Italia le donne di più di 15 anni infettate da HIV siano circa 13.000 e costituiscano il 10% circa della popolazione affetta. Delle 3.451 nuove diagnosi di infezione del 2016, il 22,5% è stata posta in pazienti di sesso femminile. In particolare, oltre il 34% delle nuove diagnosi attuate in persone immigrate ha riguardato donne. È possibile quindi che tale numero totale delle donne che vivono con l'infezione da HIV nel paese sia in aumento. Gli immigrati da paesi ad alta endemia di HIV, con particolare riferimento alle donne, rappresentano una delle popolazioni chiave individuate come obiettivo delle azioni previste dal piano nazionale AIDS (PNAIDS), approvato il 26 ottobre 2017. Il piano prevede la promozione di programmi di accesso al test per migranti gravide e nutrici e per persone con condizioni cliniche suggestive di infezione da HIV in atto e/o provenienti da aree ad alta endemia, al fine di una presa in carico che garantisca la continuità della cura.

Più in generale, la donna rappresenta la componente potenzialmente più a rischio e spesso più in difficoltà nel contesto di un'altra popolazione chiave identificata dal piano per gli interventi di prevenzione, i partner di persone sieropositive. Il Piano prevede tra l'altro programmi di counselling alla diagnosi e pre-terapia sui rischi legati ai differenti rapporti rivolti anche al partner sieronegativo, la valutazione di specifici cambiamenti della frequenza del monitoraggio della viremia all'interno delle coppie stabili siero-discordante; la promozione di programmi di controllo dell'aderenza alla terapia antiretrovirale, anche con coinvolgimento del partner sieronegativo della coppia;

l'implementazione di programmi di informazione self-reported dei risultati dei controlli virologici del partner positivo al partner negativo della coppia.

### *Soluzioni ed interventi proposti sulla base delle evidenze scientifiche*

Le Linee Guida relative alla salute e ai diritti sessuali e riproduttivi delle donne che vivono con infezione da HIV pubblicate nel 2017 dal WHO raccomandano un approccio *woman-centered*, fondato sui principi guida del rispetto dei diritti umani e dell'uguaglianza di genere, in cui la paziente è partecipante attiva e beneficiaria di un Sistema Sanitario che risponde in modo attento, umano e omnicomprensivo alle sue preferenze, bisogni e diritti. Per migliorare la qualità di vita, l'aderenza alla terapia e quindi l'*outcome* clinico delle pazienti è fondamentale, pertanto, un approccio integrato tra la gestione degli aspetti più generali relativi alla salute della donna (salute sessuale e riproduttiva, prevenzione delle neoplasie, menopausa) e quelli dell'infezione da HIV.

Il progetto si propone, pertanto di accompagnare le pazienti e le partner a rischio di persone sieropositive in percorsi di prevenzione e diagnosi precoce, tenendo conto delle loro necessità cliniche e umane e dei loro desideri, e abbattendo le barriere organizzative, attraverso:

- la sperimentazione di un percorso assistenziale multi specialistico di prevenzione, diagnosi e trattamento nel contesto di un sistema organizzativo incentrato sulle pazienti con infezione da HIV, con le loro necessità e preferenze, attivando la costituzione di un ambulatorio dedicato che si avvarrà delle diverse figure professionali necessarie;
- l'ottimizzazione di un processo assistenziale, organizzando con anticipo le visite e programmandole nella stessa giornata allo scopo di limitare sia la dispersione di tempo e di personale, sia le ore di lavoro perse dalle pazienti nell'occuparsi della loro salute. In particolare, il servizio prevede l'impiego di un infermiere incaricato dell'organizzazione del percorso diagnostico, che comporrà la prenotazione degli esami e delle visite necessarie il più possibile in un'unica data;
- la raccolta di dati clinici all'interno di un sistema informatico dedicato di archiviazione dei dati (database istituzionale), accessibile a tutta l'equipe medico-infermieristica, anche di altre specialità, al fine di favorire la presa e il mantenimento in carico;
- la creazione di uno spazio ambulatoriale dedicato al counselling delle partner a rischio o in difficoltà di persone sieropositive, in collaborazione con associazioni di volontariato, per l'attuazione degli obiettivi previsti dal Piano Nazionale AIDS per le persone sieronegative parte di coppie discordanti.

### *Fattibilità/criticità delle soluzioni e degli interventi proposti*

La criticità maggiore del progetto è rappresentata dal mantenere in contatto con il servizio le donne più vulnerabili, per le quali dovranno essere previsti colloqui di sostegno psicologico, allo scopo di affrontare situazioni di disagio legate alla malattia in sé o a momenti critici della vita.

Il progetto si propone a tal fine di creare rete con associazioni di volontariato attive sul territorio, per facilitare il contatto con le donne in situazioni difficili.

Una criticità può essere rappresentata dalle compatibilità del piano con la vigente legge sulla privacy, per affrontare la quale verranno considerati in sede di elaborazione del progetto tutti gli aspetti del caso.

Per valutare il livello di gradimento delle pazienti nei confronti del Percorso è previsto un questionario che verrà loro somministrato in occasione della successiva visita infettivologica.

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

Il progetto verrà attuato in un centro ospedaliero di Milano, presso il quale vengono assistiti più di duemila PLWHA con il supporto delle associazioni di volontariato attive nell'area. Tra gli obiettivi del progetto è prevista la valutazione della trasferibilità del modello d'intervento ad altre unità operative, in applicazione del Piano Nazionale AIDS.

Al Centro afferisce un numero rilevante di donne immigrate.

### *Ambito istituzionale e programmatico di riferimento per l'attuazione degli interventi proposti (anche in riferimento a piani e programmi regionali)*

Le linee del progetto sono pienamente corrispondenti alle indicazioni e agli obiettivi del Piano Nazionale AIDS, sia per quanto attiene ai punti riferiti all'implementazione dell'efficacia dell'assistenza, sia per quanto riguarda le azioni nei confronti di due popolazioni chiave, le persone immigrate e i partner delle persone sieropositive. Ci si propone, inoltre, di proporre il modello d'intervento sviluppato alle Regioni, per una sua applicazione nell'intero territorio nazionale. A tal fine si farà preliminarmente riferimento ai gruppi di lavoro costituiti con le Regioni per l'applicazione del PNAIDS presso il Ministero della Salute.

#### **OBIETTIVO GENERALE:**

Sviluppare un modello di offerta assistenziale woman-centered, per facilitare l'accesso e il mantenimento in cura e limitare i disagi delle donne con HIV/AIDS, secondo le indicazioni di WHO e PNAIDS.

#### **OBIETTIVO SPECIFICO 1:**

Progettare e organizzare un percorso assistenziale multispecialistico di prevenzione, diagnosi e trattamento delle comorbidità e per la gestione ottimizzata della terapia antiretrovirale nella donna.

**OBIETTIVO SPECIFICO 2:**

Organizzare una raccolta di dati clinici all'interno di un sistema informatico dedicato di archiviazione dei dati e alla costituzione di una cartella informatica.

**OBIETTIVO SPECIFICO 3 :**

Progettazione di un modello per un centro di counselling ed assistenza delle partner sieronegative in difficoltà e in generale delle donne a rischio di infezione.

**OBIETTIVO SPECIFICO 4:**

Sperimentazione delle attività e valutazione del livello di gradimento del percorso tramite un questionario.

**PIANO FINANZIARIO GENERALE**

Risorse	Totale in €
<i>Personale</i>	16.000,00 €
<i>Beni</i>	5.000,00 € 2.492,61 €
<i>Servizi</i>	12.000,00 €
<i>Missioni</i>	1.500,00 €
<i>Spese generali</i>	2.784,39 €
<b>Totale</b>	<b>39.777,00 €</b>

## 1.5 Programma CCM – Area Progettuale 2018

È stato adottato con DM 24 settembre 2018 ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_bandi\\_192\\_listaFile\\_itemName\\_0\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_192_listaFile_itemName_0_file.pdf)) il Programma annuale di attività per il 2018 del CCM.

Anche per quest'anno è stata confermata la suddivisione in due ambiti operativi: area progettuale e azioni centrali. Nell'ambito dell'area progettuale sono stati identificati tre ambiti di intervento: patologie trasmissibili, patologie non trasmissibili e azioni di sistema per un totale di otto linee di intervento. Tali linee di intervento rappresentano una priorità di Governo, sono coerenti con le disposizioni del Piano Nazionale della Prevenzione e con i recenti Piani nazionali approvati e coordinati dal Ministero della salute - Direzione generale della prevenzione sanitaria, sono rilevanti per la sanità pubblica e presentano elementi, procedure e azioni la cui evidenza di efficacia fa prevedere un impatto misurabile.

Della disponibilità economica per il 2018 pari a 5.456.9952 €, salvo accantonamenti, il 50% è stato ripartito a favore delle linee progettuali e il restante 50% sulle cosiddette azioni centrali.

Il 26 novembre 2018, si è concluso l'iter di valutazione dei progetti di attuazione del programma CCM 2018. Quest'anno gli Enti partner hanno trasmesso un totale di 34 proposte.

Il Comitato Scientifico del CCM, sulla base dei criteri riportati nel programma stesso, ha assegnato un voto finale a ciascuno dei 34 progetti esecutivi pervenuti. In virtù della graduatoria conclusiva e tenuto conto degli importi dei singoli progetti e della disponibilità economica dell'area progettuale del programma CCM 2018, pari ad euro 2.728.497,00, risultano ammessi al finanziamento sette progetti esecutivi. L'elenco è consultabile al seguente link:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_bandi\\_192\\_listaFile\\_itemName\\_6\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_192_listaFile_itemName_6_file.pdf)

Per approfondimenti consultare:

[http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4\\_10\\_1\\_1\\_atti\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&id=192](http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=192)

È stato finanziato nel 2018 dal Ministero della salute il Progetto: *Definizione di strategie di controllo della tubercolosi associata ad HIV in Italia nel contesto di una strategia di eliminazione della malattia tubercolare*, affidato alla Regione Lazio, della durata di 24 mesi, il costo dell'iniziativa è di **Euro 450.000,00**.

Le attività di coordinamento generale del progetto sono affidate all'Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS – UOC Epidemiologia clinica – Roma, le altre Unità operative sono: Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS – UOS Seresmi- Servizio Regionale per l'Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle Malattie Infettive; Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Servizio di riferimento regionale di Epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle malattie infettive (SEREMI) –

ASL Alessandria; Microbiologia e Virologia Ospedale Amedeo di Savoia ASL Città della Salute Torino; Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica – Regione Emilia Romagna; Microbiologia Clinica- AAST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano; Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli Studi di Sassari, Sassari; Centro Operativo AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma; Unità Patogeni Batterici Emergenti - Ospedale San Raffaele, Milano.

### *Descrizione ed analisi del problema*

La tubercolosi (TB) resta a livello globale la principale complicanza clinica e la più frequente causa di morte per le persone con infezione da HIV. L'OMS stima che nel 2017 si siano verificati 900.000 casi di TB associata ad HIV pari al 9% del numero globale di casi con circa 300.000 morti che rappresentano il 18% di tutti i decessi dovuti alla TB (WHO 2018). Nella regione europea OMS si stimano per il 2016 25.844 casi di TB con positività per HIV, pari al 13.4 % di casi testati, mentre nei soli paesi EU-EEA sui 19.988 casi di TB testati per HIV (69.0% del totale), 895, pari al 4.5% risultavano positivi (ECDC 2018).

In Italia non esistono dati raccolti sistematicamente sull'infezione da HIV tra i pazienti con TB. I dati del registro AIDS mostrano una diminuzione nel tempo del numero assoluto di casi di AIDS con TB alla diagnosi, che passano da 325 nel 1993 a 79 nel 2010. D'altra parte la diminuzione del numero di casi di TB-AIDS è meno spiccata di quella del numero totale di casi di AIDS, e quindi i casi di TB-AIDS passano dal 6.8% del totale nel 1993 all' 11.0% nel 2010.

La diffusione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha avuto un enorme impatto sul rischio di ammalare di TB per le persone con HIV, che in studi condotti in paesi ad alta o a bassa incidenza risulta ridotto di almeno il 60% (Shutar 2012) tuttavia anche in persone in terapia antiretrovirale il rischio di TB appare più elevato di quello della popolazione generale nello stesso paese (Girardi 2005). Ad esempio in Italia i dati della coorte ICONA mostrano tassi di incidenza di TB durante la cART di 40 e 260 per 100.000 anni persona rispettivamente in persone nate in Italia e nate all'estero (Girardi 2018).

Interventi rivolti alle persone con HIV sono essenziali nell'ambito di una strategia di eliminazione per i paesi a bassa incidenza di tubercolosi. Tra questi interventi vanno ricordati lo screening dell'infezione da HIV tra i pazienti con TB e la terapia preventiva della TB in pazienti con HIV. Inoltre, per migliorare la qualità delle informazioni su questo fenomeno è stato suggerito di sperimentare sistemi basati sul *crosslinkage* di diversi sistemi di sorveglianza (Lonnroth, 2015).

L'implementazione di strategie efficaci in questo ambito richiede una conoscenza delle caratteristiche della coinfezione HIV-TB nei diversi contesti epidemiologici. In Italia attualmente i

dati disponibili sono molto carenti. In primo luogo non esiste una stima affidabile a livello nazionale della prevalenza di infezione da HIV tra le persone con TB, e di incidenza della malattia TB tra pazienti con infezione da HIV. Non è noto inoltre quale sia la proporzione di casi dovuta a contagio recente e quale a riattivazione, informazione rilevante in quanto solo questi ultimi sono prevenibili con uno screening e trattamento sistematico dell'infezione latente. Infine non ci sono dati attendibili su quale sia la reale implementazione di interventi di controllo raccomandati quali lo screening per HIV dei pazienti con TB o lo screening ed il trattamento sistematico della infezione tubercolare latente nelle persone con HIV; la carenza di questi dati rende difficile definire la necessità e la programmazione di eventuali interventi formativi.

### *Soluzioni ed interventi proposti sulla base delle evidenze scientifiche*

Il primo intervento che ci si propone è finalizzato a migliorare la comprensione delle caratteristiche epidemiologiche della TB associata ad HIV tramite il *cross linkage* di registri esistenti come suggerito nell'ambito di strategie di eliminazione della tubercolosi per paesi a bassa incidenza. (Lonnroth 2015). A livello nazionale verrà eseguito l'incrocio dei registri delle notifiche di TB, AIDS e infezione da HIV. Tale incrocio permetterà di stimare con buona accuratezza il numero e la proporzione di casi di TB che si verificano in persone con HIV e viceversa, le sue variazioni nel tempo e la tempistica del verificarsi della TB rispetto alla diagnosi di HIV/AIDS, ed all'inizio della terapia anti-HIV. A livello regionale questa analisi potrà essere integrata da un *cross-linkage* del registro delle notifiche di TB e HIV/AIDS con quello delle SDO che riportano gli ICD di TB, HIV e AIDS, ottenendo così anche informazioni su una possibile sottonotifica della TB-HIV associata.

Un secondo intervento può essere realizzato a partire da collezioni esistenti a livello regionale e da una raccolta prospettica durante il periodo del progetto di isolati clinici di *M. tuberculosis*. L'analisi molecolare di questi ceppi permetterà di determinare quanti dei ceppi isolati da pazienti con TB-associata ad HIV si ritrovano all'interno di cluster o meno, quindi la proporzione di casi di malattia dovuta ad infezione recente o a riattivazione di infezione latente, questi ultimi prevenibili con lo screening e la terapia preventiva. Il progetto si propone di raccogliere in ogni regione partecipante i ceppi isolati consecutivamente da pazienti con diagnosi di tubercolosi per un periodo minimo di 18 mesi. Ove non siano disponibili raccolte sistematiche di ceppi o di estratti di DNA che coprano il periodo immediatamente precedente l'inizio del progetto, la raccolta sarà attuata prospetticamente su pazienti di nuova diagnosi per il periodo minimo previsto di 18 mesi. Ove tali raccolte siano disponibili, si procederà alla loro caratterizzazione per un periodo di 12-24 mesi precedenti l'inizio del progetto ed alla raccolta e caratterizzazione prospettica per un periodo minimo di 12 mesi da pazienti di nuova diagnosi durante il progetto. In tale modo per ogni regione sarà disponibile un periodo di analisi di 18-36 mesi nell'arco del medesimo periodo di calendario di 3,5 anni. Ciò

consentirà di ottenere una buona probabilità di identificare cluster di trasmissione, ottimizzando l'impiego di risorse.

Lo screening per infezione latente è attualmente raccomandato dalle linee guida italiane per tutte le nuove diagnosi di infezione da HIV (SIMIT 2018), in accordo con quanto raccomandato dall'OMS (WHO 2018b). In altri paesi, come ad esempio nel Regno Unito, c'è invece l'indicazione di sottoporre a screening solo le persone con HIV a più alto rischio (BHIVA 2017). Ci si propone quindi di costruire un modello di simulazione con dati relativi alla situazione italiana che valuti la possibile resa dell'applicazione di diverse strategie di intervento. Il modello simulerà l'incidenza di tubercolosi in una coorte di persone con HIV dal momento della prima rilevazione di positività. La coorte avrà una distribuzione per età sesso, livello di immunodepressione (conta linfociti CD4) e paese di nascita che rispecchia quella dei casi di nuova diagnosi notificati in Italia negli ultimi 5 anni. Verranno applicati i tassi di incidenza di tubercolosi rilevati in coorti cliniche italiane, e simulate diverse strategie di screening e trattamento della infezione tubercolare latente (universale, basata sulla conta dei linfociti CD4, basata sul paese d'origine) e stimati i casi di tubercolosi evitabili con le diverse strategie. Il parametro principale che verrà considerato sarà il numero di persone da sottoporre a screening per evitare un caso di malattia con le diverse strategie.

Infine, un quarto intervento riguarderà la rilevazione delle pratiche correnti nei centri clinici relativamente allo screening per infezione latente nelle persone con nuova diagnosi di infezione da HIV ed allo screening per HIV di persone con TB. Sulla base di quanto rilevato sarà possibile delineare necessità e contenuti di interventi formativi per il personale sanitario.

#### *Fattibilità /criticità delle soluzioni e degli interventi proposti*

Le unità operative partecipanti sono state selezionate con l'intento di fornire una corretta rappresentazione geografica, una copertura delle aree territoriali a più elevata incidenza attesa di TB HIV-associata, il coinvolgimento di strutture dei servizi sanitari regionali deputate al controllo della TB, la presenza di competenze tecniche in grado di garantire una solida base scientifica agli interventi proposti. Queste premesse rendono altamente plausibile la fattibilità delle azioni proposte nel progetto. Alcune potenziali criticità, comunque, vanno adeguatamente affrontate.

Le attività di *cross-linkage* dei registri avverranno su basi dati esistenti ed accessibili da parte delle UO del progetto. La principale criticità riguarda il rispetto dei principi di privacy per i quali andranno sviluppati protocolli specifici di anonimizzazione dati ed analisi. Inoltre si ritiene che l'avvio di questa attività, in particolare per quanto riguarda il livello centrale, debba avvenire dopo aver acquisito il parere dell'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali. L'Autorità Garante ha di recente autorizzato altre attività di *cross-linkage* che coinvolgono il registro AIDS e quindi si ritiene si possa ottenere un parere favorevole anche relativamente all'attività proposta per il presente

progetto. Tuttavia, nel caso il parere non venisse emesso in tempo utile per poter completare l'attività nei tempi previsti dal progetto, le informazioni verranno acquisite tramite una survey retrospettiva. In questa survey verranno coinvolti almeno 20 centri clinici nelle 5 regioni partecipanti. Verranno inclusi nella rilevazione tutti i casi di tubercolosi diagnosticati per un periodo di 5 anni e verrà rilevata: status per HIV, momento di diagnosi di HIV relativamente alla diagnosi di tubercolosi, momento di diagnosi di AIDS relativamente alla diagnosi di tubercolosi, informazioni demografiche (età, sesso, paese di nascita).

Per quanto riguarda gli studi di epidemiologia molecolare, l'obiettivo è quello di coprire un periodo di almeno 24 mesi per le aree interessate. Questo potrà avvenire con la raccolta prospettica degli isolati ma anche, dove disponibile, ricorrendo a raccolte già consolidate di isolati consecutivi ottenuti sistematicamente. L'adesione alle survey sulle pratiche correnti non dovrebbe comportare problemi particolari e potrebbe essere integrata, per quanto riguarda i dati sui pazienti con TB, da informazioni raccolte ad hoc nel contesto delle inchieste epidemiologiche.

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

Il progetto si articola su di un livello centrale, e sul coinvolgimento di 5 regioni. Le attività a livello centrale sono disegnate per fornire informazioni rappresentative a livello nazionale ma permetteranno anche una analisi per singola regione utilizzabile per fini programmatori locali. Le regioni interessate dalle attività a livello periferico sono 5: Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Lazio e Sardegna, selezionate al fine di rappresentare le diverse aree del paese e di fornire informazioni di maggior dettaglio relative alle aree dove è attesa una incidenza più elevata della patologia analizzata. I dati prodotti dal progetto nelle Regioni interessate potranno essere utilizzati nella programmazione regionale degli interventi. In particolare l'analisi della resa e delle criticità di implementazione di un sistema di sorveglianza che utilizzi i dati di epidemiologia molecolare potranno rivelarsi di estrema utilità nel rendere routinario questo sistema e nell'estenderlo ad altre regioni.

#### *Ambito istituzionale e programmatico di riferimento per l'attuazione degli interventi proposti (anche in riferimento a piani e programmi regionali)*

Il progetto si inserisce in due azioni programmate a livello nazionale ed articolate a livello regionale. Da una parte contribuisce alle azioni di miglioramento del controllo della tubercolosi, previste dal Piano Nazionale di Prevenzione nel contesto delle azioni sulle malattie trasmissibili. Dall'altra contribuisce a quanto previsto dal Piano Nazionale AIDS riguardo il miglioramento degli interventi assistenziali e produrrà informazioni utili per quanto attiene alla formazione del personale e la pianificazione delle strategie di intervento. Sulla base delle informazioni epidemiologiche ottenute

nel progetto, della stima dell'impatto di diversi approcci agli interventi di controllo e dei gap di attuazione degli interventi attualmente raccomandati, verranno definiti dei moduli formativi, destinati in primo luogo ai medici infettivologi. L'obiettivo formativo di questi moduli sarà quello di aggiornare i medici che assistono persone con HIV sulle caratteristiche attuali della coinfezione HIV-TB, sulla rilevanza di affrontare questo problema nel contesto delle strategie di eliminazione della tubercolosi, e sugli interventi di controllo indicati sulla base delle evidenze scientifiche e della situazione epidemiologica. Le informazioni saranno inoltre utilizzabili dalle commissioni regionali che dovranno occuparsi della implementazione a livello regionale delle azioni previste dal Piano. In particolare le Regioni partecipanti potranno definire, sulla base dei risultati del progetto, piani operativi per le attività di screening e trattamento dell'infezione tubercolare latente per le persone con infezione da HIV persone, che saranno trasferibili ad altre Regioni. In definitiva il progetto potrebbe portare ad un incremento delle persone con infezione da HIV che vengono sottoposte a screening e a trattamento dell'infezione tubercolare latente secondo indicazioni adattate alla realtà epidemiologica italiana e quindi, nel medio periodo, ad una diminuzione dei casi di TB HIV-associata.

Infine, un ulteriore prodotto del progetto sarà quello di testare fattibilità e criticità di un sistema di sorveglianza di epidemiologia molecolare della TB, non limitato alla TB associata, la cui implementazione appare sicuramente rilevante nel contesto del miglioramento dei sistemi di sorveglianza raccomandato nell'ambito dei piani di eliminazione della TB nei paesi a bassa incidenza (Lonnroth 2015).

Obiettivo Generale: Valutare le caratteristiche epidemiologiche ed il potenziale impatto degli interventi di controllo per la tubercolosi associata ad HIV

Obiettivo Specifico 1: Analizzare il potenziale informativo dell'incrocio di diversi sistemi informativi correnti

Obiettivo Specifico 2: Valutare l'applicabilità e la resa informativa di un sistema di sorveglianza di epidemiologia molecolare nel controllo della tubercolosi associata ad HIV

Obiettivo Specifico 3: Valutare diverse strategie di prevenzione della tubercolosi associata ad HIV

Obiettivo Specifico 4: Valutare il livello di applicazione degli interventi attualmente raccomandati per il controllo della tubercolosi associata ad HIV

## PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
<i>Personale*</i>	
-	
-	180.000
<i>Beni</i>	
-	
-	47.600
<i>Servizi</i>	
-	
-	159.000
<i>Missioni</i>	
-	
-	34.800
<i>Spese generali</i>	
-	28.600
<b>Totale</b>	<b>450.000</b>

\* Le spese complessive della voce di personale non potranno essere superiori al 40% del costo totale del progetto

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

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

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

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

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

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

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

Nel 2018 è terminato il seguente progetto: ***"I.Ri.D.E 2: una ricerca intervento per definire, confrontare e valutare modelli di intervento efficaci e trasferibili di riduzione del danno e dei rischi di trasmissione di HIV nella popolazione carceraria"*** coordinato dall'Università di Torino, della durata di 18 mesi. Le regioni coinvolte sono state 15 rappresentando tutto il territorio italiano. Sono state coinvolte 9 associazioni, il Coordinamento Nazionale Comunità di Accoglienza, CNCA, operante in 18 regioni, ha il ruolo di associazione Capofila e fa parte del Comitato Tecnico Sanitario, sezione M.

Il progetto "I.Ri.D.E 2" si pone in linea di continuità con il precedente *"I.Ri.D.E.: Interventi di Riduzione del Danno Efficaci secondo le Linee Guida Internazionali 2013. Una ricerca-intervento nelle carceri italiane"*, al quale si ricollega sia dal punto di vista teorico che empirico.

Per quanto concerne l'azione di ricerca, con il precedente progetto era stata realizzato uno studio di carattere qualitativo su 9 istituti di pena italiani (Torino, Milano Bollate, Padova, Bologna, Firenze, Roma Rebibbia femminile, Perugia, Napoli Poggioreale, Lecce), attraverso la somministrazione di interviste semi-strutturate e focus group a un campione di operatori sanitari, operatori penitenziari e persone detenute. L'analisi era volta a misurare il livello di applicazione, dentro gli istituti di pena italiani, dei 15 interventi chiave raccomandati dal documento a firma congiunta UNODC, ILO,

UNDP, WHO e UNAIDS “HIV prevention, treatment and care in prisons and other closed settings: a comprehensive package of interventions”.

Dalla ricerca realizzata nell’ambito del progetto “I.Ri.D.E”, era emerso un quadro di riferimento variegato in riferimento al grado di accettabilità dei possibili interventi di prevenzione HIV e riduzione del danno all’interno del contesto penitenziario.

Tra gli obiettivi del progetto “I.Ri.D.E 2” si annoverano:

- la descrizione degli interventi trattamentali per HIV, HCV e dipendenza da droghe negli istituti di pena;
- la descrizione degli interventi di prevenzione e riduzione del danno tra 15 interventi chiave raccomandati dalle Linee Guida dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 2013;
- l’analisi dei potenziali elementi che favoriscono gli interventi di prevenzione e riduzione del danno.

Lo studio, che ha avuto una durata di 15 mesi, si è svolto attraverso la somministrazione di un questionario a risposta chiusa, versione semplificata dell’IHRA tool kit. Lo strumento è stato etero somministrato da parte di intervistatori formati appartenenti alle associazioni che hanno aderito al progetto: Gruppo Abele: Piemonte; San Benedetto: Liguria; CNCA: Lombardia, Toscana, Umbria, Abruzzo, Basilicata; Arcigay: Veneto e Campania; LILA: Lombardia, Emilia Romagna, Sardegna, Sicilia; Anlaids: Marche; Antigone: Puglia; Mario Mieli: Lazio.

Dall’analisi dei dati raccolti emerge che il tema della prevenzione della diffusione di HIV e altre malattie infettive all’interno del carcere si conferma essere cartina di tornasole delle più generali criticità che riguardano la tutela della salute nel contesto carcerario.

Con l’approvazione della riforma della sanità penitenziaria entrata in vigore con il DPCM 1 aprile 2008, il legislatore italiano ha fatto proprio un principio, quello dell’equivalenza delle cure, su cui vari organismi internazionali si erano più volte espressi.

La ricerca empirica ha tuttavia dimostrato come tra il piano formale e l’applicazione sostanziale del principio permangano vari gap. L’analisi della prevenzione e della riduzione del danno dentro al carcere costituisce un esempio paradigmatico in tal senso, anche in relazione al persistere di stereotipi e pregiudizi caratterizzanti la cultura penitenziaria che, unitamente alle condizioni strutturali degli istituti penitenziari, rendono la piena affermazione dell’equivalenza delle cure più un miraggio che un obiettivo realmente perseguibile. Numerose sono le criticità incontrate durante la ricerca in tal senso.

Innanzitutto la mancanza di farmaci salvavita come il naloxone in 11 degli 81 istituti oggetto della ricerca; in alcuni degli istituti, poi, siti in Campania, Puglia e Sardegna, non è possibile addirittura

avere accesso alla terapia sostitutiva degli oppiacei durante il periodo detentivo. Ed ancora, non è possibile avere accesso alle cure palliative nel 30% dei casi.

Un altro dato emerso riguarda l'ingerenza di questioni "penitenziarie" nelle cure sanitarie: in un terzo degli istituti si tiene conto del fine pena per decidere il tipo di trattamento da somministrare, una variabile del tutto estranea alla sfera sanitaria del soggetto detenuto e che eppure incide sul diritto alla salute dello stesso. Dalla ricerca si rileva inoltre come l'assenza di raccordo e di cooperazione tra servizi medici dentro e fuori dal carcere, in particolare per ciò che attiene al trattamento delle dipendenze (si vedano nello specifico i casi delle Regioni Campania, Piemonte e Sardegna) inficia la continuità delle cure dentro-fuori, con gravi ripercussioni sul diritto alla salute soprattutto dei soggetti in terapia. La mancanza di continuità si riscontra peraltro non solo nel momento del rilascio in libertà ma anche in quello del trasferimento presso un altro istituto penitenziario (circostanza piuttosto frequente considerati gli alti tassi di turnover e mobilità della popolazione detenuta nel nostro paese).

La presenza di comportamenti a rischio, quantunque spesso minimizzata in carcere anche nell'ottica di giustificare la non necessità di interventi di riduzione del danno, emerge in realtà da alcuni dati dell'analisi: l'osservazione dello scambio di aghi o siringhe e l'uso in comune degli stessi da parte della popolazione detenuta, la segnalazione di 3 casi di overdose nell'ultimo anno (2 a Sassari e 1 a Padova), la profilassi post-esposizione somministrata 35 volte a detenuti e 12 al personale nello scorso anno.

Anche le attività formative ed informative sulla riduzione del danno appaiono disomogenee e carenti: emerge una sostanziale diffusa mancanza di sistematicità nell'offerta formativa, una pressoché totale assenza di mediatori culturali che possano contribuire alla diffusione delle informazioni ed una limitatissima attività di peer education, contrariamente a quanto prescritto dall'OMS. Sono inoltre numerosi i dati strutturali che incidono sulla salute: nel 18% dei casi non sono garantiti i 3mq a persona nelle celle, nel 10% dei casi il wc si trova in ambiente non separato dalla zona in cui è presente il letto e si cucina, in 9 istituti manca del tutto il riscaldamento ed in molti istituti manca l'accesso all'acqua potabile. La ricerca conferma dunque il carattere patogeno del carcere in sé e come qualunque intervento di carattere sanitario debba tener conto delle condizioni strutturali che possono ostacolare una piena affermazione del diritto alla salute.

#### *Azioni di sperimentazione*

Nelle carceri di Sanremo, Genova Marassi, Piacenza, Perugia, Roma Rebibbia, Velletri, Napoli Poggioreale, Taranto, Catania e Cagliari sono stati programmati interventi informativi rivolti ai detenuti, in accordo con le Direzioni dei suddetti Istituti Detentivi.

Nelle carceri di Sanremo, Marassi (Genova), Perugia, Napoli Poggioreale, Velletri e Taranto sono stati programmati interventi informativi rivolti al personale penitenziario, in accordo con le Direzioni dei suddetti Istituti Detentivi.

Nel Carcere di Lecce N.C. un'Associazione locale ha realizzato un laboratorio di tatuaggio mediante una serie di incontri al fine di rendere consapevoli i detenuti sui rischi del tatuaggio senza strumenti adeguati e sterili, seguiti da lezioni di tipo pratico in cui i detenuti più interessati saranno chiamati a tatuare, sotto la guida di un tatuatore esperto con strumenti adeguati.

Vista le resistenze, prevalentemente di carattere culturale, rilevate nel precedente progetto IRIDE è stata poi condotta un'analisi di fattibilità che prevede la distribuzione di materiale di profilassi (profilattici, siringhe/ago) alle persone in uscita dal carcere per ovviare alle difficoltà sia logistiche sia istituzionali (in termini di autorizzazioni da parte dell'amministrazione penitenziaria centrale e/o regionale). Tale attività ha previsto propedeuticamente la formazione degli operatori e la supervisione da parte della Cooperativa Lotta contro l'Emarginazione, gruppo federato del CNCA. Nelle Carceri di Bergamo, Genova Marassi, Roma Rebibbia e Piacenza si sono e si stanno attualmente organizzando (al di fuori quindi del progetto e con budget propri delle associazioni) interventi al momento dell'uscita dal carcere. In particolare tale intervento prevede la distribuzione a tutti i detenuti dimittenti di un kit "safer sex", ovvero un opuscolo informativo abbinato ad alcuni preservativi. In caso di detenuti tossicodipendenti oltre al kit, si distribuiscono, qualora il medico SerD lo ritenga appropriato, siringhe sterili e naloxone, con allegata una mappa del territorio all'interno della quale individuare i centri e le istituzioni in grado di operare nella direzione della riduzione del danno, nonché i servizi di trattamento.

Il CNCA ha organizzato a Roma presso Auditorium del Ministero della Salute per il giorno 23 Ottobre 2018 il Convegno Finale a conclusione del progetto. È stata presentata una fotografia degli interventi di riduzione del danno e della loro efficacia in Europa, dove in alcuni paesi, come descritto dagli operatori del carcere di Barcellona (Spagna) presenti al convegno, sono da anni attivi programmi di scambio siringhe per detenuti tossicodipendenti e programmi di distribuzione di profilattici. A Barcellona, infatti, ha prevalso l'aspetto pragmatico più di quello "punitivo" o, peggio, di quello che nasconde la testa sotto la sabbia. I dati dell'OMS infatti mostrano come la prevalenza di HIV, IST, HBV e HCV tra la popolazione detenuta sia mediamente da 2 a 10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, ed è innegabile che in carcere possano essere messi in atto comportamenti a rischio di infezione quali uso aghi non sterili (per tatuaggi o assunzione di droghe per via endovenosa) e attività sessuale non protetta. Sono stati presentati i dati raccolti da una ricerca qualitativa e quantitativa, svolta dall'Università di Torino, Dip.to di Giurisprudenza ente titolare del progetto, su un campione di Istituti Penitenziari Italiani (81 rispondenti su 167

selezionati), che hanno messo in luce alcuni aspetti problematici quali la non sempre garantita continuità della cura tra dentro e fuori dal carcere, la non attenzione alle situazioni di rischio e la mancata denuncia di tali comportamenti. Ciononostante, le esperienze raccontate direttamente dagli operatori delle associazioni, dai referenti sanitari e dagli operatori penitenziari dove si sono svolte le sperimentazioni hanno offerto un panorama di possibili interventi, attuabili e accolti positivamente dalla popolazione detenuta e dall'Istituzione del Carcere.

In sintesi il progetto ha mostrato come le Associazioni per la lotta all'AIDS possano svolgere un ruolo di «agenti di cambiamento» all'interno delle carceri, lavorando in sinergia con le UOC delle ASL competenti e con le Direzioni Penitenziarie. Il progetto ha messo in evidenza come ancora sia necessario far sedimentare e rendere consapevoli gli operatori degli effetti della riforma della Sanità Penitenziaria, che a dieci anni dalla sua emanazione, ancora presenta difficoltà di applicazione. Il mero scarico di responsabilità da parte dei medici nella compilazione dello strumento di indagine, ci fa capire che ancora non a tutti gli operatori siano chiare le competenze dell'una e dell'altra amministrazione.

Un esito positivo del progetto riguarda gli interventi (in)formativi per i detenuti che, oltre ad avere aumentato le conoscenze in generale, sono risultati più efficaci per le donne e per la classe di età 25-34, ovvero i più giovani, categorie più esposte al rischio. Gli interventi che hanno riguardato gli operatori e agenti, se non supportati dalla Direzione, rischiano di essere sottovalutati, anche per la difficoltà degli stessi a partecipare. La partecipazione su base volontaria infatti potrebbe essere un bias, per cui solo le persone più sensibili alla tematica, e che quindi presumibilmente hanno già un buon livello di conoscenze, hanno deciso di partecipare. La sperimentazione del laboratorio di tatuaggio è risultata essere efficace, trasferibile e ben accettata sia da parte dei detenuti che del personale sanitario e penitenziario. L'aspetto critico risiede nella necessità di impiegare un tatuatore esperto, ovvero di un professionista esterno, abbassando il rapporto di costo-efficacia e rendendo difficilmente sostenibile l'attività se non si hanno fondi ad hoc.

Diversamente, gli interventi «Esci in sicurezza» sono fattibili e sostenibili. L'esperienza ha infatti valorizzato la sinergia con le ASL territoriali, che oltre a coordinare le attività, le hanno fatte proprie, creando un circuito virtuoso con le associazioni, assicurando ai detenuti gli stessi diritti di salute della popolazione libera, come previsto dalla riforma della Sanità Penitenziaria del 2008.

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

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2630\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2630_allegato.pdf)

La relazione finale completa è disponibile al seguente link:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_200\\_listaFile\\_itemName\\_7\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_200_listaFile_itemName_7_file.pdf)

Per approfondimenti riguardanti Avviso pubblico, Bando, Informazioni generali sulla procedura - Esito della valutazione dei progetti, graduatoria, relativi al progetto, consultare i seguenti link:

[http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4\\_10\\_1\\_1\\_1\\_atti\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&id=141](http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=141)

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_bandi\\_141\\_listaFile\\_itemName\\_3\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_bandi_141_listaFile_itemName_3_file.pdf)

### PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

È in corso il seguente progetto: *“Linkage to care in HIV. Un ulteriore tassello all’analisi del continuum of care in HIV in Italia”*, coordinato dall’Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani – IRCCS, della durata di 18 mesi, con proroga di 6 mesi.

Le seguenti associazioni partecipano al progetto: ANLAIDS onlus, ARCIGAY – Associazione LGBT Italiana, Caritas Italiana, Circolo di cultura omosessuale “Mario Mieli”, Coordinamento Italiano Case alloggio per persone con HIV/AIDS (C.I.C.A.), CNCA, Fondazione Villa Maraini, LILA, NADIR, NPS Italia onlus-Network Persone Sieropositive, PLUS onlus.

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

Obiettivo generale del progetto è quello di valutare le criticità presenti sul territorio italiano in merito al Linkage to Care (LtC) delle persone che ricevono una diagnosi di infezione da HIV.

Per approfondimenti su Dati relativi al fenomeno, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2017, alla pagina 47 del seguente link:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2776\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2776_allegato.pdf)

Per approfondimenti riguardanti Avviso pubblico, Bando, Informazioni generali sulla procedura - Esito della valutazione dei progetti, relativi al progetto, consultare il seguente link:

[http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4\\_10\\_1\\_1\\_atti\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&id=164](http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=164)

PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

Nel 2018, la Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute ha pubblicato l'avviso pubblico inteso a individuare enti pubblici interessati al comune svolgimento delle rispettive competenze nel settore della lotta all'AIDS. La Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario ha individuato un'area tematica sulla quale concentrare l'intero contributo economico del Ministero, disponibile per il 2018, dal titolo:

*"HIV e giovani: valutazione di contenuti web come strumento informativo utile alla prevenzione HIV e alla diffusione di comportamenti corretti. Analizzare il web come fonte di informazioni sulle percezioni dei giovani relative all'infezione da HIV, ai fattori di rischio e allo stigma, per orientare una prevenzione mirata."*

Le proposte progettuali pervenute sono state valutate da un Comitato di valutazione composto da rappresentanti del Ministero della Salute - Direzione generale della prevenzione sanitaria e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico-Sanitario. Il Progetto che è risultato al primo posto della graduatoria è stato: *NeWTeCH - NetWorking Technologies Contro l'Hiv: Una ricerca-intervento rivolta ai giovani per la prevenzione dell'HIV*; affidato al Dipartimento Epidemiologia del Servizio Sanitario Regione Lazio - ASL Roma 1, il costo dell'iniziativa è stato di **Euro 114.067,00**.

Per approfondimenti riguardanti Avviso pubblico, Bando, Informazioni generali sulla procedura - Esito della valutazione dei progetti, graduatoria, relativi al progetto, consultare il seguente link:

[http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4\\_10\\_1\\_1\\_atti\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&id=191](http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=191)

*Descrizione ed analisi del problema*

Negli ultimi anni, l'esponenziale ricorso, da parte della popolazione generale ma soprattutto di quella giovanile al Web come fonte informativa quotidiana, ha generato una enorme quantità di dati di natura spesso non strutturata (Big Data). I web users confrontano opinioni o preferenze presenti sui social media (recensioni, forum, discussioni, blog e social network) come supporto al loro

processo informativo e decisionale, anche per ciò che concerne la propria salute. I contenuti generati e condivisi sui social media sono oggi risorse irrinunciabili per comprendere le opinioni degli utenti e avere una visione accurata dello stato “emotivo” della rete. Oggi è disponibile una vasta letteratura sull’impiego dei big data per analizzare le percezioni su temi che riguardano la salute e l’epidemiologia ed in particolare temi che riguardano la prevenzione, il test HIV e la lotta allo stigma. Ci sono quindi indicazioni piuttosto chiare sia su come raccogliere e analizzare tali dati e quali fonti utilizzare per valutare e rilevare i comportamenti a rischio in relazione all’infezione HIV. I dati diffusi dal Bollettino del Centro Operativo AIDS dell’Istituto Superiore di Sanità per il 2016, in riportano a circa 3500 i casi incidenti di diagnosi di infezione da HIV, e riguardano soprattutto i giovani tra i 25 e i 29 anni, che risultano essere quindi la classe di età con la più alta incidenza di HIV (14,8 nuovi casi per 100.000 residenti). Il 60% dei casi incidenti è diagnosticato in fase tardiva di infezione. Tra le regioni italiane a maggiore prevalenza ci sono la Lombardia, il Lazio, l’Emilia Romagna e la Toscana. In Italia sono 120.000 le persone che convivono con l’HIV: a fronte di un importante calo della mortalità grazie alle terapie oggi disponibili, si segnala una drastica riduzione dell’informazione in merito. La maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è attribuibile, in Italia, a rapporti sessuali non protetti, che costituiscono l’85,6% di tutte le segnalazioni (poco più della metà delle quali in eterosessuali, maschi e femmine, il resto in maschi omosessuali). Negli ultimi anni, circa una persona su quattro tra quelle a cui viene per la prima volta diagnosticata l’infezione da HIV è di nazionalità estera. Il 37% degli italiani non si è mai sottoposto al test HIV e il 5% delle persone che vivono con HIV non lo avrebbe mai detto al proprio partner. Il 40% non rivela ai familiari di aver contratto il virus e il 74% non lo dichiara nel contesto lavorativo (Report LILA 2017). Questo scenario rivela come il rischio percepito di infezione sembra essere diminuito insieme al livello di consapevolezza intorno al tema. I dati COA riferiscono che nella fascia di popolazione 25-29 anni, le nuove diagnosi sono circa il 13,6% l’anno. I giovani quindi continuano ad essere esposti al rischio di contrarre l’infezione per la messa in atto di comportamenti a rischio, dovuti a una non incisiva conoscenza delle misure preventive. Il Piano Nazionale AIDS ([http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2655](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2655) ) individua i giovani come *key population* per un intervento per campagne preventive ad hoc, ed individua i social media come strumento prioritario per raggiungere gli adolescenti (età 14-17) e i giovani adulti (18-25) fuori dai circuiti scolastici e formativi, ambiti nei quali si svolgono queste campagne ad hoc.

#### *Soluzioni ed interventi proposti sulla base delle evidenze scientifiche*

L’analisi delle conversazioni dal punto di vista computazionale può offrire nuovi spunti informativi in merito alla percezione sul tema HIV/AIDS. I risultati delle analisi sono da considerarsi ad integrazione e non sostitutive di precedenti analisi qualitative, condotte mediante somministrazione di questionari. Trattandosi di un approccio di tipo sperimentale e probabilmente del tutto nuovo in ambito sanitario, in particolar modo nel contesto italiano, le evidenze scientifiche derivanti dalla letteratura fanno riferimento ad una duplice componente del progetto. Da un lato, nel mondo

anglosassone l'utilizzo di social network, Twitter in particolare, è stato ampiamente indagato per quanto concerne l'individuazione di "segnali" di interesse epidemiologico presenti nelle conversazioni, (digital epidemiology). Per altro verso, la letteratura intorno al trattamento statistico di dati testuali, ricopre, in particolare per la lingua italiana, diversi decenni di tradizione.

La digital epidemiology è stata recentemente utilizzata per valutare la prevalenza e sviluppare interventi di prevenzione relativi all'infezione HIV. In una recente pubblicazione di ECDC viene riportata una revisione sistematica di revisioni sistematiche, la quale ha evidenziato che, a livello individuale, l'educazione alla salute rivolta ai giovani, prevalentemente tramite i nuovi media digitali, migliora la conoscenza degli adolescenti sulla salute sessuale e/o sulle infezioni sessualmente trasmesse (IST) e sull' HIV; inoltre i giovani sembrano ben accettare le informazioni ed i servizi forniti via web. Tuttavia, ci sono poche prove su quanto questi interventi portino poi ad adottare comportamenti efficaci per evitare tali rischi; in particolare non sono chiari gli esiti per i gruppi ad alto rischio, compresi i MSM (men who have sex with men), sex workers e le PWUD (persone che usano droghe), ma soprattutto sono pochissimi gli studi condotti in Europa e non ci risultano studi condotti in Italia su questo argomento.

Una revisione sistematica con meta-analisi, il cui obiettivo era esaminare l'efficacia degli interventi condotti attraverso i social media finalizzati promuovere il test HIV nella popolazione, ha mostrato che tra le varie misure di esito, solo il tasso di test HIV in un gruppo di MSM, confrontandolo prima e post intervento, è aumentato (4 studi, n = 1283, RR=1.50, 95% CI 1.28-1.76). Non vi sono evidenze su altri tipi di misure di esito, quali i comportamenti corretti. Le indicazioni della letteratura sugli interventi attraverso i social media per la prevenzione dell'HIV, sembrano andare nella direzione di una dimostrazione di efficacia delle piattaforme on line preesistenti, anche se sono necessarie ricerche più solide per determinare gli effetti dell'uso dei social media sui vari esiti sociali e sanitari legati all'HIV.

Un elemento che non va sottovalutato, secondo la letteratura, riguarda l'attenzione e la condivisione tra mondo scientifico, associazioni della società civile ed esperti della comunicazione, che insieme devono esaminare attentamente i messaggi prima di condividerli con il pubblico destinatario.

I risultati incoraggianti di uno studio, che ha analizzato i post con testo libero su un sito americano specifico per la prevenzione dell'HIV, ha mostrato che le persone, le quali avevano pubblicato informazioni sulla prevenzione e sui test dell'HIV, rispetto a quelli che avevano pubblicato altri argomenti, hanno avuto molte più probabilità di richiedere un test salivare per HIV (OR=11.14, 95% IC 2.52–49.31).

La ricerca si pone pertanto come obiettivo quello di indagare la percezione, in particolare dei più giovani, intorno al tema HIV, sfruttando, dove possibile, i "luoghi virtuali" nei quali i giovani (ma non solo) si confrontano liberamente in merito alla tematica. Una volta verificata l'accessibilità alle fonti, si intende processare dal punto di vista statistico il contenuto testuale in italiano delle conversazioni e verificare se, intorno alla materia, esistano aree tematiche ricorrenti (o bisogni latenti), espressi dai web users; tali informazioni verranno utilizzate per sviluppare appositi interventi di sanità pubblica. La ricerca si pone l'obiettivo di "intercettare" le opinioni espresse tra

gli utenti ed evidenziare, se esistono, elementi di criticità o disinformazione, propedeutici in un secondo momento alla formulazione di specifici interventi. A tale scopo, si farà ricorso a specifiche tecniche di statistica testuale e di Natural Language Processing applicate appositamente alla tipologia di testo in esame. Si intende, quindi, sfruttare in modo sperimentale il web come fonte parallela (ma innovativa) di informazione, ad integrazione di metodologie già esistenti, realizzando un'indagine, di tipo sperimentale, che utilizza i siti web (forum) e i social media come fonte di informazioni per analizzare le percezioni relative all'infezione da HIV, ai fattori di rischio e allo stigma. Parallelamente all'indagine, verrà effettuata una revisione sistematica della letteratura, mirata a fornire indicazioni sugli strumenti efficaci per una comunicazione corretta attraverso il web e i social media. Le prove raccolte verranno valutate utilizzando la metodologia GRADE. La principale forza innovativa del GRADE è l'approccio strutturato e trasparente che scandisce il processo di produzione di raccomandazioni, a partire dalla valutazione delle evidenze, ma che considera anche i valori e le preferenze dei fruitori e loro associazioni, integrandoli per la formulazione delle raccomandazioni. I passaggi fondamentali del processo sono: 1. formulazione del quesito; 2. scelta degli esiti (*outcome*) più rilevanti per i soggetti destinatari e "graduazione" della loro importanza; 3. valutazione delle prove di efficacia e del bilancio beneficio- rischio; 4. formulazione della forza della raccomandazione (tenendo conto delle preferenze dei soggetti destinatari, le associazioni della società civile, esperti di comunicazione).

Il panel di esperti afferenti alle associazioni che operano nella lotta all'HIV/AIDS, e di esperti di comunicazione (alcuni già individuati come da lettere di dichiarazione di interesse allegate) in ambito della promozione della salute, sulla base delle informazioni loro presentate, sceglierà e darà un ordine di priorità ai messaggi da veicolare. Le associazioni partecipanti inoltre contribuiscono in modo determinante ad individuare i canali informativi, nonché sperimentare in vivo i contenuti, i linguaggi e i canali comunicativi con gruppi di giovani.

#### *Fattibilità /criticità delle soluzioni e degli interventi proposti*

La fattibilità delle azioni che riguardano le revisioni sistematiche e lo sviluppo di linee di indirizzo è garantita dall'esperienza trentennale del DEP, ente di riferimento pubblico per l'epidemiologia per la regione Lazio. Presso il DEP vi è la base editoriale del Gruppo Cochrane su Droghe ed Alcool, che si è costituito nel 1998, è parte della Collaborazione Cochrane e si occupa della conduzione di revisioni sistematiche, con la metodologia scientifica del metodo PRISMA dei trial sulla prevenzione, il trattamento e la riabilitazione dall'uso problematico di sostanze psicoattive. Il DEP, inoltre, è il solo centro italiano del network internazionale GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) che contribuisce allo sviluppo di diverse linee guida, collaborando con istituzioni nazionali (ISS, Regione Lazio) e internazionali (OMS, EMCDDA) per lo sviluppo di revisioni sistematiche e linee guida.

Per fare fronte alle possibili criticità di reperimento di dati trattabili si fa riferimento al manuale tecnico ECDC Utilising social media to support HIV/STI prevention: evidence to inform a handbook for public health programme managers, in cui sono indicate le metodologie di

monitoraggio delle maggiori piattaforme di social media utilizzate dai giovani e le parole chiave da tracciare.

L'ampiezza e la complessità del progetto e della partnership progettuale (1 Ente del SSN e 11 associazioni membri del CTS sez. M), costituiscono una rete che favorisce la fattibilità delle azioni, se tale rete viene costantemente monitorata e attivata. Pertanto al fine di aumentare la fattibilità attraverso la partnership progettuale, si ipotizzano almeno 2 incontri di coordinamento vis a vis, oltre a incontri virtuali (via skype o similari) per stimolare e favorire la partecipazione.

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

Le associazioni coinvolte (CNCA, Anlaids, Arcigay, Caritas, CICA, Circolo Mario Mieli, Comunità San Benedetto al Porto, Gruppo Abele, LILA, NADIR Onlus, Plus Onlus), membri del CTS sezione M del Ministero della Salute, con una consolidata esperienza nella lotta all'HIV/AIDS, garantiscono alle azioni progettuali una copertura nazionale (tutto il territorio nazionale) e soprattutto una competenza specifica sul tema. La stessa trasferibilità degli interventi, dei contenuti e dei canali informativi sviluppati attraverso una consensus conference verrà garantita dalle 11 associazioni coinvolte nel progetto, che essendo attive sia sul territorio che sul web (attraverso siti, social media e fora), possono facilmente trasferire sia gli output che gli outcome progettuali. Il prodotto finale, che consta in un prodotto comunicativo via web, testato da un gruppo pilota di giovani, potrà essere quindi facilmente divulgato. I contenuti e i canali comunicativi del prodotto finale nascono da un processo decisionale tracciabile, basato su prove di evidenza, e condiviso tra ricercatori, associazioni della società civile, esperti di comunicazione. Pertanto, tale metodologia è trasferibile ad altri interventi sanitari, sia nell'ambito HIV che in altri contesti.

#### *Ambito istituzionale e programmatico di riferimento per l'attuazione degli interventi proposti (anche in riferimento a piani e programmi regionali)*

Il progetto si colloca in continuità con le azioni del Piano Nazionale AIDS relativamente alla comunicazione rivolta ai giovani con strumenti via web. Il progetto si colloca in linea anche con il Piano della Regione Lazio della Prevenzione prorogato al 2019 (DCA n. U00209 del 25/05/2018). Tale Piano è il più importante strumento di programmazione degli interventi di prevenzione e promozione della salute, adottato dalla Regione Lazio sulla base delle indicazioni del Piano Nazionale di Prevenzione per la promozione della salute e di stili di vita sani. Si sottolinea che il DEP svolge per conto della Regione Lazio la funzione di epidemiologia e sviluppo di programmi di formazione per la promozione della salute.

**OBIETTIVO GENERALE:** Realizzare una ricerca intervento che partendo dall'analisi di contenuti non strutturati disponibili su fora, discussioni, blog e social media possa fornire delle linee di indirizzo per un intervento preventivo mirato ai giovani digitali.

**OBIETTIVO SPECIFICO 1:** Analisi preliminare alla segmentazione degli utenti tra le piattaforme web, verifica dell'accessibilità ai contenuti, data storage degli stessi, analisi statistica delle conversazioni e delle relazioni tra utenti, topic detection e criticità

OBIETTIVO SPECIFICO 2: Revisione sistematica della letteratura sull'efficacia della comunicazione via web e i social media per la prevenzione dell'infezione HIV

OBIETTIVO SPECIFICO 3: Consensus conference per una comunicazione efficace utilizzando le Networking technologies

OBIETTIVO SPECIFICO 4: Sperimentazione delle indicazioni emerse dalla Consensus Conference con gruppi di giovani attraverso le Associazioni coinvolte

### PIANO FINANZIARIO GENERALE

<b>Risorse</b>	<b>Totale in €</b>
<b>Personale</b> UO1: 2 Epidemiologi Senior, 1 Ricercatore, 1 Assistente alla Ricerca, 1 Personale di segreteria tecnica UO2: 1 coordinatore, 1 Personale segreteria	€ 67.000,00
<b>Beni</b> - licenza annuale per software per analisi del testo dei contenuti web	€ 1.500,00
<b>Servizi</b> - accesso banche dati bibliografiche - agenzie di comunicazione - contributo alle altre associazioni coinvolte	€ 37.500,00
<b>Missioni</b> - personale UO2	€ 1.500,00
<b>Spese generali</b>	€ 6.567,00
<b>Totale</b>	<b>€ 114.067,00</b>

## 1.7 Bando della Ricerca Finalizzata

Relativamente all'anno 2018, a seguito della pubblicazione del Bando della Ricerca Finalizzata 2016 - avente finalità di ricerca sia teorica che applicata ai campi clinico-assistenziale, della sicurezza degli alimenti, dell'ambiente, dei luoghi di lavoro, delle patologie occupazionali e del benessere animale - sono risultati vincitori di un finanziamento ministeriale una serie di progetti di ricerca tra i quali i seguenti si propongono di ampliare le conoscenze teoriche sul virus HIV-1 e le conseguenti applicazioni terapeutiche.

### **RF-2016-02364744: EFFECT OF HIV-1 TAT IN THE ESTABLISHMENT AND MAINTENANCE OF THE VIRUS RESERVOIRES** - *Istituto Superiore di Sanità*

Il progetto si propone di chiarire alcuni aspetti della proteina Tat, proteina codificata dal gene regolatore virale -gene in assenza del quale il virus può infettare le cellule ma non replicarsi- attualmente oggetto di notevole interesse come candidata promettente per lo sviluppo di eventuali vaccini. Obiettivo principale della ricerca è valutare il ruolo della proteina Tat nella formazione e nel mantenimento dei serbatoi di latenza del virus HIV e studiare come l'immunizzazione terapeutica con questa proteina possa alterare le dinamiche della persistenza del virus nell'organismo portando all'eliminazione delle cellule che sono state infettate a causa di effetti citopatici indotti dal virus e che si trovano in stato di latenza. Lo studio si propone inoltre di valutare gli effetti di questa proteina sulla replicazione e trasmissione di HIV in compartimenti di tessuto linfatico caratterizzati da concentrazione subottimali di farmaci antiretrovirali, sull'infezione in diversi tipi cellulari suscettibili di infezione da parte del virus nonché del ruolo protettivo di anticorpi sviluppati contro di essa.

### **RF-2016-02363642: DEVELOPMENT OF A NOVEL APPROACH TO HIV-1 ERADICATION BASED ON NK-CELL MEDIATED CLEARANCE OF REACTIVATED VIRAL RESERVOIRS** *Ospedale Bambino Gesù*

Grave ostacolo alla lotta contro l'HIV-1 è l'incapacità della risposta immunitaria di distruggere i *reservoir* virali, ovvero i linfociti infettati in cui l'infezione si mantiene in uno stato latente in modo che il virus risulti invisibile al sistema immunitario nonostante la terapia antivirale in corso. Questo progetto si propone di studiare particolari molecole capaci di legarsi a specifici recettori della superficie cellulare per scatenare contemporaneamente due effetti: nei linfociti infettati, l'inversione della tendenza a rimanere nello stato di latenza, innescando i processi di riattivazione e quindi di visibilità del virus, e, nei linfociti T Natural Killer, ovvero le cellule deputate all'eliminazione di agenti estranei all'organismo, i processi che determinano l'eliminazione delle cellule infettate e quindi i reservoir virali. Oggetto della ricerca sarà anche indagare le combinazioni più efficaci di

queste molecole attivatrici, il meccanismo con il quale agiscono sul corrispondente recettore cellulare e le strategie per potenziare la risposta dei linfociti T Natural Killer.

**PE-2016-02364927: STRENGTHENING EXHAUSTED IMMUNOLOGICAL RESPONSES THROUGH INNOVATIVE MAB-BASED DRUGS TARGETING MULTIPLE IMMUNE CHECKPOINTS AND ACTIVATING PATHWAYS: TOWARDS HIV FUNCTIONAL CURE - Istituto Superiore di Sanità**

Nell'ambito di strategie terapeutiche alternative volte a rafforzare l'intera risposta immunitaria dell'ospite contro il virus, questo progetto si propone di formulare una strategia in grado di agire su una popolazione di linfociti T, specifici contro il virus HIV-1, utilizzando diverse molecole ma, soprattutto, creando e testando un pannello di anticorpi monoclonali capaci di bloccare simultaneamente due recettori regolatori, indicati come ICP ovvero checkpoint immunitari, espressi contemporaneamente sulla superficie di queste cellule. Infatti, nell'infezione da HIV-1, l'esposizione prolungata all'antigene virale causa una sovra-espressione di questi recettori regolatori cui consegue la perdita graduale della capacità di risposta immunitaria, una disfunzione del sistema immunitario indicata come exhaustion. Gli esperimenti che utilizzano questi anticorpi verranno condotti sia su linee cellulari specifiche che su un modello murino altamente immunodeficiente che simula l'AIDS della specie umana.

## 1.8 Legge 5 giugno 1990, n. 135: finanziamenti.

In sede di riparto, sulle disponibilità per il finanziamento del Servizio sanitario nazionale venivano accantonati 49.063.000 euro, fino al 2013, per finanziare alcune attività previste dagli articoli 1 e 2 della legge 135 del 1990. In particolare, per l'espletamento dei corsi di formazione e di aggiornamento per il personale che presta servizio in reparti di malattie infettive o che effettuano ricoveri di persone comunque affette da AIDS, nonché all'attivazione di servizi per il trattamento domiciliare dei pazienti.

A partire dall'annualità 2014, il combinato disposto dai commi 560 e 563 dell'articolo 1 della legge 190 del 2014 (legge di stabilità 2015) ha previsto che tali somme riconfluiscono nella quota indistinta del fabbisogno sanitario standard nazionale e siano ripartite, tra le regioni e province autonome, secondo i criteri e le modalità previsti dalla legislazione vigente in materia di costi standard.

**Tale modifica investe solamente la parte relativa all'erogazione delle somme, nulla innovando rispetto alle finalità previste dalla legge 135/90.**

# L'attività dell'Istituto superiore di sanità

## *Introduzione*

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

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

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

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

Va evidenziato che, nonostante i dati nazionali ed internazionali indichino che l'AIDS non sia ancora sotto controllo, in Italia i finanziamenti per la sorveglianza, la prevenzione e la ricerca sono molto scarsi e non corrispondono alle esigenze necessarie alla lotta contro questa malattia, anche al fine di ridurre il carico economico sul Sistema Sanitario Nazionale.

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

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

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

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

Oppure, all'esigenza di ridurre l'elevata quota di malati di AIDS che scoprono di essere sieropositivi tardivamente e a ridosso della diagnosi di AIDS e che, pertanto, rispondono più scarsamente alla terapia.

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

Oppure, ai problemi legati all'aderenza alla terapia contro l'HIV a cui conseguono una ridotta efficacia dei farmaci ed un aumento delle resistenze agli stessi, da cui deriva una pressante necessità all'implementazione di nuovi interventi terapeutici.

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

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

## 2.1 ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO

### Attività di sorveglianza

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

*Attività priva di finanziamenti. Dipartimento di Malattie Infettive.*

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

In seguito alla pubblicazione del Decreto, molte regioni italiane hanno creato un sistema di sorveglianza HIV, unendosi così ad altre regioni e province che già da anni si erano organizzate in modo autonomo e avevano iniziato a raccogliere i dati. Al fine di ottenere, inoltre, un'immagine più accurata dell'epidemia da HIV, alcune regioni hanno deciso di recuperare informazioni relative agli anni precedenti al 2008, anno dell'avvio ufficiale del Sistema di sorveglianza.

Sono disponibili, pertanto, i dati raccolti dalle singole regioni a partire da anni precedenti all'istituzione della sorveglianza e per anni differenti per ciascuna di esse.

Dal 1985 la copertura geografica del Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è andata aumentando nel tempo, in concomitanza con la progressiva istituzione di sistemi locali di sorveglianza HIV da parte delle regioni e province. Dal 2012 tutte le regioni italiane hanno attivato un Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV raggiungendo così una copertura del Sistema di sorveglianza del 100%.

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

Al Sistema di sorveglianza vengono notificati i casi in cui viene posta per la prima volta la diagnosi di infezione da HIV a prescindere dalla presenza di sintomi AIDS-correlati. I dati vengono raccolti in prima istanza dalle regioni che, a loro volta, li inviano al COA.

I dati nazionali delle nuove diagnosi di infezione da HIV che vengono qui presentati si riferiscono ai dati pervenuti al COA entro il 31 maggio 2018, relativi alle diagnosi effettuate entro il 31 dicembre 2017.

Si sottolinea che eventuali pubblicazioni successive alla presente potrebbero presentare differenze in termini di numeri assoluti e percentuali rispetto a quelli presentati di seguito in quanto la base dati è dinamica e viene continuamente aggiornata ed integrata con nuovi dati.

#### Ritardo di notifica.

La distribuzione temporale dei casi è influenzata dal ritardo di notifica, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi al momento in cui la notifica perviene al COA. Dal 2013 al 2016 l'aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV veniva effettuato utilizzando le schede

pervenute al COA entro giugno dell'anno successivo alla diagnosi. Nel 2017, al fine di allinearsi alle scadenze stabilite dall'ECDC, il termine per l'invio dei dati dalle regioni al COA è stata anticipata da giugno a maggio. Si sottolinea che i dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV relativi agli ultimi anni potrebbero essere lievemente sottostimati a seguito di un ritardato invio di alcune schede dai centri clinici ai centri di coordinamento regionale. Tale fenomeno, peraltro, è comune ai sistemi di sorveglianza delle malattie infettive.

In questo rapporto abbiamo calcolato una stima del ritardo di notifica per il 2017 e per gli anni precedenti sulla base del ritardo delle segnalazioni osservato negli ultimi 3 anni (ad esempio, diagnosi effettuate nel 2016 e arrivate al COA nel 2018).

Con i dati oggi disponibili, possiamo confermare che la correzione per ritardo di notifica che era stata calcolata per il 2016 è risultata considerevolmente corretta: nel 2016 erano state segnalate 3.451 nuove diagnosi che la correzione per ritardo di notifica portava a 3.713; nel 2017, con l'integrazione delle nuove segnalazioni arrivate al 31 maggio 2018, risultano 3.649 nuove diagnosi per il 2016.

#### *Distribuzione geografica delle nuove diagnosi di infezione da HIV.*

Nel periodo 2010-2017 sono state segnalate 30.413 nuove diagnosi di infezione da HIV, relative agli anni e alle regioni che raccoglievano tali segnalazioni. La regione che nel 2017 ha segnalato il maggior numero di casi è stata la Lombardia, seguita dal Lazio e dall'Emilia-Romagna.

Dal 2010 al 2017 sono state segnalate annualmente, entro maggio 2018, rispettivamente 4.018, 3.895, 4.155, 3.832, 3.823, 3.598, 3.649 e 3.443 nuove diagnosi di infezione da HIV.

La diminuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV nell'ultimo anno potrebbe essere in parte dovuta al ritardo di notifica. In questo rapporto viene riportato il valore stimato del numero dei casi dopo correzione per ritardo di notifica: in altre parole, per il 2017, è stato stimato che ai casi finora pervenuti al COA manchi ancora un 7,0% di segnalazioni. Includendo i casi stimati dal ritardo di notifica, negli ultimi tre anni il numero delle nuove diagnosi di HIV risulta sostanzialmente stabile (circa 3.600 casi all'anno).

Esistono differenze tra i casi segnalati e i casi residenti in ogni regione la quale fornisce informazioni utili sulla mobilità degli individui e sull'offerta assistenziale di alcune regioni. Le regioni che hanno un numero di casi residenti maggiore rispetto ai casi segnalati (Piemonte, Provincia Autonoma di Trento, Umbria, Marche, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sardegna) hanno "esportato" casi in termini assistenziali; viceversa, quelle con più casi segnalati rispetto ai casi residenti (Liguria, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Abruzzo, Sicilia) ne hanno "importati" da altre regioni. Nel 2017 poco più della

metà delle segnalazioni sono pervenute da quattro regioni: Lombardia (19,6%), Lazio (14,9%), Emilia-Romagna (8,8%), Sicilia (8,1%).

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

L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (stimata in base ai dati inviati dalle regioni che avevano attivato un sistema di sorveglianza) era alta nella seconda metà degli anni '80, raggiungendo un picco massimo di 26,8 nuovi casi per 100.000 residenti nel 1987. Dal 2010 l'incidenza è in lieve diminuzione. Disaggregando per fascia di età, tale diminuzione è evidente nella fascia di età sopra i 25 anni mentre nella fascia di età 15-24 anni si osserva un lieve aumento negli ultimi anni.

Nel 2017, l'incidenza HIV era pari a 5,7 nuovi casi per 100.000 residenti. Rispetto all'incidenza riportata dagli altri Paesi dell'Unione Europea, l'Italia si posiziona nella media europea (5,8 nuovi casi per 100.000 residenti).

Nel 2017, tra le regioni con un numero superiore a un milione e mezzo di abitanti, le incidenze più alte sono state registrate nel Lazio (7,5 per 100.000 residenti), Liguria (6,5 per 100.000 residenti) e Toscana (6,3 per 100.000 residenti), mentre l'incidenza più bassa è stata riscontrata in Calabria (0,9 per 100.000 residenti). Quasi tutte le regioni del Centro-Nord presentano un'incidenza più elevata rispetto alle regioni del Sud.

#### Genere ed età alla diagnosi di infezione da HIV.

Dal 2010 al 2017 la proporzione di femmine tra le nuove diagnosi è lievemente diminuita passando dal 24,6% nel 2010 al 23,8% nel 2017. Escludendo le persone di età inferiore ai 15 anni diagnosticate con HIV, non si osservano variazioni dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione, che è di 39 anni (IQR: 32-46 anni) per i maschi e di 35 anni (IQR: 28-43 anni) per le femmine nel 2010 e, rispettivamente, 39 anni (IQR: 30-49 anni) e 34 anni (IQR: 26-45 anni) nel 2017.

L'età mediana alla diagnosi di infezione da HIV risulta pressoché costante nelle principali modalità di trasmissione (MSM, eterosessuali maschi, eterosessuali femmine e IDU). Dal 2010 al 2017 per gli MSM l'età mediana è pari a 36 anni, per gli eterosessuali maschi è pari a 41 anni, per le eterosessuali femmine passa da 35 anni a 34 anni e per i consumatori di sostanze per via iniettiva - Injecting Drug Users (IDU) - passa da 40 anni a 41 anni.

Analizzando la distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per classe di età e genere si osserva che ad esclusione della fascia di età 0-14 anni nella quale si riportano pochissimi casi, nelle classi d'età successive la proporzione di maschi aumenta progressivamente all'aumentare dell'età;

la classe d'età con maggiore differenza per genere è  $\geq 70$  anni con 96,4% di maschi e 3,6% di femmine.

Le più alte proporzioni di MSM si riscontrano nelle fasce di età 20-24 anni e 25-29 anni (rispettivamente 44,5% e 42,9%). Mentre le più alte proporzioni di eterosessuali maschi si osservano nelle classi di età 60- 69 anni (35,1%) e  $\geq 70$  anni (46,4%). La classe con la più alta proporzione di eterosessuali femmine è 15-19 anni (37,7%) e 20-24 anni (30,0%).

Le classi di età numericamente più rappresentate sono state quella di 30-39 anni (26,5% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 12,3 nuovi casi per 100.000 residenti, e quella di 40-49 anni (23,3% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) con un'incidenza di 8,3 nuovi casi per 100.000 residenti. La classe di età 25-29 anni (15,0% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) ha riportato l'incidenza più alta: 15,9 nuovi casi per 100.000 residenti. La distribuzione dell'incidenza per classe di età è simile nei due sessi, con valori di circa 3 volte superiori nei maschi rispetto alle femmine.

#### Modalità di trasmissione.

La distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione mostra ormai da vari anni che la proporzione maggiore di casi è attribuibile alla trasmissione sessuale. In particolare, negli ultimi anni (2010-2017) la percentuale dei casi attribuibili a trasmissione eterosessuale è rimasta sostanzialmente stabile (46,8% nel 2010 e 45,8% nel 2017), mentre la proporzione di casi attribuibili a trasmissione tra MSM nello stesso periodo è aumentata dal 31,8% nel 2010 al 38,5% nel 2017.

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

Nel tempo nella fascia di età  $\geq 25$  anni il numero di casi diminuisce leggermente per tutte le modalità di trasmissione, mentre nella fascia di età 15-24 si osserva un lieve incremento del numero dei casi in eterosessuali sia maschi che femmine.

Da sottolineare che, diversamente da quanto osservato nelle altre classi di età, nella fascia 15-24 anni il numero di casi in femmine è per tutti gli anni superiore rispetto a quello dei maschi.

Nel 2017, considerando le regioni con un numero di nuove diagnosi di infezione da HIV  $>100$  e analizzando solo le nuove diagnosi di infezione da HIV che riportano la modalità di trasmissione (esclusa la trasmissione verticale) (3.031 casi), le proporzioni maggiori di nuove diagnosi di infezione da HIV con modalità di trasmissione MSM sono state segnalate in Piemonte (48,8%), Puglia (49,7%) e Lombardia (51,3%). Le proporzioni maggiori di eterosessuali maschi sono state

osservate in Liguria (36,7%) e nel Lazio (33,1%); viceversa, la proporzione maggiore di eterosessuali femmine è stata riportata in Campania (26,2%).

Rispetto alle 13 province con numero di diagnosi superiore a 50 esse comprendono il 43,5% di tutte le nuove diagnosi di infezione da HIV segnalate nel 2017. Le incidenze più elevate sono state osservate a Roma e Milano. Le province di Torino, Milano, Bologna, Padova, Firenze, Bari e Catania presentano proporzioni di MSM (sui casi residenti nella stessa città) superiori o uguali al 50%. Proporzioni elevate di eterosessuali maschi sono riportate a Brescia, Bergamo, Roma, Napoli e Genova, mentre Brescia e Palermo riportano proporzioni elevate di eterosessuali femmine.

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

Dal 2010 sono disponibili i dati sul numero dei linfociti CD4 riportati alla prima diagnosi di infezione da HIV. Fino al 2017 solamente il Lazio non ha raccolto e inviato tali dati. La completezza di questa variabile è diversa tra regioni: nel 2017, il 78,7% dei casi segnalati riportava il numero dei CD4 alla diagnosi. Nel 2017, 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 36,1%, mentre quella di coloro che avevano un numero di CD4 inferiore a 350 cell/μL era del 55,8%. Tra il 2010 e il 2017 non si sono osservate variazioni sostanziali nella percentuale delle persone con meno di 200 o con meno di 350 linfociti CD4 alla diagnosi.

Negli anni più recenti si osserva un aumento della proporzione di stranieri tra le persone che arrivano tardi alla diagnosi, che nel 2017 era del 30,5%. Nel 2017, il 50,9% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età >50 anni riportava un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL, mentre il 38,8% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età <25 riportava un numero di linfociti CD4 maggiore a 500 cell/μL. Nel 2017 il 48,1% degli eterosessuali maschi e il 34,2% delle eterosessuali femmine riportava un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL, mentre il 32,8% degli MSM riportava un numero di linfociti CD4 maggiore a 500 cell/μL.

Tra gli eterosessuali (maschi e femmine), il numero di casi con linfociti CD4 inferiore a 350 cell/μL risulta essere sempre superiore al numero dei casi con  $\geq 350$  CD4, mentre tra le diagnosi in MSM si osserva l'opposto (maggiore numerosità di casi con CD4  $\geq 350$  cell/μL). Da notare, il numero di MSM con linfociti CD4 inferiore a 350 risulta simile a quello dei maschi eterosessuali (circa 500 casi per anno). Per gli IDU si osserva invece una lieve costante diminuzione del numero dei casi in entrambe le curve (linfociti inferiori e superiori a 350 cell/μL) con un numero annuale di casi simile nelle due classi di CD4. Se si considera l'andamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione e linfociti CD4 superiore a 500 cell/μL, si osservano andamenti e differenze analoghe a quelle descritte per i casi con CD4  $\geq 350$  cell/μL.

### Stranieri con nuova diagnosi di infezione da HIV.

Dal 2010 al 2017 il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri è rimasto sostanzialmente stabile, a fronte di una evidente diminuzione di casi tra gli italiani, in particolare tra i maschi italiani.

Sebbene il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV tra stranieri sia rimasto relativamente stabile, la proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi è aumentata dal 28,6% nel 2010 al 34,4% nel 2017, sia tra i maschi (dal 20,9% al 26,3%, rispettivamente) che tra le femmine (dal 52,2% al 60,3%, rispettivamente).

Nel 2017, il 58,3% dei casi in stranieri era costituito da maschi, l'età mediana alla prima diagnosi di infezione da HIV era di 32 anni (IQR 26-41) per i maschi e di 30 anni (IQR 24-38) per le femmine.

Nel 2017, i rapporti eterosessuali rappresentavano la modalità di trasmissione più frequente tra gli stranieri: il 36,5% era composto da eterosessuali femmine e il 27,5% da eterosessuali maschi. Gli MSM rappresentavano il 21,9% e gli IDU lo 0,7% del totale delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri. Tali proporzioni sono rimaste relativamente stabili tra il 2010 e il 2017.

### Motivo di effettuazione del test.

Nel 2017, la maggior parte delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test HIV per la presenza di sintomi HIV-correlati (32,0%). Altri motivi di esecuzione del test sono stati: in seguito a un comportamento a rischio (26,2%); in seguito a controlli di routine eseguiti presso Servizi per le Dipendenze/Servizi per le Tossicodipendenze (Ser.D/Ser.T), o presso strutture extra sanitarie (ad esempio, in occasione di campagne di screening organizzate da associazioni, autotest, test in unità di strada, e così via) o presso istituti penitenziari (14,6%); in seguito ad accertamenti per altra patologia (10,1%). Tali percentuali sono state calcolate escludendo 790 segnalazioni (22,9%) per le quali non è stato riportato alcun motivo di effettuazione del test. La maggioranza delle diagnosi con motivo del test non riportato provengono da due regioni (Lazio e PA di Bolzano) che non hanno inserito questa informazione nella loro scheda di sorveglianza.

Per gli MSM il motivo del test maggiormente riportato è stato quello relativo a un comportamento a rischio (38,0%), per gli eterosessuali maschi e per le eterosessuali femmine la presenza di sintomi HIV-correlati (41,2% e 28,6%, rispettivamente), per gli IDU è stata la presenza di sintomi HIV-correlati (40,5%). La distribuzione delle diagnosi per motivo di esecuzione del test resta pressoché invariata nel tempo per tutti i motivi tranne che per le persone che eseguono il test per un comportamento a rischio, la cui percentuale aumenta passando dal 18% nel 2010 al 26% nel 2017.

## **Sorveglianza dei casi di AIDS**

*Attività priva di finanziamenti. Dipartimento di Malattie Infettive.*

In Italia, la raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di sorveglianza nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati. Con il Decreto Ministeriale del 28 novembre 1986 (Gazzetta Ufficiale n. 288 del 12 dicembre), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di sorveglianza è gestito dal COA. In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta e archiviazione nel Registro Nazionale AIDS (RNAIDS), all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al 1993, quelli della definizione di caso del WHO/Centers for Disease Control and Prevention (CDC) del 1987. A partire dal 1° luglio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo del WHO. Tale definizione aggiunge, alla lista iniziale di patologie, altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

I dati nazionali delle nuove diagnosi di AIDS che vengono qui presentati si riferiscono ai dati pervenuti al COA entro il 31 maggio 2018, e sono relativi alle diagnosi effettuate entro il 31 dicembre 2017.

Si sottolinea che eventuali pubblicazioni successive alla presente potrebbero presentare differenze in termini di numeri assoluti e percentuali rispetto a quelli presentati di seguito in quanto la base dati è dinamica e viene continuamente aggiornata ed integrata con nuovi dati.

#### Ritardo di notifica.

La distribuzione temporale dei casi è influenzata dal ritardo di notifica, cioè dal tempo che intercorre dalla data della diagnosi al momento in cui la notifica perviene al COA. Ciò determina una sottostima nel numero di nuovi casi, particolarmente evidente nell'ultimo anno di diagnosi. Dal 2013 al 2016 per aumentare la sensibilità del sistema si è deciso di presentare l'aggiornamento dei casi di AIDS utilizzando le schede ricevute entro giugno dell'anno successivo alla diagnosi.

Dal 2017, al fine di allinearci alle scadenze stabilite dall'ECDC, la scadenza per l'invio dei dati dalle regioni al COA è stata anticipata da giugno a maggio. Il numero dei casi viene corretto attraverso un modello messo a disposizione dall'ECDC, che tiene conto del ritardo di notifica.

#### Dati di mortalità AIDS.

La segnalazione di decesso per AIDS al COA 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, effettua un aggiornamento annuale dello stato in vita di tutte le persone incluse nel RNAIDS. I dati

delle persone con AIDS diagnosticate tra il 1999 e il 2015 sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di *record linkage*, con quelli del Registro di mortalità dell'ISTAT.

I dati sulla mortalità in persone con AIDS sono stati validati fino al 2015, ultimo anno disponibile nel data-base di mortalità dell'ISTAT. I dati di mortalità successivi al 2015 non vengono qui riportati perché non sono ancora disponibili i dati di mortalità dell'ISTAT.

#### Distribuzione temporale dei casi di AIDS.

Nel 2017 sono stati diagnosticati 690 nuovi casi di AIDS segnalati entro maggio 2018, pari a un'incidenza di 1,1 per 100.000 residenti. Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2017 sono stati notificati al COA 69.734 casi di AIDS. Di questi, 53.758 (77,1%) erano maschi, 809 (1,2%) in età pediatrica (<13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio, e 7.131 (10,2%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti ( $\geq 13$  anni), era di 36 anni (min: 13; max: 88 anni) per i maschi e di 33 anni (min: 13; max: 84 anni) per le femmine. Osservando l'andamento dell'incidenza di AIDS per anno di diagnosi si evidenzia un incremento dell'incidenza dall'inizio dell'epidemia sino al 1995, seguito da una rapida diminuzione dal 1996 fino al 2000 e da una successiva costante lieve diminuzione.

#### Casi prevalenti di AIDS.

I casi prevalenti in un determinato anno sono tutti i casi diagnosticati in quell'anno, più quelli diagnosticati negli anni precedenti e vivi (anche per un solo giorno dell'anno considerato). Rappresenta il numero dei casi ancora viventi nell'anno considerato. Il numero dei casi prevalenti di AIDS al 2015 è di 23.963 casi. Gli anni successivi non sono calcolati in quanto i dati del Registro di mortalità dell'ISTAT non sono ancora disponibili.

#### Distribuzione geografica.

Nell'ultimo biennio 2016-2017 le regioni che hanno presentato il maggior numero di diagnosi sono nell'ordine: Lombardia, Lazio, Toscana.

L'incidenza di AIDS per regione di residenza nell'anno di diagnosi 2017 (dati non corretti per ritardo di notifica) permette il confronto tra aree geografiche a diversa densità di popolazione. Le regioni più colpite sono nell'ordine: Liguria, Toscana, Lazio, Lombardia, Umbria. È evidente la persistenza di un gradiente Nord-Sud nella diffusione della malattia nel nostro Paese, come risulta dall'incidenza che è mediamente più bassa nelle regioni meridionali.

Le province che hanno un numero di casi residenti maggiore dei casi segnalati hanno "esportato" casi in termini assistenziali; viceversa, quelle con più casi segnalati ne hanno "importati". L'incidenza (per 100.000 abitanti) per provincia è calcolata per l'anno di diagnosi 2017. Tassi di

incidenza particolarmente elevati si riscontrano a Livorno, Terni, Bergamo, Genova, Ascoli Piceno, Brescia, Ferrara, Imperia, La Spezia e Lucca. Dal momento che non è possibile escludere la presenza di fattori logistici (ad esempio, una riorganizzazione a livello locale della modalità di invio delle schede che possa comportare una variazione del ritardo di notifica) in grado di determinare fluttuazioni significative dell'incidenza nel breve periodo, si raccomanda di interpretare con cautela il valore dell'incidenza per provincia.

#### Caratteristiche demografiche: età e genere.

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 1997 la mediana era di 36 anni per i maschi e di 33 per le femmine, nel 2017 le mediane sono salite rispettivamente a 47 e 46 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di casi di AIDS di genere femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-26%. Il 65,4% del totale dei casi si concentra nella classe d'età 30-49 anni. In particolare, rispetto al 1996, è aumentata in modo rilevante la quota di casi di età  $\geq 40$  anni: per i maschi dal 31,9% nel 1997 al 71,3% nel 2017 e per le femmine dal 18,5% nel 1997 al 68,1% nel 2017.

#### Modalità di trasmissione.

Le modalità di trasmissione, per i casi di AIDS come per le nuove diagnosi di infezione da HIV, vengono attribuite a ogni singolo caso secondo un ordine gerarchico che risponde ai criteri del sistema di sorveglianza europeo dell'AIDS. La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione e periodo di diagnosi evidenzia come il 50,8% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2017 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

In un decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dal 0,9% nel 2006-07 allo 0,4% nel 2016-17 per i maschi, e dal 9,3% nel 2006-07 al 2,1% nel 2016-17 per le femmine) mentre è aumentata la quota degli eterosessuali con partner promiscuo (dal 97,5% nel 2006-07 al 97,9% nel 2016-17 per i maschi e dal 86,1% nel 2006-07 al 95,9% nel 2016-17 per le femmine).

#### Patologie indicative di AIDS.

I dati relativi alla distribuzione delle patologie indicative di AIDS fanno riferimento ai quadri clinici presenti all'esordio della malattia e non a tutte le patologie diagnosticate durante l'intero decorso

clinico. Per ogni caso può essere indicata più di una patologia indicativa di AIDS; pertanto, il numero di patologie riportate in un anno può essere superiore al numero di casi segnalati nello stesso anno. Se l'esordio è caratterizzato da più di una patologia, ne vengono considerate un massimo di sei, diagnosticate entro 60 giorni dalla prima.

Rispetto agli anni precedenti al 2006, si osserva negli ultimi anni una riduzione della proporzione di diagnosi di candidosi e di polmonite ricorrente. Viceversa, è aumentata la quota di diagnosi di sarcoma di Kaposi e di linfomi.

Le tre nuove patologie incluse nella definizione di caso del 1993 (carcinoma cervicale invasivo, polmonite ricorrente e tubercolosi polmonare) hanno contribuito per il 5,7% del totale delle patologie indicative di AIDS segnalate nel biennio 2016-2017.

Analizzando l'andamento delle patologie identificative di AIDS dal 1997 al 2017, si osserva che le infezioni parassitarie costituiscono il gruppo più frequente in tutto il periodo considerato, mostrando tra l'altro un aumento di casi dopo il 2011. Nel tempo, si rileva una diminuzione relativa delle infezioni fungine e un aumento delle infezioni virali e dei tumori, mentre la proporzione delle infezioni batteriche è rimasta sostanzialmente stabile.

#### Trattamenti precedenti alla diagnosi di AIDS.

Dal primo gennaio 1999 la scheda di notifica AIDS raccoglie alcune nuove 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 36,2% dei casi diagnosticati nel 2001 aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS, mentre nel 2017 tale proporzione è scesa al 18,8%. Nel 2016-2017 meno del 16% dei pazienti con modalità di trasmissione sessuale (cioè attraverso contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, mentre tra gli IDU oltre il 60,0%.

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

Nel biennio 2016-2017 la principale patologia indicativa di AIDS per gli MSM, IDU e per gli eterosessuali è stata la polmonite da *Pneumocystis carinii*; il Sarcoma di Kaposi è la seconda patologia più riportata per gli MSM, la candidosi (polmonare e/o esofagea) per gli IDU e le infezioni da Cytomegalovirus per gli eterosessuali.

### Diagnosi tardive di AIDS.

La proporzione di pazienti con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è in costante aumento, passando dal 20,5% nel 1996 al 73,9% nel 2017. Nell'ultimo quinquennio si è stabilizzata intorno al 70% dei casi. Nel periodo 1996-2017 tale proporzione è stata più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti sessuali (eterosessuale 68,9%, MSM 63,6%) e tra gli stranieri (72,1%). Questi risultati indicano che molti soggetti ricevono una diagnosi di AIDS avendo scoperto da poco tempo la propria sieropositività.

### Casi di AIDS pediatrici.

Nel 2017 non sono stati diagnosticati casi di AIDS nella popolazione pediatrica, cioè di età inferiore ai 13 anni. Dall'inizio dell'epidemia e fino al 31 dicembre 2017 fra i 69.734 casi di AIDS diagnosticati, 809 (1,2%) sono casi pediatrici, cioè pazienti con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS (757 casi), o con età superiore ai 13 anni ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (52 casi); complessivamente, dall'inizio dell'epidemia a oggi, sono stati riportati 739 (91,3%) casi a trasmissione verticale, 27 (3,4%) casi attribuibili a infezione tramite sangue e/o derivati e 43 (5,3%) ad altro/non riportato. Il numero di casi pediatrici si è drasticamente ridotto nell'ultimo ventennio. La cospicua diminuzione dei casi di AIDS pediatrici può considerarsi l'effetto combinato dell'applicazione delle linee guida relative al trattamento antiretrovirale delle donne in gravidanza per ridurre la trasmissione verticale e della terapia antiretrovirale somministrata ai bambini infetti che ritarda la comparsa dell'AIDS conclamato. Dei 739 casi pediatrici a trasmissione verticale, 363 (49,1%) sono figli di madre IDU, mentre 275 (37,2%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via sessuale.

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

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

*Attività priva di finanziamenti. Dipartimento di Malattie Infettive.*

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

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

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

I centri clinici segnalano tutti i soggetti con una diagnosi confermata di IST, inserendo però solo quelli con una prima diagnosi di IST. Inoltre, raccolgono informazioni sociodemografiche, comportamentali e cliniche individuali e offrono a tutti i soggetti con diagnosi di IST il test HIV, segnalando il sierostato HIV di ciascun testato. La raccolta e l'invio dei dati avviene tramite un sistema di segnalazione online via web. In questi anni, tale sistema ha consentito di conoscere l'andamento delle diagnosi di diversi quadri clinici di IST in Italia, nonché di valutare la diffusione dell'infezione da HIV nei soggetti con una nuova IST, soprattutto in popolazioni più a rischio (ad esempio, stranieri, maschi che fanno sesso con maschi, giovani).

Tutti i centri si attengono alle stesse definizioni di caso e agli stessi criteri diagnostici, allineati alle linee guida europee più recenti, garantendo così l'accuratezza e la confrontabilità dei dati. La standardizzazione e l'omogeneità dei dati raccolti dal sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici permette l'aggregazione e l'analisi dei dati nonché l'invio di questi allo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per integrarli e confrontarli con quelli raccolti dalle altre sorveglianze europee attive per le IST.

Questa Sorveglianza è regolamentata dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (Dpcm) del 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" (Allegato A: i sistemi di sorveglianza e i registri di rilevanza nazionale e regionale).

Di seguito vengono riportati i principali risultati relativi alla diffusione dell'HIV nei soggetti con una nuova IST aggiornati al 31 dicembre 2017.

Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2017, il Sistema di sorveglianza ha segnalato un totale di 128.138 nuovi casi di IST. Il numero dei casi di IST è rimasto stabile fino al 2004, con una media di 3.994 casi di IST segnalati per anno; successivamente, dal 2005 al 2017, le segnalazioni hanno subito un incremento pari al 39,1% rispetto al periodo 1991-2004.

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

Dei 128.138 soggetti con una nuova IST segnalati dal 1991 al 2017, il 69,7% ha effettuato un test per la ricerca dell'HIV al momento della diagnosi di IST e di questo il 7,9% è risultato HIV positivo. Durante l'intero periodo, la prevalenza di HIV tra i soggetti con IST è risultata più elevata tra gli uomini rispetto alle donne (9,4% vs 3,8%), tra gli italiani rispetto agli stranieri (8,6% vs 6,1%), tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita rispetto a coloro che hanno riferito di non aver consumato tali sostanze (43,4% vs 6,9%), tra i soggetti con precedenti IST rispetto a quelli che hanno riferito di non aver avuto precedenti IST (20,0% vs 4,4%) e tra i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) rispetto agli eterosessuali (23,0% vs 3,8%). In particolare, la prevalenza di HIV aumenta all'aumentare dell'età, dal 2,9% nei soggetti di 15-24 anni al 7,4% di quelli di 25-34 anni e al 10,9% nei soggetti con 35 o più anni. Se si considera l'area di origine si osserva che i soggetti con IST provenienti dall'America hanno mostrato una prevalenza di HIV più alta degli italiani con IST (13,8% vs 8,6%) e di tutti gli altri stranieri con IST non americani (13,8% vs 4,4%). L'83,0% degli americani con IST HIV positivi proveniva dal Sud America.

Inoltre, la prevalenza di HIV è aumentata con l'aumentare del numero dei partner, passando dal 6,3% nei soggetti con nessuno o un partner, al 7,7% nei soggetti con due-cinque partner e al 13,7% nei soggetti con sei o più partner sessuali nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST.

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

Dal 1991 al 2017, il 27,0% dei soggetti HIV positivi ha scoperto di essere sieropositivo al momento della diagnosi di IST, configurando, quindi, un soggetto con IST inconsapevole del proprio sierostato HIV (nuovo HIV positivo).

Rispetto ai vecchi HIV positivi, i nuovi HIV positivi, nell'intero periodo (1991-2017), sono risultati più frequentemente giovani (15-24 anni) (14,9% vs 5,0%) (p-value<0,001), stranieri (24,1% vs 11,9%) (p-value<0,001) e pluripartner (sei o più partner nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST) (24,3% vs 12,5%) (p-value<0,001). Inoltre, la quota di soggetti che riferiva di utilizzare sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita è stata più bassa tra i nuovi HIV positivi rispetto ai vecchi HIV positivi (9,1% vs 25,5%) (p-value<0,001).

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

La percentuale di soggetti con IST testati per HIV è diminuita dal 1991 al 2000, passando dal 76,0% al 52,0%, successivamente è aumentata raggiungendo il picco massimo nel 2005 (79,3%), infine ha mostrato un lieve declino fino al 2012 e una ripresa fino al 75,8% de 2014. Dal 2014 al 2017, si è assistito ad una diminuzione della percentuale di soggetti con IST testati per HIV che è passata dal 75,8% del 2014 al 65,3% del 2017. In particolare, la percentuale di donne con IST testate per HIV è

stata sempre più bassa rispetto alla percentuale di uomini; questa differenza è diminuita dal 2006, tanto che nel 2017 la percentuale di donne con IST testate per HIV è stata superiore a quella degli uomini (rispettivamente, 68,7% vs 64,2%). La percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto alla percentuale degli italiani; invece, nel 2017 la percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata simile a quella degli italiani, rispettivamente 66,4% e 65,1%. Inoltre, la percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto a quella degli eterosessuali; in particolare, nel 2017 la percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata pari all'89,5%, mentre quella degli eterosessuali è stata pari al 71,0%. Infine, la percentuale di consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST testati per HIV, è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto a quella dei non consumatori; in particolare, nel 2017 la percentuale di consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST testati per HIV, è stata pari al 91,5%, mentre quella dei non consumatori è stata pari al 77,5%.

Nei soggetti con IST si osserva un decremento della prevalenza HIV con alcuni picchi specifici. In particolare, la più alta prevalenza di HIV si è osservata nel 1997 (11,0%), mentre la più bassa si è osservata nel 2008 (4,7%). Dopo il 2008, si è assistito a un incremento della prevalenza HIV fino all'11,7% del 2016. Successivamente, c'è stato un lieve decremento della prevalenza HIV che è passata dall'11,7% del 2016 al 7,7% del 2017. Negli uomini eterosessuali con IST, si è osservata una riduzione della prevalenza HIV dal 5,6% del 1991 all'1,3% del 2005, successivamente si è assistito ad un lieve aumento con un picco massimo nel 2016 (4,2%) e una riduzione nel 2017 (2,2%). Nelle donne con IST, si è osservata una riduzione della prevalenza HIV dal 7,9% del 1991 all'1,6% del 2006, successivamente si è assistito a una stabilizzazione e a una lieve ripresa fino al 3,1% del 2016. Nel 2017, la prevalenza di HI nelle donne con IST è scesa allo 0,9%. Negli MSM con IST, la prevalenza HIV si è notevolmente ridotta, passando dal 28,0% del 1991 al 10,7% del 2008, successivamente si è assistito a un aumento fino al 31,2% del 2014 e ad una lieve diminuzione fino al 22,2% del 2017. Negli italiani con IST, la prevalenza HIV è diminuita passando dal 9,0% del 1991 al 5,4% del 2008, successivamente vi è stato un aumento fino all'11,6% del 2016 e poi una riduzione fino al 7,7% del 2017. Negli stranieri con IST, la prevalenza di HIV è diminuita dal 6,9% del 1991 al 2,8% del 2006. Successivamente si è assistito a un aumento fino al 12,3% del 2016 e poi ad una riduzione fino al 7,9% del 2017. Infine, la prevalenza di HIV si è notevolmente ridotta tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita con IST, passando dal 64,2% del periodo 1991-2003 al 14,3% del periodo 2004-2017.

Durante l'intero periodo (1991-2017), nei soggetti con IST testati per HIV si è osservato un aumento della percentuale dei nuovi HIV positivi tra il 1991 e il 2000, quando è stato raggiunto il picco e una

successiva riduzione e stabilizzazione fino al 2015. Nel 2016, si è osservato un aumento della percentuale dei nuovi HIV positivi di circa due volte rispetto al 2015 (2,5% vs 1,3%), mentre nel 2017 la percentuale dei nuovi HIV positivi è scesa a 1,3%. L'andamento della percentuale dei vecchi HIV positivi ha mostrato due picchi, uno nel 1996 e uno nel 2003, e una successiva riduzione fino al 2008. Successivamente, si è osservato un aumento progressivo della percentuale dei vecchi HIV positivi con un picco nel 2016 (9,2%) e una diminuzione nel 2017 (6,4%).

#### *Sintesi finale.*

I dati raccolti dal Sistema di sorveglianza delle IST basato su centri clinici indicano una diminuzione della percentuale di soggetti con IST saggiati per HIV negli ultimi anni evidenziando come anche nei centri altamente specializzati per la diagnosi e terapia delle IST l'effettuazione del test HIV non riesce a raggiungere la massima adesione da parte dei pazienti. La prevalenza di HIV mostra un evidente aumento dopo il 2008; i soggetti segnalati dopo il 2008 sono costituiti prevalentemente da MSM e da persone che già sapevano di essere HIV positive, suggerendo un'aumentata esposizione a rapporti sessuali non protetti in questi gruppi. Nel 2017, la prevalenza di HIV tra le persone con una IST confermata è stata circa cinquanta volte più alta di quella stimata nella popolazione generale italiana. Questi risultati sottolineano l'urgenza di una proposta attiva del test HIV alle persone che afferiscono ai centri IST.

I dati sulla diffusione dell'infezione da HIV nei soggetti con IST saranno disponibili consultando il prossimo Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, che sarà pubblicato nell'estate 2019.

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

Il Piano Nazionale AIDS 2017-2019, stilato e approvato nel 2017, si propone di delineare il miglior percorso possibile per conseguire gli obiettivi indicati come prioritari dalle agenzie internazionali (ECDC, UNAIDS, OMS), rendendoli praticabili nella nostra nazione. Tutto questo senza disperdere quanto fino ad ora capitalizzato in termini di formazione e con il necessario arricchimento dato da interventi volti al miglioramento della qualità della vita delle persone con HIV. In particolare, si è focalizzata l'attenzione sulla lotta contro la stigmatizzazione e sulla prevenzione altamente efficace basata sulle evidenze scientifiche e ancorata a principi ed azioni che oltre a comprendere le campagne di informazione, l'impiego degli strumenti di prevenzione e gli interventi finalizzati alla modifica dei comportamenti, si estendano all'uso delle terapie ARV come prevenzione (TasP), con conseguente ricaduta sulla riduzione delle nuove infezioni nel rispetto dei diritti delle popolazioni maggiormente esposte all'HIV.

Obiettivi prioritari degli interventi previsti nel Piano sono:

- Delineare e realizzare progetti finalizzati alla definizione di modelli di intervento per ridurre il numero delle nuove infezioni.
- Facilitare l'accesso al test e l'emersione del sommerso.
- Garantire a tutti l'accesso alle cure.
- Favorire il mantenimento in cura dei pazienti diagnosticati e in trattamento.
- Migliorare lo stato di salute e di benessere delle persone PLWHA.
- Coordinare i piani di intervento sul territorio nazionale.
- Tutelare i diritti sociali e lavorativi delle persone PLWHA.
- Promuovere la lotta allo stigma.
- Promuovere l'Empowerment e coinvolgimento attivo delle popolazioni chiave.

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

*Attività priva di finanziamenti nel 2018. Centro Nazionale Salute Globale.*

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

L'applicazione di precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza e nei neonati, lo svolgimento del parto mediante cesareo elettivo in presenza di carica virale rilevabile nel plasma, e la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione HIV da madre a neonato fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione dell'infezione da madre a neonato non supera il 2%. La somministrazione di farmaci anti-HIV è quindi raccomandata per tutte le donne HIV-positive in gravidanza, al parto e per i loro neonati nelle prime settimane di vita. Tuttavia, per la particolare sensibilità di madre e neonato a potenziali eventi indesiderati, è importante un continuo monitoraggio di questi trattamenti. A questo scopo è stato avviato nel 2001 in Italia il Progetto di Sorveglianza Nazionale sulla Terapia Antiretrovirale in Gravidanza, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale.

I dati raccolti da questo progetto hanno complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti. I risultati ottenuti indicano inoltre che anche nel nostro Paese, in linea con altri paesi europei, l'applicazione delle misure preventive sopra indicate ha portato i tassi di trasmissione dell'infezione da HIV da madre a neonato a livelli inferiori al 2% (1.2% nella presente sorveglianza al dicembre 2018), senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

La sorveglianza ha peraltro identificato alcuni punti che si ripropongono all'attenzione anche per il corrente anno:

- permane un elevato tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza: in circa il 20% dei casi delle gravidanze con HIV la diagnosi di HIV avviene in gravidanza. Questo riscontro, se da una parte indica una buona “cattura” di casi di HIV non precedentemente diagnosticati attraverso lo screening per HIV in gravidanza, dall'altra evidenzia la necessità di un maggiore svolgimento del test fra le donne in età fertile non ancora gravide per una diagnosi più precoce dell'infezione;
- 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 di incerta sicurezza per il nascituro ed a successivi aggiustamenti terapeutici. Sarebbe quindi necessario implementare procedure che favoriscano una migliore assistenza alla pianificazione della gravidanza, alle visite e al counselling preconcezionale;
- continuano a verificarsi anche nel nostro Paese, sia pure in numero limitato, 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. La acquisizione dell'infezione alla nascita rappresenta una situazione grave che richiederà trattamento a vita per il neonato ed è al tempo stesso una condizione oggi sostanzialmente prevenibile. È quindi indispensabile assicurare a tutte le donne la disponibilità del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con maggiore difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

Da un punto di vista operativo, si confermano alcuni punti di auspicabile intervento già segnalati nelle precedenti relazioni: insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, incoraggiare ed implementare una più diffusa e tempestiva applicazione del test HIV non solo fra le donne in gravidanza, ma, in generale, in tutta la popolazione sessualmente attiva. Per le donne con infezione da HIV già nota, è importante incrementare le strategie di counselling per ridurre il numero di gravidanze non pianificate e consentire alle donne con HIV una gestione più sicura della propria salute riproduttiva.

Sarà importante raccogliere informazioni sulla sicurezza d'uso in gravidanza di numerosi nuovi antiretrovirali recentemente introdotti nella pratica clinica per il trattamento dell'HIV. Fra questi si segnalano etravirina e rilpivirina (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), raltegravir, elvitegravir, dolutegravir (inibitori dell'integrasi) e maraviroc (inibitore del corecettore CCR5).

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza ed è una fra le maggiori in abito europeo, con decine di pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, diverse collaborazioni internazionali e partecipazione dei referenti del progetto alla definizione delle linee guida nazionali per la gestione dell'infezione da HIV. Nel 2018 si è completata l'analisi della valutazione di efficacia, rischi e benefici del parto vaginale in donne con HIV e carica virale non rilevabile, secondo il protocollo messo a punto dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) ed inserito nelle Linee Guida Nazionali HIV. Il relativo lavoro è in corso di pubblicazione. Si è anche partecipato come coorte nazionale di riferimento alla raccolta di dati sulla sicurezza embriofetale dell'uso del dolutegravir in gravidanza all'interno di un ampio studio osservazionale europeo, che è in fase di pubblicazione (gennaio 2019).

Nonostante la sua rilevanza nazionale e internazionale, l'intero progetto di sorveglianza, come già ripetutamente segnalato, è da diversi anni privo di finanziamenti. In passato si sono ottenuti fondi attraverso programmi temporanei di finanziamento, per lo più legati a bandi di ricerca. La mancanza di finanziamenti stabili sta pesantemente condizionando le attività del progetto ed il mantenimento di una efficace sorveglianza in questa situazione è quindi incerto.

#### **ATTIVITÀ DI SERVIZIO**

Nell'area Comunicazione dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione si collocano due Servizi di informazione scientifica per la prevenzione dell'infezione da HIV/AIDS/IST, rispettivamente il Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse – 800 861061 (comunicazione personalizzata) e il Sito Uniti contro l'AIDS (comunicazione online), come di seguito riportato.

#### **HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolto dal Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione, Dipartimento Malattie Infettive.**

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

L'attività di counselling telefonico sull'HIV, sull'AIDS e sulle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), a livello istituzionale, viene svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF), che opera all'interno del Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attraverso il Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (TV AIDS e IST) – 800 861061. Tale Servizio, istituito nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS e co-finanziato dal

Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità, ha rappresentato la prima esperienza di AIDS Help-line pubblica, a copertura nazionale, impegnata nella prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV e delle altre IST rivolta alla popolazione generale italiana e straniera. A tutt'oggi l'intervento di counselling telefonico continua a rappresentare una delle risposte più efficaci nelle strategie di prevenzione dell'infezione da HIV e delle IST, promosse dal Ministero della Salute. L'impatto positivo di tale impostazione è da ricercare nell'opportunità di erogare alla persona/utente, attraverso un colloquio specialistico mirato e non direttivo, informazioni scientifiche trasformate in messaggi personalizzati, utili per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per la riduzione dei comportamenti a rischio. Il gruppo di esperti del TV AIDS e IST è costituito da ricercatori con diverse professionalità (medici, psicologi, esperti in comunicazione e legali), nonché da collaboratori tecnici enti di ricerca. L'HIV/AIDS/IST counselling telefonico è svolto in anonimato e gratuitamente, dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle ore 18.00; gli esperti rispondono anche in lingua inglese. Tale intervento, permette all'utente di esprimere dubbi, perplessità, paure e, al contempo, di ricevere informazioni conformi ai suoi reali bisogni, rappresentando una vera e propria relazione professionale tra un operatore con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche e una persona/utente che esprima una richiesta, un bisogno, una necessità.

Dal 2012, il Servizio, nei giorni di lunedì e giovedì dalle ore 14.00 alle ore 18.00, si avvale della presenza di un consulente in materia legale.

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

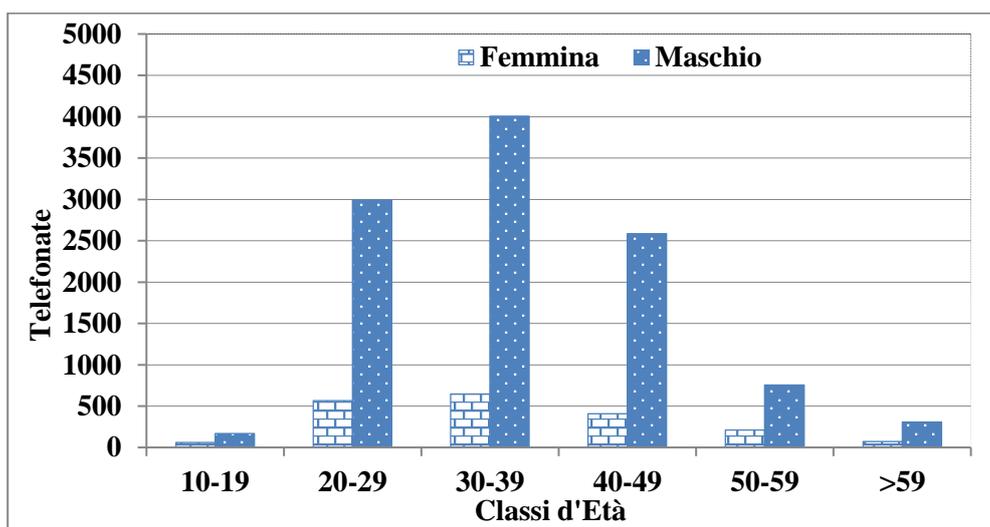
Il TV AIDS e IST, dal 2008 coordina il Network Italiano *ReTe AIDS* composto da 17 Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico (compreso lo stesso TV AIDS e IST), appartenenti a strutture pubbliche e non governative, presenti in diverse Regioni del Nord, Centro e Sud Italia. Nell'anno 2018, sono pervenute al Network *ReTe AIDS* complessivamente un totale di 19.619 telefonate.

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

Nell'arco del lungo periodo di attività (1987-2018) gli esperti del TV AIDS e IST hanno risposto a 791.653 telefonate per un totale di 2.178.065 quesiti. Nello specifico, dal 1° gennaio al 31 dicembre 2018, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 12.776 telefonate, delle quali 10.816 (84,7%)

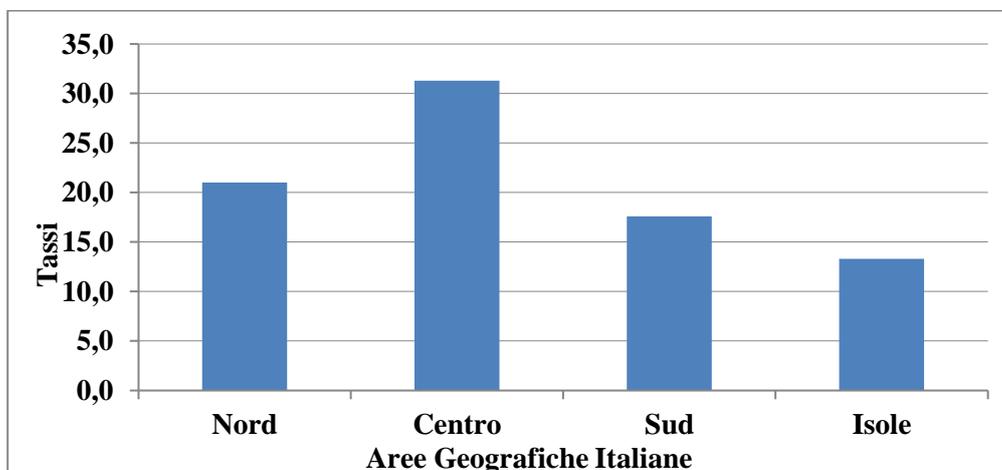
provenienti da persone di sesso maschile, 1.959 (15,3%) da persone di sesso femminile e 1 da persona transessuale. La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto gli utenti di età compresa fra i 20 e i 39 anni (64,3%) a rivolgersi al Servizio e, in particolare, il 27,8% fra i 20 e i 29 anni ed il 36,5% tra i 30 e i 39 anni. L'età mediana è di 35 anni (range interquartile 28-42). Nella Figura 1 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

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



Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord Italia sono giunte 5.744 telefonate (44,9%), dal Centro 3.653 (28,6%), dal Sud 2.460 (19,3%), dalle Isole 883 (6,9%), per 36 (0,3%) tale dato risulta mancante. Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti<sup>1</sup> si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto, in rapporto alla popolazione residente, dalle regioni del Centro Italia (Figura 2). Le prime 4 province dalle quali si registra una più alta affluenza di telefonate sono nell'ordine: Roma (14,2%), Milano (10,6%), Napoli (6,1%) e Torino (5,1%).

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



<sup>1</sup>Calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2018– dati ISTAT

Nel corso del 2018, oltre i due terzi delle telefonate giunte al TV AIDS e IST sono da attribuirsi a persone che hanno dichiarato di aver avuto rapporti eterosessuali (65,6%). Fra questi sono inclusi anche i clienti di prostitute e di transessuali (22,7%), target non facile da individuare e da raggiungere, che sembra preferire l'interazione telefonica per ricevere informazioni in merito ai comportamenti a rischio di IST.

Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti che più spesso si sono rivolti al Servizio, si riscontrano, nel 23,1% dei casi, persone che, pur non avendo messo in atto comportamenti a rischio (Non Fattori Di Rischio - NFDR), temono di essersi esposti al contagio da HIV o da altri agenti eziologici.

Nel corso del 2018, la percentuale di "Nuove Telefonate" è pari al 57,6%. Si tratta di 7.307 persone che hanno scelto di rivolgersi per la prima volta al TV AIDS e IST, spesso a seguito dell'utilizzo di social network, forum e motori di ricerca.

Dai dati si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di telefonate nelle quali gli utenti dichiarano di aver effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV; nel 2018 tale quota è pari al 35,7%.

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2018 i quesiti formulati dagli utenti, all'interno del colloquio di HIV/AIDS/IST counselling telefonico, sono stati complessivamente 46.437 e hanno riguardato principalmente: le modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre IST (34,8%); le informazioni sui test, dove effettuarli, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità (26,2%); gli aspetti psico-sociali su: sostegno psicologico, privacy, discriminazione, previdenza e assistenza (11,1%); dubbi derivanti dalla disinformazione (9,7%).

In riferimento alla popolazione giovanile (15 - 24 anni), nel 2018 il TV AIDS e IST ha ricevuto 1.476 telefonate (pari al 11,6% del totale delle telefonate), di queste 1.220 (82,6%) pervenute da utenti di sesso maschile e 256 (17,4%) da utenti di sesso femminile.

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

Dal febbraio 2012 ad oggi sono pervenute 612 richieste di consulenza per un totale di 728 quesiti prevalentemente su tematiche riguardanti aspetti legislativi in materia di HIV/AIDS/IST.

Nel solo anno 2018, 90 persone si sono rivolte al TV AIDS e IST, chiedendo chiarimenti e indicazioni di natura legale. Gli utenti che usufruiscono dell'intervento di counselling in materia legale, in linea con quanto già rilevato dalla panoramica totale delle telefonate, sono in maggioranza persone di sesso maschile (57,8%).

L'età mediana di tali utenti è di 45 anni (range interquartile 37-53). La percentuale di persone con l'HIV che hanno richiesto una consulenza legale è pari al 63,3% del totale e risulta anche significativa la percentuale (20,0%) di persone-utenti "Non Fattori Di Rischio" che telefonano in

quanto parenti di persone con HIV. Il Nord Italia è l'area del Paese da cui proviene la più alta percentuale di richieste di consulenza legale (52,2%).

I quesiti posti dagli utenti riguardano per lo più aspetti di legislazione su HIV/AIDS, specie con riferimento alle implicazioni dell'infezione in ambito lavorativo (28,4%), tematiche concernenti la violazione della privacy (31,4%) trasversali alla maggior parte dei colloqui, nonché questioni inerenti previdenza e assistenza, invalidità civile, pensioni, permessi ex legge n. 104 del 05.02.1992 (14,1%).

Tra le richieste di assistenza su problematiche relative alla violazione della riservatezza, più frequenti in ambito lavorativo, (a seguire in contesti di istruzione, formazione e in organizzazioni o club sportivi) si rileva anche un aumento di segnalazioni da parte di persone che sono state selezionate per partecipare a *reality show* o programmi di cucina e alle quali le società di produzione hanno chiesto di presentare certificazioni mediche comprendenti il test HIV. Tale prassi è del tutto immotivata e contrastante con le disposizioni della Legge n. 135/1990. Lo stato sierologico delle persone che partecipano a qualunque titolo a questi programmi non può infatti essere oggetto di indagine, diretta o indiretta, da parte degli organizzatori.

Negli anni, poi, si è progressivamente assistito ad un sensibile incremento dei quesiti riguardanti la mobilità transnazionale delle persone con HIV, per ragioni lavorative o per turismo, con richieste volte a conoscere gli assetti normativi dei Paesi di destinazione, nonché i rischi di viaggiare portando con sé scorte di farmaci antiretrovirali. Dagli interventi di counselling telefonico è emerso quanto tale problematica possa essere particolarmente complessa nei casi in cui il trasferimento avvenga per motivi lavorativi e la nazione di destinazione richieda verifiche sanitarie in ingresso per tutti gli stranieri che si stabiliscono sul suo territorio. I profili di tutela della riservatezza anche in queste specifiche situazioni assumono una dimensione rilevante, poiché la rivelazione dello stato di positività può avere pesanti ricadute tanto sulla possibilità di stabilirsi nel paese in questione quanto, talvolta, sul mantenimento stesso del posto di lavoro.

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

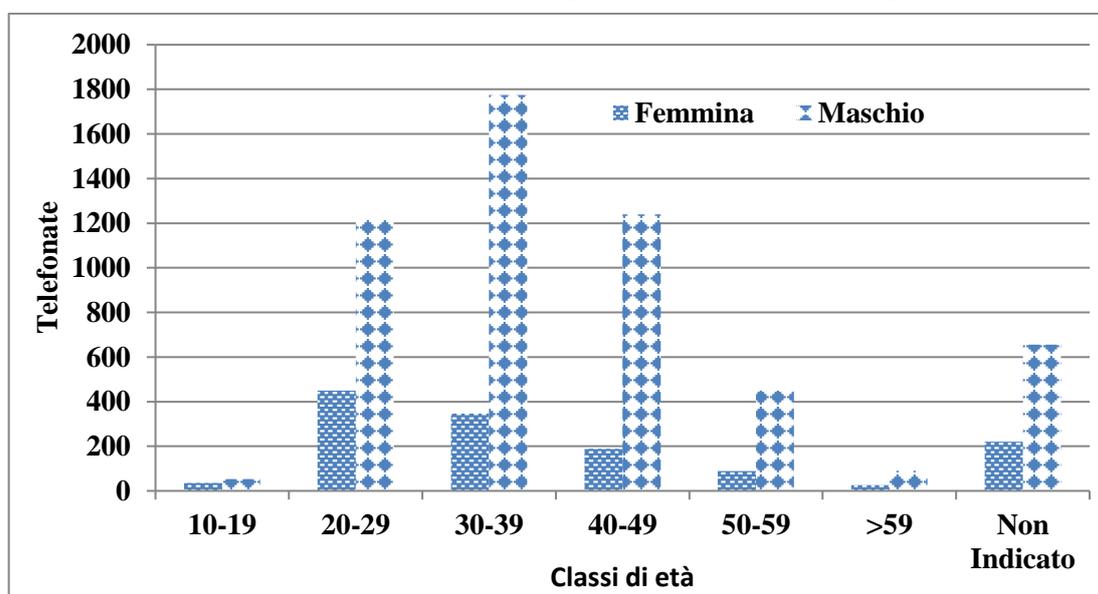
*Dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolta dai Servizi della ReTe AIDS nel periodo gennaio - dicembre 2018.*

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2018, i Servizi della *ReTe AIDS\** hanno ricevuto un totale di 6.843 telefonate. I dati riportati in questo paragrafo si riferiscono esclusivamente ai 17 Servizi di HIV/AIDS/IST della Rete AIDS, sono quindi esclusi i dati delle telefonate pervenute al TV AIDS e IST dell'Istituto Superiore di Sanità, illustrati nel dettaglio nei precedenti paragrafi. Le analisi statistiche sono state effettuate aggregando i dati provenienti da 17 Servizi.

Le telefonate sono state effettuate per lo più da utenti di sesso maschile, 5.482 (80,2%); 1.358 (19,8%) da persone di sesso femminile e 2 (0,0%) da persone transessuali, mentre 1 (0,0%) telefonata è stata effettuata da una persona che ha dichiarato di essere transgender.

La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 25 e i 44 anni (59,5%) a rivolgersi ai Servizi della ReTe AIDS, l'età mediana degli utenti è di 35 anni (range interquartile 28-42). Nella Figura 3 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

**Figura 3 - Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età - Frequenze assolute**



Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord Italia sono giunte 4.521 telefonate (66,1%), dal Centro 1.449 (21,2%), dal Sud 586 (8,6%), dalle Isole 249 (3,6%) per 38 (0,6%) tale dato risulta mancante. Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti<sup>2</sup> si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto, in rapporto alla popolazione residente, dalle regioni del Nord Italia

<sup>2</sup>Calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2018– dati ISTAT.

**\*Servizi della ReTe AIDS:** ANLAIDS Sez. Laziale – Roma; ANLAIDS Sez. Lombarda G.V.M.A.S. – Milano; ANLAIDS Sez. Piemontese – Torino; ASA-Associazione Solidarietà AIDS Onlus – Milano; ASL Roma2/D11 - Unità Operativa II Liv. A.I.D.S. Reg. – Roma; Associazione / Verein Pro Positiv Südtiroler AIDS HILFE – Bolzano; Associazione ARCOBALENO AIDS – Torino; Associazione Spazio Bianco AIDS – Perugia; Centro Giusy InformAIDS – Salerno; Centro MTS ASL Milano 2 - Medicina Preventiva - Melzo – Milano; Filo diretto-TELEFONO VERDE AIDS Emilia Romagna – Bologna; Gruppo C dell'ULSS 20 della Regione Veneto – Verona; Linea Telefonica HIV/MTS – Milano; Linea Telefonica HIV/MTS – Milano; Linea Verde AIDS - ASL Napoli 1 Centro – Napoli; S.O.S. Salute - ALA – Milano; Segreteria AIDS-Caritas Ambrosiana – Milano; Telefono Verde AIDS e IST dell'Istituto Superiore di Sanità – Roma; Unità HIV – Fondazione Villa Maraini Onlus – Roma.

Nel corso del 2018, oltre la metà delle telefonate giunte ai Servizi della *ReTe AIDS* sono da attribuirsi a persone che hanno dichiarato di aver avuto rapporti eterosessuali (58,7%). Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti il 19,8% delle telefonate, sono state effettuate da persone che non hanno messo in atto alcun comportamento a rischio (Non Fattori Di Rischio - NFDR). In una proporzione di telefonate pari al 9,0% la persona dichiara di essere omo-bisessuale. Mentre la proporzione di telefonate eseguite da persone con HIV non supera il 2%. Nel corso del 2018, la percentuale di “Nuove Telefonate” è pari al 81,3%. Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2018 i quesiti formulati dagli utenti agli esperti dei Servizi della *ReTe AIDS*, sono stati complessivamente 12.000 e, hanno riguardato per il 41,1% informazioni sui test (dove effettuarli, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità) e per il 34,4% modalità di trasmissione dell’HIV e delle altre IST. La disinformazione riguarda il 6,2% delle telefonate pervenute.

Dall’analisi dei dati sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la distribuzione dei quesiti per sesso. Prendendo, infatti, in considerazione i due gruppi di quesiti che emergono con maggiore frequenza negli interventi di HIV/AIDS/IST effettuati dai Servizi della *ReTe AIDS*, gli uomini sono risultati i più interessati alle modalità di trasmissione degli agenti responsabili delle IST e particolarmente dell’HIV, mentre le donne sono risultate più interessate alle informazioni inerenti alle modalità di accesso e fruizione degli esami diagnostici (Test chi-quadro, p-value <0,001).

Questi dati, come già rilevato per le telefonate pervenute al TV AIDS e IST, suggeriscono l’opportunità che nella predisposizione di interventi di prevenzione, sia a livello locale/regionale, sia a livello nazionale, si tenga conto delle differenze di genere e si attuino azioni diversificate per uomini e per donne.

In conclusione, l’ampia panoramica fornita dai dati raccolti durante l’attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico indica che un notevole numero di persone continua a contattare gli esperti, scegliendo il mezzo telefonico e la modalità in anonimato per esprimere i propri bisogni informativi sulle IST, chiarire dubbi in materia legale e avere indicazioni relative ai servizi psico-socio-sanitari presenti sul territorio nazionale impegnati nella prevenzione, diagnosi e cura delle diverse infezioni. Il risultato che ne scaturisce è una proficua sinergia che consente di avvicinare in modo diretto ed efficace fasce di popolazione che altrimenti potrebbero non essere raggiunte da appropriati interventi di prevenzione nell’area delle IST.

Alla luce di quanto sopra esplicitato il Telefono Verde AIDS e IST rappresenta, ancora oggi, una struttura di prevenzione in grado di rispondere con competenza comunicativa e rigore scientifico alle richieste poste dagli utenti e fornire indicazioni aggiornate sulle modalità di accesso ai centri diagnostico-clinici per l’esecuzione dei diversi test, costituendo, al contempo, un contesto elettivo

per la conduzione di *survey telefoniche*, utili a fornire dati e informazioni inerenti i comportamenti a rischio nell'area sessuale di specifici target, dati e informazioni sulla base dei quali implementare interventi di Sanità Pubblica per il controllo delle IST.

**Sito “Uniti contro l’AIDS” – la comunicazione online dell’Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione, Dipartimento Malattie Infettive.**

*Servizio co-finanziato dal Ministero della Salute e dall’Istituto Superiore di Sanità.*

L’intervento di counselling erogato dagli esperti del Telefono Verde AIDS e IST, anche per l’anno 2018, è stato integrato da una comunicazione online per la prevenzione delle IST. Nello specifico, i ricercatori dell’UO RCF hanno interagito con la popolazione generale attraverso il Sito Uniti contro l’AIDS [link [www.uniticontrolaids.it](http://www.uniticontrolaids.it)], l’account [Twitter @UniticontrolAIDS](https://twitter.com/UniticontrolAIDS), il Servizio Skype uniticontrolaids e il canale [YouTube uniticontrolaids](https://www.youtube.com/channel/UC...).

Le attività online hanno riguardato principalmente la creazione di 97 nuovi argomenti, tra news, eventi e iniziative presenti sul Sito e la viralizzazione dei video della Campagna del Ministero della Salute “*Con l’HIV non si scherza, proteggiti te stesso e gli altri!*” tramite la realizzazione di una campagna creata ad hoc [link] per rendere tale intervento di prevenzione quanto più efficace possibile. Un’ulteriore iniziativa è stata “*Uniti contro l’AIDS Challenge*” [link], che si colloca all’interno del Progetto “*Prevenzione AIDS problematiche adolescenziali: anno scolastico 2017/2018*” condotto dagli operatori sanitari del Servizio per l’HIV e l’AIDS dell’ASL RM2 Distretto 8 di Roma. Ciò a conferma che Uniti contro l’AIDS rappresenti un valido strumento, versatile ed efficace.

Tutti i diversi contenuti, affiancati dall’attività di social media marketing, hanno permesso di raggiungere, in termini di traffico sul sito Uniti contro l’AIDS circa 193.000 utenti per un totale di oltre 229.000 sessioni e 471.000 visualizzazioni di pagina.

Un aspetto importante è che tra i *referral* del Sito sono presenti i siti web di oltre 90 Scuole Secondarie di Secondo Grado dislocate su tutto il territorio nazionale.

In tal modo, attraverso la presenza di Uniti contro l’AIDS su siti e social delle Scuole, è garantito un contatto diretto con un target strategico (i giovani, i giovanissimi, gli educatori e le persone a loro vicine) nella lotta alle IST.

In riferimento alle attività di prevenzione su HIV/AIDS/IST del Ministero della Salute, il sito Uniti contro l’AIDS e il Servizio TV AIDS e IST hanno supportato le proposte della Terza Giornata Nazionale della Salute della Donna [link] e le iniziative realizzate in occasione del 1 dicembre 2018, Giornata Mondiale di Lotta contro l’AIDS.

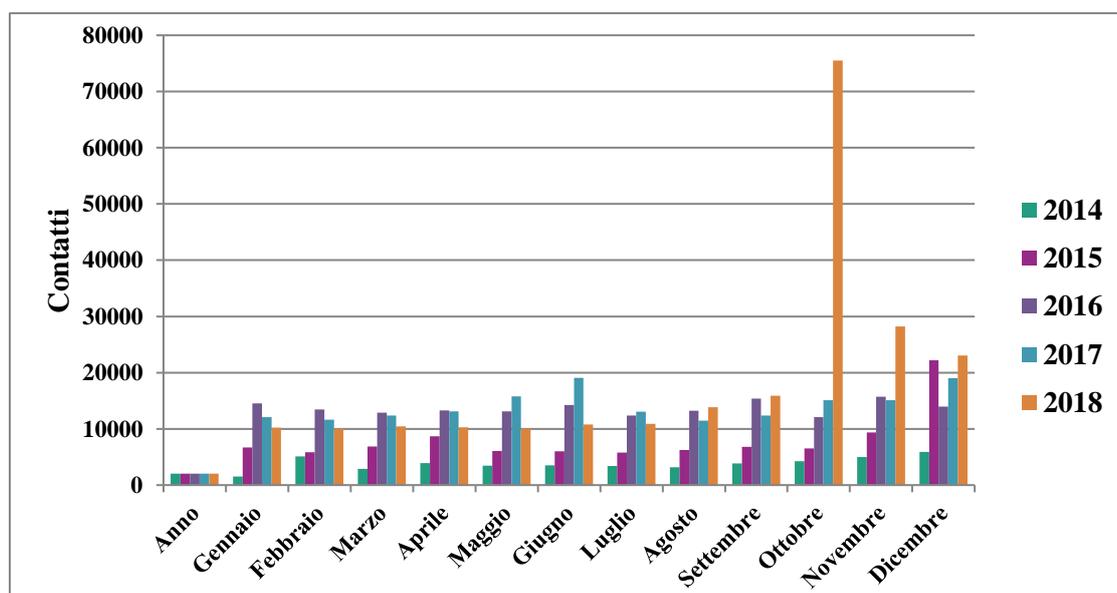
Per quanto riguarda le attività di prevenzione Uniti contro l’AIDS e TV AIDS e IST hanno dato un efficace contributo nell’area della comunicazione con il lancio del nuovo Servizio [tvalis@iss.it](mailto:tvalis@iss.it)

dedicato alle persone sorde, nonché nell'area della ricerca psico-socio-comportamentale con la promozione e la conduzione del sondaggio “Le donne e la prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse”. I due Servizi hanno attivamente partecipato alla “Notte Europea dei Ricercatori”, coinvolgendo il pubblico in una mostra interattiva dal titolo “Le Infezioni Sessualmente Trasmesse: diventa parte attiva nella prevenzione” e, successivamente procedendo alla pubblicazione di una espansione online [\[link\]](#).

L'account Twitter di Uniti contro l'AIDS ha permesso di avere un dialogo aperto, diretto e rapido con la popolazione generale e, al tempo stesso, con influencer su temi della prevenzione dell'HIV e delle altre IST. L'impiego di piattaforme digitali come Tweetdeck, l'utilizzo degli hashtag e la ricerca per argomenti chiave ha consentito di “ascoltare” la Rete, di intervenire e di ricevere riscontri in tempo reale. Sempre nell'ottica di avere un Sito il più interattivo possibile, le pagine collegate al database del TV AIDS e IST (dove sono presenti i Centri diagnostico-clinici per le IST, i Centri di cura delle MTS e delle Epatopatie, i Centri appartenenti alla Rete Odontoiatria Pubblica e Malattie Infettive, i Centri di PMA anche per coppie con HIV e le Associazioni di volontariato) sono state integrate da un sistema che permette agli stessi utenti di segnalare alla Redazione eventuali discrepanze tra ciò che è pubblicato (in base a quanto riferito dagli stessi referenti delle strutture) e la corrispondenza nella realtà.

L'analisi, per anno, dei contatti al Sito Uniti contro l'AIDS, rileva come la “viralizzazione” ad ottobre 2018 della Campagna “*Questa sera non ti dico no. Però usiamo il preservativo!*”, abbia avuto impatto anche nei mesi successivi, mostrando l'efficacia dell'operazione, a riprova che il sito Uniti contro l'AIDS rappresenti oggi un consolidato Servizio di informazione scientifica per quanti usufruiscano del web su temi cruciali di salute pubblica (Figura 1).

**Figura 1- Andamento Contatti Sito Uniti contro l'AIDS gennaio 2014 – dicembre 2018**



## 2.2 ATTIVITA' DI RICERCA

L'attività ISS di ricerca nel campo dell'HIV/AIDS è finanziata da Programmi di Organizzazioni e Istituzioni nazionali ed internazionali, quali il Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri, AIFA e i programmi europei ed extraeuropei. Nel 2018, l'attività di ricerca ha compreso: la ricerca biomedica, programmi di prevenzione e di monitoraggio dell'infezione da HIV e le malattie e tumori ad essa associate nonché la ricerca psico-socio-comportamentale.

### RICERCA BIOMEDICA

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

#### Finanziamenti Nazionali

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

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

Scopo del progetto è la determinazione del ruolo del complesso Tat/Env nella patogenesi dell'infezione da HIV e le implicazioni di queste nuove acquisizioni sullo sviluppo di vaccini contro l'HIV/AIDS.

A seguire sono illustrati i risultati ottenuti nel 2018 nell'ambito di un progetto triennale volto alla definizione del ruolo di cellule dendritiche (DC) ed endoteliali (EC) nella patogenesi dell'infezione da HIV, ed in particolare di come questa sia modulata da Tat, il transattivatore della trascrizione virale che è attivamente rilasciato in forma biologicamente attiva dalle cellule infette ed esercita numerosi effetti su cellule sia infette sia non infette, con il risultato di promuovere l'infezione primaria, la propagazione del virus nell'organismo, la formazione di serbatoi virali, la riattivazione nei soggetti in trattamento antiretrovirale.

In questo scenario, i risultati di questo progetto arricchiscono di un nuovo capitolo il complesso e molteplice ruolo svolto da Tat extracellulare nella patogenesi dell'infezione da HIV, un ruolo così importante che ci ha condotto alla scelta di Tat come candidato per un vaccino preventivo o terapeutico per l'HIV/AIDS.

A questo riguardo, gli studi condotti nel biennio precedente avevano portato ad acquisizioni importanti e di potenziale rilevanza clinica in quanto indicano che il test di neutralizzazione dell'entrata del complesso Tat/Env in DC da parte di anticorpi anti-Tat i) consente di identificare con ampio anticipo chi andrà incontro alla riduzione di DNA provirale, riserva silente di HIV in soggetti in terapia antiretrovirale efficace e maggiore ostacolo all'eradicazione del virus, ii) dimostra

l'ampio spettro di ceppi virali riconosciuti dagli anticorpi indotti dal vaccino Tat, iii) fornisce uno strumento indispensabile per valutare la responsività al vaccino e la persistenza di risposte associate ad un andamento favorevole dell'infezione.

Come previsto nel progetto, abbiamo poi investigato se, in analogia a quanto dimostrato per le DC, la proteina Tat promuovesse l'ingresso del virus e/o l'infezione anche di altri tipi cellulari. A questo riguardo la nostra attenzione si è concentrata sulle cellule endoteliali (EC) perché studi pregressi avevano dimostrato che EC, attivate da citochine infiammatorie alle concentrazioni presenti nel siero di soggetti HIV-1+, acquisivano la capacità di legare ed internalizzare Tat.

I risultati ottenuti si possono brevemente sommarizzare come segue:

- Cellule endoteliali (EC) primarie (HUVEC) internalizzano Tat biologicamente attivo con modalità che dipendono dallo stato di attivazione e dalla dose di Tat utilizzata. In particolare abbiamo confermato nei nostri modelli sperimentali che EC acquisiscono la capacità ad internalizzare Tat solo se attivate dall'esposizione a citochine infiammatorie a concentrazioni comparabili a quelle presenti nel siero di soggetti HIV-1+.
- La cinetica temporale del processo d'entrata di Tat in IC-HUVEC è estremamente breve, raggiungendo il massimo già dopo 5 min di incubazione.
- L'internalizzazione richiede che Tat sia in forma nativa, biologicamente attivo, ed il processo è energia-dipendente, perché viene abolito a 4 °C.
- il dominio RGD e la regione basica di Tat sono necessari per l'endocitosi, rispettivamente, di concentrazioni nano- e micro- molar di Tat da parte di IC-HUVEC, come dimostrato da esperimenti di competizione con fibronectina e vitronectina e di blocco con mAbs contro le integrine  $\alpha 5\beta 1$ ,  $\alpha v\beta 3$  e  $\alpha v\beta 5$ , e dalla dimostrazione che Tat e  $\alpha v\beta 3$  colocalizzano in IC-HUVEC.
- Tat lega la forma oligomerica (funzionale) dell'involucro (Env) di HIV e ne media l'entrata in IC-HUVEC, internalizzazione abrogata da mAbs anti-integrine.
- Il dato biologico è stato confermato negli studi strutturali condotti in collaborazione con la Prof. Banci: i modelli strutturali d'interazione con Env basati sui calcoli di docking dimostrano infatti che il dominio RGD di Tat è esposto e lega  $\alpha v\beta 3$ . Pertanto, è possibile che Tat complessato all' Env presente sulla membrana virale medi l'infezione di EC attivate.
- A questo riguardo, EC presenti nel tessuto linfoide di soggetti infetti con HIV-1 sono risultate fortemente positive per HIV-1 Tat e p24-Gag a conferma della potenziale rilevanza biologica del dato acquisito sperimentalmente in vitro che ci ha suggerito di proseguire nella valutazione del ruolo di Tat nell'infezione di EC.

- Abbiamo pertanto intrapreso studi con il virus HIV e dimostrato che Tat abbassa la soglia di suscettibilità all'infezione con HIV-1 di IC-HUVEC e ne promuove la replicazione, e che in assenza di Tat l'infezione è assente o abortiva.

### Conclusioni.

Nel corso del progetto, conclusosi nel novembre 2018, sono stati confermati ed estesi gli studi sulla neutralizzazione dell'ingresso del complesso Tat/Env in cellule dendritiche da parte degli anticorpi anti-Tat indotti in corso di vaccinazione terapeutica con Tat in volontari infettati con virus omologo al vaccino (italiani, sottogruppo B) od eterologo (sudafricani, sottogruppo C). L'induzione o l'incremento da parte del Tat B di anticorpi che riconoscono Tat di altri sottogruppi (A, C, D) indica una potenziale valenza universale del vaccino Tat.

Abbiamo poi dimostrato che le cellule endoteliali attivate da citochine infiammatorie diventano in presenza di Tat extracellulare permissive all'infezione produttiva da HIV, un dato di estrema rilevanza in considerazione del fatto che le EC rappresentano uno dei tipi cellulari più rappresentati nell'organismo (circa il 7% di tutte le cellule) e, in base ai nostri dati sperimentali ed ai dati rilevati nei tessuti di soggetti infetti, un serbatoio virale potenzialmente molto importante.

Il passo successivo, stante la disponibilità di nuovi finanziamenti, sarà l'allestimento di un test di neutralizzazione dell'entrata dell'Env (surrogato del virus) in IC-HUVEC per valutare se gli anticorpi anti-Tat, sia quelli che si sviluppano nel corso dell'infezione naturale in una minoranza di soggetti infetti, sia quelli indotti nella quasi totalità dei soggetti dopo vaccinazione con Tat, blocchino questo meccanismo di propagazione e accumulo dell'HIV in cellule endoteliali.

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

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

In studi preclinici condotti dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è sicura ed induce una risposta immune specifica ed efficace, in quanto in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia in primati non umani (*Macaca fascicularis*). Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS ha sponsorizzato una sperimentazione clinica multicentrica di fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1 in individui sieronegativi (approccio preventivo, ISS P-001) e sieropositivi (approccio terapeutico, ISS T-001), arruolati in 3 centri clinici in Italia. Lo studio ha dimostrato sia la sicurezza del candidato vaccinale somministrato a differenti dosi, sia la sua elevata capacità di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale che cellulo-mediata). Il programma di sviluppo clinico del vaccino Tat, finanziato dal Ministero della Salute è proseguito con una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata ed *open*

*label*, condotta su 168 soggetti HIV-infetti in trattamento HAART, arruolati in 11 centri clinici in Italia (ISS T-002). I risultati dello studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza dell'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, ma hanno indicato anche che questa vaccinazione è in grado di ridurre significativamente la disregolazione immunitaria e l'immunoattivazione che persistono nonostante la terapia antiretrovirale, promuovendo il ritorno del sistema immunitario all'omeostasi. Inoltre, l'immunizzazione con Tat ha indotto nel sangue periferico una riduzione significativa dei livelli di DNA provirale di HIV. Tale riduzione è associata alla presenza di anticorpi anti-Tat capaci di neutralizzare l'entrata di Env mediata da Tat in cellule bersaglio. Questi risultati hanno confermato il ruolo centrale della proteina Tat nella patogenesi dell'infezione, della riattivazione cellulare, della trasmissione da cellula-cellula e nella formazione dei reservoir virali, e la validità di questo candidato vaccinale nell'immunizzazione terapeutica.

Al fine di valutare la persistenza nel tempo degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, è stato condotto uno studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) con l'obiettivo di estendere il follow-up dei pazienti che hanno preso parte allo studio di fase II ISS T-002. In particolare, lo scopo dello studio era l'acquisizione di informazioni sulla persistenza delle risposte anticorpali indotte dalla vaccinazione e sugli effetti nel tempo sul DNA provirale. I risultati di questo studio, attivato nel 2011 e concluso nel 2016, confermano il persistere fino a 8 anni di anticorpi specifici e dell'immunoricostituzione promossi dal vaccino Tat. In particolare, i livelli di linfociti T CD4+ sono continuati ad aumentare durante il corso dello studio, con aumenti di circa 100 cellule/ $\mu$ l rispetto ai livelli basali (pre-vaccinazione) a partire dal 4° anno di follow-up, anche in soggetti con un nadir di linfociti T CD4+  $\leq$ 250 cellule/ $\mu$ l, un marcatore associato con un ridotto recupero immunologico dopo terapia e prognosi infausta sul lungo termine. La stratificazione di questi risultati secondo il livello di linfociti T CD4+ al basale indica che il recupero immunologico è particolarmente evidente nei pazienti che hanno livelli di linfociti T CD4+ particolarmente ridotti e quindi più immunocompromessi.

L'immunoricostituzione promossa dal vaccino Tat è associata ad una progressiva riduzione del serbatoio di DNA provirale di HIV a partire dal 3° anno dopo l'immunizzazione, che è continuata per tutti gli 8 anni di follow-up.

Il DNA provirale costituisce un "serbatoio di virus latente" che rimane invisibile al sistema immunitario ed è inattaccabile dalla terapia cART. Il calo di DNA provirale è avvenuto con una velocità in media 4-7 volte maggiore di quella osservata in studi analoghi in pazienti trattati solo con cART. Nei volontari vaccinati, inoltre, la riduzione del serbatoio di virus latente si è associata ad un aumento delle cellule T CD4+ e del rapporto delle cellule T CD4+/CD8+, considerati parametri importanti di ricostituzione del sistema immune. Livelli molto bassi di DNA provirale ed un elevato

rapporto dei linfociti T CD4+/CD8+ sono presenti anche in rari pazienti denominati post-treatment controllers, che sono in grado di controllare spontaneamente la riattivazione della replicazione virale dopo aver sospeso la terapia.

Nel loro insieme questi dati indicano che la vaccinazione con Tat possa conferire ai pazienti la capacità di divenire “post-treatment controllers”, cioè di controllare il virus senza assunzione di farmaci per periodi di tempo la cui durata dovrà essere valutata con specifici studi clinici. Pertanto, i risultati dello studio aprono la strada a studi di interruzione programmata e controllata della terapia nei volontari in trattamento con cART vaccinati con Tat, attualmente in corso di pianificazione proprio allo scopo di verificare questa ipotesi.

Sempre nell’ambito di questo programma, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche previste nell’ambito degli studi osservazionali condotti Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS per valutare la frequenza intensità e persistenza delle risposte immuni naturali dirette contro la proteina Tat ed il loro impatto sulla malattia in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naive alla terapia (studi ISS OBS T-002 e ISS OBS T-003, rispettivamente), attivati nel 2007 e completati nel 2012. Inoltre nel corso del 2018 è stato preparato ed approvato dalla autorità etiche, amministrative e regolatorie competenti un nuovo studio osservazionale longitudinale volto a identificare gli effetti della proteina Tat e della risposta immunitaria anti-Tat (naturale o indotta da vaccinazione con Tat) nella formazione e mantenimento dei serbatoi dell'HIV-1 nel sangue periferico di pazienti infetti da HIV in trattamento con terapia antiretrovirale (cART) (ISS OBS T-005). Lo studio viene svolto in collaborazione con gli Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) - S. Gallicano, Roma, e prevede l’arruolamento di circa 100 volontari suddivisi in 2 gruppi di 50 partecipanti sulla base della presenza o meno di una risposta immunitaria umorale anti-Tat. L'obiettivo principale dello studio è la valutazione del tasso di riduzione del DNA totale dell'HIV nel sangue di pazienti HIV+ con anticorpi sierici anti-Tat rispetto a pazienti negativi per anticorpi anti-Tat durante trattamento con cART. Gli obiettivi secondari sono la valutazione della correlazione tra la riduzione del DNA dell'HIV con: i) la persistenza di risposte umorali anti-Tat; ii) biomarcatori della stabilità del reservoir dell'HIV potenzialmente interessati dalla proteina Tat o dalle risposte immunitarie anti-Tat.

**Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS.**

*Progetto finanziato dal Ministero degli Affari Esteri. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.* Il Programma, implementato dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS (CNAIDS), in cooperazione con il Department of Health del Sudafrica ed il South African Medical Research Council, prevedeva attività di supporto i piani strategici del Ministero della Salute del Sudafrica

(National Department of Health, NDOH) miranti a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale Il Programma, e si è concluso nel febbraio del 2017.

Il Programma è stato strutturato in tre componenti: Componente 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati; Componente 2. Trasferimento tecnologico ad una azienda sudafricana a partecipazione pubblica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini in ottemperanza alla normativa GMP (Good Manufacturing Practice); Componente 3. Sperimentazione del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS: preparazione e conduzione del trial vaccinale di fase II denominato ISS T-003.

Componente 1: L' intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevede il coinvolgimento dei "Department of Health" provinciali e delle Comunità locali nelle seguenti Province: i) Gauteng, Distretto Sanitario "Tswane 1"; ii) Eastern Cape, Distretto Sanitario "OR Thambo"; iii) Mpumalanga, Distretto Sanitario "Ehlanzeni", Distretto Sanitario "Gert Sibande", Distretto Sanitario "Nkangala"; iv) Kwazulu Natal (KZN), Distretto Sanitario "Umzinyathi".

L'intervento è stato attuato mediante l'implementazione di 3 direttrici:

A. Fornitura di equipaggiamento volto a:

- Rafforzare l'assistenza medica quotidiana attraverso fornitura di piccole attrezzature cliniche.
- Favorire il raggiungimento degli Standard Nazionali (National Core Standards).
- Potenziare l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche e dei "registri ART".
- Potenziare l'informatizzazione dei dati, tramite la fornitura di computer, hard-driver e software.

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

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

- 4 medici e 2 assistenti sociali nei distretti sanitari delle Province di Mpumalanga e dell'Eastern Cape; il personale è stato organizzato in "team mobili" per il supporto alle Health Facility più disagiate.
- 10 "Data Capturers" nel distretto OR Thambo (Eastern Cape) con l'obiettivo di potenziare la raccolta dei dati nel quadro del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale (DHIS).

C. Addestramento e Formazione Professionale mediante l'organizzazione di corsi volti a:

- Qualificare il personale infermieristico per la somministrazione della terapia anti-retrovirale (corsi NIMART – Nurse Initiated Management of ART).

- Aggiornare e formare personale medico ed infermieristico nei seguenti settori: management dell'infezione da HIV; management della terapia antiretrovirale e dell'aderenza alla terapia; controllo della Tubercolosi e delle malattie sessualmente trasmesse; qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

La Componente 1 del Programma prevedeva inoltre la creazione di una piattaforma clinica e laboratoristica per la conduzione di ricerca clinica nel settore pubblico. In questo contesto, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, Università di Limpopo Medunsa Campus) nella provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU; Università di Walter Sisulu) nella regione di Mthatha (Provincia dell'Eastern Cape). Le Unità di Ricerca Clinica sono state fornite di laboratori attrezzati e Farmacia ed il personale formato secondo *Good Clinical Practice* (GCP) e *Good Clinical Laboratory Practice* (GCLP). La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione con le Cliniche pubbliche, i laboratori diagnostici pubblici, ed i laboratori centralizzati (ISS, IFO, S. Orsola) in Italia. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arrolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVRU.

Nel corso del 2016, è stato completato l'intervento volto al raggiungimento degli standard di qualità nazionali per quanto concerne le sale di attesa e le farmacie delle cliniche pubbliche nelle aree di progetto ed al rafforzamento del sistema informativo sanitario distrettuale.

Componente 2. L'intervento, volto a generare e sedimentare nel paese capacità per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano, prevede la fornitura di risorse, formazione e trasferimento tecnologico in supporto allo sviluppo della struttura GMP presso "BIOVAC", a Città del Capo (Provincia del Western Cape). L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP ed il completo trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat, il cui processo produttivo è stato riprodotto con successo presso BIOVAC. Nel 2014 sono proseguite le attività volte alla certificazione della struttura produttiva GMP di vaccini BIOVAC da parte del Medicines Control Council (MCC). In particolare, è stata eseguita una visita di valutazione presso BIOVAC da parte di un esperto WHO in preparazione alla ispezione MCC. La visita di valutazione MCC si è conclusa con la relazione valutativa inviata a BIOVAC per l'implementazione di alcune raccomandazioni. BIOVAC è ora impegnata nella produzione di lotti riproducibili di vaccini per la certificazione GMP da parte di MCC.

Componente 3. L'intervento prevede la conduzione del trial vaccinale terapeutico di fase II basato sulla proteina Tat (ISS T-003) presso l'Unità di Ricerca MeCRU (Gauteng Province, South Africa), l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati conseguiti. A questo scopo, sono state espletate tutte le

attività preparatorie (formazione, attività regolatorie - ivi incluse la sottomissione dei protocolli ai comitati etici e ad MCC – potenziamento delle strutture, finalizzazione delle “standard operational procedures” (SOP), simulazione di tutte le attività, importazione, stoccaggio e distribuzione del vaccino a MeCRU, rilascio dell’autorizzazione per l’invio di campioni biologici in Italia presso il “Core Lab ISS/IFO Joint Unit” per le analisi di laboratorio durante la fase di screening dei volontari e le determinazioni di prima e seconda linea durante le fasi successive dello studio. Il trial vaccinale ISS T-003 (in doppio cieco controllato da placebo) ha avuto inizio nel febbraio 2012 in 200 pazienti HIV+ in trattamento con HAART ed è stato completato nel 2014. Nel 2015 è stato inviato alle autorità competenti il report finale dello studio. La “Contract Research Organization” locale “Triclinium” è stata ingaggiata per il monitoraggio delle procedure di esecuzione, nonché per il supporto allo sponsor nella conduzione del trial. L’analisi dei dati conferma che il vaccino è sicuro ed immunogenico e promuove la ricostituzione del sistema immune anche in pazienti con differente background genetico ed infettati da un virus di sottotipo diverso.

Nell’autunno 2016 si è concluso uno studio osservazionale di follow-up (ISS T-003 EF-UP) iniziato nel 2015, con l’obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall’immunizzazione con la proteina Tat nei volontari che avevano aderito allo studio ISS T-003.

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

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

Dai risultati degli studi condotti in Italia e Sudafrica emerge l’indicazione a proseguire lo sviluppo clinico del vaccino Tat con studi di efficacia (fase III), finalizzati alla sua approvazione all’uso in

pazienti che rispondono male o sono poco aderenti alla terapia, e a valutare il suo impiego nella popolazione pediatrica ed in pazienti alla prima diagnosi di infezione (Test&Treat). I risultati ottenuti sono stati valutati molto positivamente dal Ministero della Salute del Sudafrica e da UNIDO (United Nations Industrial Development Organization). Entrambe le organizzazioni hanno incoraggiato il proseguimento degli studi fino a registrazione del vaccino. A tale scopo è stata creata la Tat Vaccine Partnership che raccoglie partner pubblici e privati nazionali ed internazionali sotto la coordinazione dal Medical Research Council del Sudafrica (SAMRC). La missione della partnership è l'aggregazione di soggetti implementatori e finanziatori pubblici e privati per il completamento della sperimentazione del vaccino Tat e la sua registrazione per la distribuzione alla popolazione.

### **Studi clinici di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi con gli inibitori della proteasi di HIV.**

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

Il Progetto è condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS ed è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) nella terapia dei tumori. Dopo l'introduzione delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) è stata osservata una riduzione dell'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) come anche una regressione dei tumori nei soggetti che ne erano già affetti. Con l'avvento dell'HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti antitumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. Gli studi condotti dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e antitumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP)-2.

Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI indinavir in pazienti con KS classico non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con indinavir è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale. Questi dati hanno suggerito che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia debulking al

fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. È stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del KS classico avanzato con indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si proponeva di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio, che ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci ed un finanziamento nell'ambito del Programma Nazionale AIDS del Ministero della Salute, ha confermato la sicurezza e l'attività antitumorale degli HIV-PI anche in pazienti con KS classico avanzato. Sono attualmente in corso studi per la valutazione dei biomarcatori di risposta alla terapia.

### **Caratterizzazione di sottotipi di HIV-1 in pazienti del Sud Sudan.**

*Progetto privo di finanziamento per il 2017. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

L'HIV-1 è un virus estremamente variabile, tanto che è possibile suddividerli, in base alle omologie della propria sequenza genomica, in tipi, sottotipi e forme ricombinanti circolanti (CRF). La distribuzione di queste differenti forme genetiche è geograficamente caratterizzata con l'Africa subsahariana che registra la presenza di moltissime di queste forme genetiche. Nel Sudan del sud, a causa di 40 anni di guerra civile con il Sudan del nord, sono disponibili pochi dati sulla circolazione dei ceppi di HIV-1. È stato, pertanto, avviato uno studio per la caratterizzazione delle forme genetiche di HIV in Sudan. L'analisi dei primi 10 individui studiati ha identificato HIV di sottotipo C (n = 4), sottotipo D (n = 4) e forme ricombinanti (n = 2) intervallati nell'albero filogenetico con quelli provenienti da altri paesi africani, suggerendo la comparsa di varianti dovute ad attivi movimenti delle popolazioni attraverso i confini del Sudan durante la guerra civile.

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

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

Il progetto, coordinato dal Centro Nazionale per la Salute Globale, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente Env di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani (NHP) con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica anticorpale. Nell'ambito di questo progetto, nel 2018 abbiamo effettuato l'analisi delle risposte immunologiche

in seguito a prime-boost con IDLV esprimente Env su 5 scimmie cynomolgus. Il dosaggio degli anticorpi mediante saggio ELISA sui sieri raccolti mensilmente dopo la vaccinazione ha evidenziato l'induzione di elevati livelli di IgG anti-Env in tutte le scimmie. I livelli anticorpali hanno raggiunto un picco a 2 settimane dall'immunizzazione e sono diminuiti lentamente in tre scimmie mentre hanno raggiunto il picco a 4-6 settimane dopo l'immunizzazione in due scimmie, dove sono rimasti a livelli più alti. Il boost con IDLV-Env ha aumentato i titoli di IgG anti-Env in tutte le scimmie. La risposta di picco è risultata rilevabile a due settimane dopo il boost e successivamente i livelli anticorpali sono diminuiti lentamente, ma sono rimasti stabili a livelli più alti rispetto al pre-boost (0,5-1 log) ed erano rilevabili fino a 57 settimane dopo la prima vaccinazione (ultimo punto temporale testato). La presenza degli anticorpi neutralizzanti (NAbs) è stata effettuata utilizzando il ceppo di HIV-1 wild type clade C Tier 1 MW965.26. I risultati indicano che i NAbs contro il virus HIV MW965.26 virus sono stati indotti dopo il boost con IDLVEnv, indicando che l'induzione di NAbs è correlata alla quantità totale di Abs.

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

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

La terapia antiretrovirale combinata (cART) ha rappresentato un grosso passo avanti nella ricerca nel campo dell'HIV, determinando una notevole riduzione della mortalità dei pazienti infettati con HIV e della trasmissione e la cronicizzazione della malattia. La cART non rappresenta però una cura, poiché nei pazienti trattati il virus persiste in serbatoi cellulari e anatomici e l'interruzione della terapia determina l'aumento della viremia. Questo problema, insieme a altri fattori, quali la tossicità e le difficoltà di aderenza associate alla terapia a lungo termine, e l'insorgere di resistenze virali rende necessario lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche che consentano trattamenti più brevi e maggiormente sostenibili anche dal punto di vista economico. Inoltre, la cART non è in grado di eliminare l'attivazione del sistema immunitario e l'infiammazione, che rappresentano fattori che contribuiscono alla persistenza del virus e alle comorbidità associate all'infezione da HIV. Il progetto, coordinato dal Centro per la Salute Globale, prevede di definire i meccanismi alla base del ruolo patogenetico della chemochina pro-infiammatoria CCL2 e del suo recettore CCR2 nell'infezione da HIV. La valutazione del potenziale terapeutico del blocco dell'asse CCL2/CCR2 per il controllo dell'infezione da HIV permetterà di porre le basi per un'applicazione clinica di questo approccio. Gli obiettivi specifici prevedono: i) definire il ruolo della CCL2 nella regolazione dell'espressione e della funzione di fattori di restrizione dell'ospite già identificati e l'impatto sulla replicazione e sulla trasmissione di HIV; ii) identificare nuovi fattori regolati dalla CCL2 nelle

cellule infettate da HIV mediante studi di genomica “high-throughput”; iii) investigare l’effetto antivirale dell’inibitore di CCR5/CCR2 cenicriviroc mediato dal blocco di CCR2/CCL2. Nel corso del 2018 abbiamo studiato le vie di trasduzione del segnale implicate nell’induzione dell’espressione di APOBEC3A in seguito alla neutralizzazione della CCL2 con anticorpi specifici nei macrofagi primari. Esperimenti condotti in presenza dell’inibitore della trascrizione actinomomicina D o dell’inibitore della sintesi proteica cicloesimide hanno dimostrato che l’induzione di APOBEC3A da parte della neutralizzazione della CCL2 richiede trascrizione de novo e che la sintesi proteica è essenziale nel meccanismo di attivazione trascrizionale del gene. Abbiamo poi valutato il ruolo di alcuni fattori trascrizionali e di vie di trasduzione del segnale. I dati ottenuti indicano che la neutralizzazione della CCL2 determina l’attivazione di NF-κB e della via Jak/Stat e che inibitori di questi fattori bloccano l’aumento dei trascritti di APOBEC3A indotto dal trattamento con anticorpi anti-CCL2. Abbiamo inoltre valutato il ruolo delle HDAC, enzimi che deacetilano proteine istoniche e non istoniche quali NF-κB e Stat, mettendo in evidenza che inibitori di questi enzimi determinano una forte riduzione dei livelli dei trascritti di APOBEC3A, sia basali che indotti dal trattamento con anticorpi anti-CCL2. Sono in corso esperimenti per valutare se le vie NF-κB e Jak/Stat agiscono in maniera indipendente nell’induzione dell’espressione di APOBEC3A o se sono collegate tra loro, e se il blocco delle HDAC agisce modulando l’acetilazione e l’attivazione di NF-κB e/o delle Stat.

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

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

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

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

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

Lo studio ha l'obiettivo generale di contrastare la diffusione dell'infezione da HIV e l'insorgenza delle principali patologie ad essa associate. Condotta dall'ISS in partenariato con due Istituzioni Etiopi (Tigray Health Bureau e Mekelle University), il progetto prevede un'articolata attività di training e la raccolta multicentrica di dati epidemiologici su una coorte di pazienti con HIV/AIDS che intraprendono la terapia antiretrovirale. Lo studio CASA è stato inizialmente finanziato dal Ministero della Salute e, in tempi successivi (giugno 2015), dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo (oggi Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo, AICS). Nel 2017 allo studio è stato attribuito un ulteriore finanziamento (AICS, Ministero della Salute) per la prosecuzione delle attività nei prossimi tre anni, fino alla prevista chiusura.

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

A. Studio di coorte. Nel 2018 l'Istituto ha proseguito l'attività di coordinamento relativa alla raccolta multicentrica di dati epidemiologici su pazienti con HIV che hanno intrapreso il trattamento antiretrovirale. Il totale dei pazienti arruolati fino a dicembre 2018 è pari a 2390 unità.

I dati finora raccolti hanno consentito due valutazioni della retention: la prima pubblicata nel 2016 su *PlosOne*, la seconda pubblicata su *BMJ Global Health* nel 2017. È attualmente in corso di valutazione un terzo articolo proposto alla rivista "African Journal of AIDS Research", nel quale vengono presentati e discussi i risultati preliminari relativi al programma di training.

B. Attività di formazione. Attività di training, iniziata nel 2017, in prosecuzione del percorso formativo rivolto al personale sanitario (prevalentemente infermieristico) ed a membri di Associazioni dei pazienti con HIV (Adherence Supporters, ADs). A seguito di prove d'esame, i candidati ritenuti particolarmente abili e motivati, avevano ottenuto dal Tigray Health Bureau adeguata certificazione di idoneità ad una futura attività di trainer. Criteri e modalità di selezione sono stati descritti nelle passate relazioni. Si riporta di seguito una breve sintesi delle attività formative svolte nel 2018. Il training è stato condotto in lingua inglese o (con l'aiuto di interpreti locali) in lingua Tigrina.

#### 1. Programma di Capacity Building su "aspetti clinici di HIV/AIDS" per personale infermieristico e altri operatori sanitari

1a. Prima sessione di training (Marzo 2018). Discussione su "Trattamento e prevenzione di HIV/AIDS" e condivisione di esperienze tra gli operatori sanitari.

1b. Seconda sessione di training (Luglio 2018). Introduzione di nuovi temi e approfondimento di argomenti (casi clinici e le decisioni terapeutiche ad essi associate) trattati in precedenza. Verifica dell'apprendimento.

1c. Terza sessione di training (Novembre 2018). Introduzione di nuovi temi e approfondimento di argomenti già trattati. Discussione interattiva e presentazione (da parte dei singoli) del lavoro svolto nel periodo di auto-apprendimento (v. punto 4). Verifica dell'apprendimento.

## 2. Programma di Capacity Building sulla "Comunicazione " per personale infermieristico e altri operatori sanitari

2a. Prima sessione di training (Marzo 2018). Analisi delle necessità e modalità comunicative in relazione ai diversi contesti nei quali gli operatori potrebbero più spesso venirsi a trovare.

2b. Seconda sessione di training (Luglio 2018). Introduzione di nuovi temi. Individuazione di fattori potenzialmente in grado di migliorare la *retention*. Verifica dell'apprendimento.

2c. Terza sessione di training (Novembre 2018). Introduzione di nuovi temi. Sulla base di quanto appreso, presentazione di concrete proposte (da parte di singoli sottogruppi) su come migliorare la *retention* del paziente attraverso una migliore comunicazione. Verifica dell'apprendimento.

## 3. Programma di Capacity Building su “Comunicazione” e “Nozioni di base su HIV/AIDS” per Adherence Supporters

3a. Primo training, in due sessioni (Marzo 2018). Discussione di argomenti di comune interesse tra i partecipanti; come fornire al paziente informazioni (essenziali ma corrette) su HIV/AIDS; analisi delle modalità di comunicazione più adeguate ai vari contesti.

3b. Secondo training, in due sessioni (Luglio 2018). Introduzione nuovi temi e approfondimento di precedenti argomenti. Verifica dell'apprendimento.

3c. Terzo training, in due sessioni (Novembre 2018). Introduzione nuovi temi. Discussione di argomenti già proposti ed approfonditi nei periodi di autoapprendimento (v. punto 4). Verifica dell'apprendimento.

4. Percorso di auto-apprendimento. È la parte del programma svolta nei periodi intercorrenti tra le sessioni di training “face-to-face”, utilizzando materiale didattico selezionato e fornito dall'ISS.

5. Workshop sulle Leishmaniosi (Luglio 2018). Seminario condotto da un dirigente ISS (esperto nel campo delle Leishmaniosi) e rivolto a medici e studenti in medicina della Mekelle University (MU). Ricercatori e medici infettivologi della MU hanno poi fatto un punto sull'epidemiologia e sulle strategie di controllo delle Leishmaniosi in Etiopia. Alle presentazioni ha fatto seguito una discussione che ha fornito utili elementi di confronto tra Etiopia e paesi europei sulla gestione e la sorveglianza della malattia.

6. Protocollo d'intesa tra Tigray Health Research Institute (THRI) e Istituto Superiore di Sanità (ISS), per un rapporto di mutua collaborazione.

È stato redatto e firmato un Memorandum d'intesa tra ISS e Tigray Health Research Institute (THRI). Il documento definisce regole e responsabilità delle due Istituzioni nell'ambito di attività da svolgere in aree di ricerca di comune interesse e competenza. Il THRI è punto di riferimento ed unica struttura regionale in possesso di adeguata apparecchiatura e competenza per la rilevazione di HIV-RNA, esame inattuabile presso altri centri partecipanti al progetto.

**STUDIO GF-ISS Prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV in Malawi: analisi dell'aderenza materna ai programmi e salute infantile nel primo anno dal parto.**

*Progetto finanziato dall'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo – Centro Nazionale per la Salute Globale.*

Dal 2011 il Malawi ha adottato, per la prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV (PMTCT) la cosiddetta Option B+, cioè il trattamento di tutte le donne in gravidanza indipendentemente dal loro stato di malattia con continuazione del trattamento per tutta la vita. Questo ha permesso di ridurre i tassi di trasmissione ai bambini a meno del 9% nel 2013. Il successo dell'Option B+ in Malawi è dovuto all'alto tasso di accesso alle cliniche pre-natali delle donne (> 95%) e a una strategia di test di opt-out. La copertura con la terapia antiretrovirale delle donne in gravidanza ha raggiunto l'84% nel 2016.

Inoltre il Malawi ha introdotto degli identificativi unici per i bambini esposti per permettere il loro monitoraggio e l'eventuale "tracing". La diagnostica dell'eventuale infezione nel bambino viene promossa con un test a 6 settimane (EID, early infant diagnosis) e poi a 12 e 24 mesi.

Permangono alcune importanti problematiche: sebbene la copertura con la terapia antiretrovirale (ART) delle donne in gravidanza sia alta, è stato tuttavia dimostrato che solo il 73% delle donne che iniziano una terapia in gravidanza sono ancora seguite e in terapia 12 mesi dopo l'inizio della ART. Per quanto riguarda l'EID solo il 70% dei bambini riceve un test HIV entro i 2 mesi di età.

Con sempre più donne che vivono con HIV e ricevono la ART in gravidanza è inoltre molto importante capire gli outcomes a lungo termine dei loro bambini, che sono esposti già in epoca prenatale al trattamento, spesso fin dal concepimento. I bambini nati da madri HIV-positivo (bambini "esposti" all'HIV e alla ART) sono sempre più riconosciuti come un gruppo con bisogni di salute specifici. Molti studi hanno dimostrato un'aumentata morbidità (soprattutto su base infettiva) e mortalità in questi bambini prima dell'introduzione dell'Option B+ mentre non sono disponibili dati con la nuova strategia preventiva. Le cause di questa aumentata morbidità e mortalità non sono note (e la mancanza di informazioni sulle cause rende difficili eventuali interventi) ma

probabilmente coinvolgono una risposta immunitaria disfunzionale anche se un possibile impatto del crescere in una famiglia con HIV non va sottovalutato.

L'alta incidenza delle malattie infettive, che va comunque confermata, in parte può essere dovuta al ridotto transfer transplacentare degli anticorpi materni (il contributo dei bassi anticorpi materni va delucidato per mettere in atto possibili strategie di immunizzazione materna) e dall'altra ad insufficienti risposte vaccinali, con un possibile impatto negativo su morbilità e mortalità.

Inoltre, gli studi effettuati in precedenza non hanno potuto raccogliere dati contemporanei su una coorte di bambini non-esposti rendendo più difficile capire i rischi effettivi di questa popolazione

Lo studio clinico osservazionale GF-ISS prevede l'arruolamento di 150 donne HIV-positive all'ultima visita pre-natale prima del parto (36° settimana) e dei loro bambini. Lo studio seguirà madri e bambini fino a 12 mesi dopo il parto. Verrà messo a punto un questionario per lo studio dell'aderenza al programma delle madri postpartum. Il questionario sarà informatizzato attraverso un software specifico, testato dallo staff locale, somministrato alle donne perse al follow-up che verranno rintracciate dal Counsellor dello studio.

Verrà inoltre arruolata, nelle stesse maternità dove nascono i bambini esposti, una coorte contemporanea di bambini nati da madri HIV-negative (150 bambini non-esposti) che parimenti verranno seguiti per 12 mesi dopo il parto.

Il Progetto ha i seguenti obiettivi:

1. contribuire a definire le cause della bassa retention nei programmi durante il postpartum delle donne in Option B+ e quindi contribuire a diminuire il tasso di perdita al follow-up;
2. contribuire ad aumentare la EID nei bambini esposti;
3. aumentare le conoscenze che permettano di definire se i bambini esposti sono o no una popolazione a rischio sanitario aumentato, che necessitino di sorveglianza e interventi specifici;
4. stabilire nei 2 gruppi di bambini la validità protettiva delle risposte vaccinali a 3 importanti vaccini (HBV, Rotavirus, Pneumococco) per definire se sono necessarie schedule vaccinali diverse nei bambini nati da madri HIV-positive.

Nel 2018 è stata ottenuta l'approvazione del Comitato Etico del Malawi per la conduzione dello studio. È stato preparato il database per la raccolta dei dati, è stato selezionato e formato il personale locale che condurrà lo studio in Malawi. L'inizio dell'arruolamento dei pazienti è previsto per Gennaio 2019.

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

*Progetto privo di finanziamento nel 2018. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

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

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

Pertanto, un ceppo HSV-1 è stato attenuato o reso non replicante ed ingegnerizzato per esprimere la proteina Tat di HIV-1. Il vettore attenuato è stato inoculato in due diversi ceppi di topi ed in entrambi è stata dimostrata l'induzione di CTL contro un più ampio spettro di epitopi virali e la protezione contro l'infezione con una dose letale di un ceppo erpetico patogeno. Questi dati indicano che l'inclusione di *tat* in vettori erpetic HSV, attenuati e/o incompetenti per la replicazione rappresenta una strategia nuova e molto promettente per lo sviluppo di un vaccino antierpetico preventivo o terapeutico, che potrebbe essere applicata anche ad altre infezioni erpetiche quali quelle da EBV, CMV, VZV. Il progetto si propone pertanto di confermare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia dei vettori erpetic esprimenti *tat* già disponibili e dei nuovi che verranno prodotti nell'ambito del progetto, in piccoli animali (topi e cavie). Per quanto concerne la sicurezza, saranno costruiti vettori esprimenti il gene della luciferasi per studiare la biodistribuzione in vivo negli animali vaccinati. I vettori erpetic attenuati e/o incompetenti per la replicazione verranno poi confrontati per la loro immunogenicità nei due modelli animali, e quelli più promettenti (uno scelto fra quelli solo attenuati ed uno fra quelli attenuati ed incompetenti per la replicazione) saranno scelti

per gli studi di efficacia sia preventiva che terapeutica. L'efficacia preventiva verrà valutata come la capacità degli animali vaccinati di resistere all'infezione sperimentale con una dose letale o sub-letale di un virus erpetico di tipo 1 o 2 patogeno. Quella terapeutica valuterà la capacità del vaccino di impedire la riattivazione erpetica in cavie infettate latentemente con herpes. Verranno infine investigate le correlazioni fra le risposte immuni anticorpali e cellulari indotte dai vaccini sperimentati e la protezione osservata, al fine di identificare correlati di protezione potenzialmente utili per la valutazione di vaccini anti-erpetici nell'uomo ma anche per determinare lo stato di immunocompetenza contro HSV-1 e HSV2 in soggetti infetti e non vaccinati.

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

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

Benché l'uso di farmaci antiretrovirali nella terapia dell'infezione da HIV risulti nella soppressione della replicazione virale e della carica virale, il virus persiste indefinitamente nei così detti *reservoir* (serbatoi) di virus latente. In questi compartimenti, HIV è presente in forma di DNA virale silente integrato (*DNA provirale*) o non integrato (*DNA extra-cromosomico*) nel genoma della cellula ospite. Le cellule T CD4+ “memoria” ed “helper” follicolari costituiscono i principali *reservoir* di *DNA provirale*. Macrofagi e cellule dendritiche sono, inoltre, in grado di accumulare e conservare particelle virali di HIV per lunghi periodi di tempo e rappresentano, pertanto, ulteriori importanti serbatoi di virus. I *reservoir* vengono generati assai precocemente nell'infezione e sono insensibile alla terapia, in quanto i farmaci antiretrovirali inibiscono solo il virus replicante. I *reservoir* persistono pertanto indefinitamente, anche dopo l'inizio della terapia cART. I serbatoi di virus latente non sono statici ma, al contrario, vanno incontro ad un processo dinamico di continua deplezione e ri-approvvigionamento (*replenishment*) di cellule latentemente infettate. Questo processo dinamico assicura al virus il costante ed indefinito equilibrio dei serbatoi virali, anche nei soggetti in trattamento con i farmaci antiretrovirali. Si ritiene che la continua deplezione di cellule *reservoir* sia prevalentemente determinata dalla loro naturale caducità e dalla riattivazione spontanea del virus. Il virus latente è infatti accumulato in cellule dall'*emivita* assai elevata ma non illimitata. Inoltre, la riattivazione di HIV causa effetti *citopatici* che portano a morte la cellula ospite. Benché la riattivazione di HIV possa avvenire anche in assenza di effetti *citopatici*, particolarmente in macrofagi e cellule dendritiche, l'espressione del virus espone la cellula ospite all'azione eradicante delle cellule T CD8+ citotossiche (CTL). Pertanto, la morte naturale (caducità) e la riattivazione di HIV sono i principali meccanismi di deplezione dei *reservoir*. Si ritiene che il *replenishment* dei *reservoir* sia determinato dai seguenti fattori: proliferazione omeostatica delle cellule T infettate volta a reintegrare la deplezione per morte cellulare, espansione di cloni di cellule T infettate

latentemente, produzione di virus infettante in seguito a riattivazione di HIV latente, replicazione/re-infezione residua in compartimenti caratterizzati da concentrazioni sub-ottimali di farmaci (tessuto linfatico). Studi recenti indicano, inoltre, che le cellule endoteliali promuovono attivamente sia la replicazione produttiva che la latenza di HIV in cellule T CD4+ non attivate (*resting T CD4+ cells*). Le cellule endoteliali sembrano, pertanto, svolgere un ruolo chiave sia nella creazione dei serbatoi di latenza che nel loro continuo *approvvigionamento*.

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

1. Valutare gli effetti di Tat sulla riattivazione di virus latente. Studi recenti indicano che Tat sia in grado di riattivare HIV in cellule T CD4+ senza indurre attivazione cellulare ed effetti citopatici, ovvero senza danni per la cellula *reservoir*. Ciò configura, pertanto, un meccanismo per l'indefinito mantenimento ed accrescimento dei *reservoir*. Il vaccino Tat potrebbe bloccare questo meccanismo poiché è in grado di indurre anticorpi anti-Tat neutralizzanti. Questa parte degli studi verrà condotta aggiungendo Tat a cellule infettate latentemente o isolate da pazienti trattati e misurando la produzione di virus, parametri di attivazione cellulare e la sopravvivenza delle cellule trattate in presenza-assenza di anticorpi anti-Tat.
2. Valutare gli effetti di Tat nella replicazione di HIV nei compartimenti ove i farmaci antiretrovirali raggiungono concentrazioni subottimali. La replicazione/infezione "residua" di HIV in questi compartimenti è estremamente limitata ed i livelli viremici raggiunti nei pazienti sono identificabili solo con saggi ad elevatissima sensibilità. Pertanto, l'infezione procede in questi compartimenti a dosi di virus (molteplicità di infezione) assai basse e sub-ottimali. I nostri dati indicano che Tat lega Env sulla superficie del virus, formando un complesso di entrata in grado di favorire l'infezione a bassa molteplicità di infezione. Questo meccanismo potrebbe pertanto essere chiave per la

capacità di HIV di infettare cellule target in presenza di dosi sub-ottimali di farmaci e per il costante approvvigionamento dei *reservoir*. Questi studi verificheranno la capacità di anticorpi anti-Tat di bloccare l'infezione Tat-mediata in presenza di concentrazioni sub-ottimali di farmaci antiretrovirali in vari modelli cellulari.

3. Valutare il ruolo di Tat nell'induzione della replicazione produttiva e della latenza di HIV in cellule T CD4+ da parte di cellule dendritiche, endoteliali e monociti/macrofagi. I nostri studi e studi di altri gruppi di ricerca hanno dimostrato che Tat svolge un ruolo chiave nel *cross talk* tra cellule endoteliali e monociti/macrofagi, cellule dendritiche, e cellule T CD4+. Pertanto, verranno studiati gli effetti di Tat sull'infezione di cellule endoteliali e sulla trans-infezione e la trasmissione di HIV da parte di cellule endoteliali a monociti/macrofagi, cellule dendritiche, e cellule T CD4+. L'effetto di anticorpi anti-Tat verrà studiato anche in questi modelli di infezione.

Sono stati erogati i fondi ed il progetto è iniziato il 12 Ottobre 2018. È continuata la sperimentazione degli effetti di Tat sull'infezione di cellule endoteliali e sulla trans-infezione e la trasmissione di HIV da parte di cellule endoteliali a monociti/macrofagi, cellule dendritiche, e cellule T CD4+.

Il Protocollo di Studio in collaborazione con gli *Istituti Fisioterapici Ospedalieri* (IFO) di Roma per verificare gli effetti di Tat sulla dinamica dei serbatoi di latenza di HIV in soggetti infettati in trattamento o naïve per la terapia è stato approvato dal Comitato Etico competente (IFO). Sono in corso di allestimento i sistemi sperimentali per lo studio degli effetti di Tat sulla riattivazione di HIV latente nei linfociti T CD4+ dei pazienti.

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

*Studio privo di finanziamenti per il 2018. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

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

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

L'obiettivo di questo progetto è quello di studiare gli effetti e di indagare il meccanismo di azione dei PI nella prevenzione dell'insorgenza o progressione del CC utilizzando topi transgenici per le onco-proteine E6/E7 di HPV (topi K14-HPV16/E2) che sviluppano lesioni CIN/CC dopo l'esposizione ad estrogeni, in collaborazione con l'IRCCS Istituto di Candiolo – FPO. In questo modello la progressione del CIN avviene mediante l'attivazione di un "interruttore angiogenico" che porta alla progressione in cancro invasivo, consentendoci quindi di condurre studi specifici sui meccanismi di azione dei PI a livello delle lesioni stesse. In parallelo verranno effettuati studi in vitro su colture cellulari di CIN/CC infettate da HR-HPV per valutare l'azione dei PI sulla crescita, l'apoptosi, l'invasione e la differenziazione di cellule CIN e CC, come anche sulle vie di trasduzione del segnale deregolate dalle onco-proteine E6 e E7 di HPV. I risultati preliminari indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN nei topi transgenici.

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

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

*Progetto privo di finanziamento nel 2018. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

La terapia antiretrovirale combinata (cART) blocca la progressione verso l'AIDS ma non è in grado di eradicare l'infezione. Benché non rilevabile nel sangue periferico (limite di rilevazione: <40 copie

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

A questo riguardo, dati epidemiologici del nostro e di altri gruppi hanno dimostrato che anticorpi anti-Tat sono rilevabili solo in una minoranza (circa 30%) dei soggetti HIV+ e che la loro presenza si associa ad una ridotta o assente progressione della malattia e ad una più rapida e maggiore responsività alla terapia antiretrovirale. Tat (TransAttivatore della Trascrizione) è la prima proteina prodotta dall'HIV, è essenziale per un'efficiente replicazione virale, è rilasciata dalle cellule infette ed esercita numerosi effetti disregolatori, inclusa l'attivazione e il richiamo di linfociti CD4, alimentando così la replicazione e diffusione del virus. A questo riguardo va sottolineato che la cART non ha effetto sull'espressione di geni virali, incluso Tat, che è misurabile anche dopo anni di cART. Inoltre, Tat, prodotto da provirus integrato o non integrato può indurre replicazione virale da entrambi. Tat costituisce pertanto un bersaglio critico per ridurre la replicazione virale residua ed attaccare il serbatoio virale. I risultati ottenuti con l'intensificazione della cART con il vaccino Tat in trial clinici terapeutici di fase I e II corroborano questa ipotesi. In particolare, l'intensificazione della cART con il vaccino Tat ha promosso un significativo e durevole recupero dei linfociti T, e un incremento della percentuale dei linfociti T della memoria centrale (Tcm) CD4+ e CD8+, accompagnata da diminuzione delle cellule della memoria effettrice (Tem, CD4+ CD8+), dati che nell'insieme depongono per una riduzione dell'immunodisregolazione ed un ritorno verso l'omeostasi. Infine, da notare la lenta e progressiva riduzione del DNA provirale nel sangue, che ha raggiunto la significatività dopo 2 anni e con una stima di decadimento dopo 3 anni dalla vaccinazione del 70%. Questa riduzione è significativamente associata alla presenza di anticorpi anti-Tat.

Sulla scorta di queste evidenze epidemiologiche e sperimentali ci proponiamo di investigare retrospettivamente una serie di parametri immunologici, infiammatori e virologici in una corte di soggetti (n=121) in trattamento efficace che hanno partecipato ad uno studio osservazionale

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

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

A questo scopo, ci proponiamo di:

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

Il presente studio, longitudinale, sarà effettuato su campioni biologici criopreservati (PBMC, siero e plasma) raccolti longitudinalmente durante lo studio. Per garantire un'elevata qualità ed affidabilità dei risultati, i campioni oggetto di questo studio, raccolti dopo firma del consenso informato nei 9 centri clinici, sono stati spediti, congelati e conservati nella biobanca dedicata del Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS dell'ISS seguendo rigorose procedure operative standard uniformi per tutti i centri clinici, messe a punto nell'ambito di AVIP, un progetto integrato finanziato dalla Comunità europea, validate e già utilizzate in trials clinici di fase I preventivi (Clinicaltrials.gov Identifier NCT00529698 e Clinicaltrials.gov Identifier NCT01441193) ed in trials clinici di fase I e II.

Saranno analizzati solo i biomarcatori e i parametri misurabili con saggi validati per campioni congelati. Pertanto, i sieri e plasmi dei 121 volontari arruolati nello studio osservazionale e raccolti

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

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

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

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

*Progetto privo di finanziamento per il 2018. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

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

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

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

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

A causa del tasso di immigrazione, si stima che attualmente in Italia quasi un terzo delle nuove diagnosi di HIV sia di nazionalità straniera e che questo numero sia in costante aumento ([http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/HIV\\_AIDS\\_DIC\\_2015.pdf](http://www.iss.it/binary/ccoa/cont/HIV_AIDS_DIC_2015.pdf)). Di conseguenza la frequenza in Italia di infezioni da sottotipi HIV-1 non-B è aumentata dal 2.6% nel periodo 1985-1992 al 18.9% nel periodo 1993-2008 (Lai, HIV Med 2010). Questi soggetti, socialmente più fragili, sono notoriamente meno aderenti alla terapia e ciò potrebbe contribuire alla diffusione di varianti resistenti sia nelle comunità dei migranti che nella popolazione generale.

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

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

1. pazienti sudafricani arruolati presso la Mecru Clinical Research Unit, Sefako Makhatho Health Sciences University, Gauteng Province, Sud Africa, nell'ambito di studi immuno-virologici in pazienti infetti da HIV.

2. migranti arruolati nell'ambito di un network che coinvolge 8 centri clinici italiani (Brescia, Prato, Firenze, Latina, Napoli, Bari, Cosenza, Lamezia Terme) (Sanarico, Ann Ist Super Sanità 2015), mirato alla sorveglianza della variabilità genetica di HIV in Italia;

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

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

### **Validazione di un *Realtime PCR assay* per la determinazione del DNA provirale di HIV.**

*Progetto privo di finanziamenti per il 2018. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

Lo sviluppo di un saggio per la determinazione del DNA provirale di HIV di facile esecuzione ed elevata affidabilità è essenziale per la misura dei reservoir virali, per la determinazione della persistenza di HIV e per la valutazione di terapie innovative funzionali e/o eradicanti. Il CNAIDS ha da alcuni mesi sviluppato un metodo per la determinazione del DNA provirale sia nella forma integrata nel genoma dell'ospite che nella forma non integrata (*extracromosomica*). Il metodo consiste nell'isolamento del DNA da cellule infettate latentemente, cellule di controllo e cellule del sangue periferico isolate da pazienti infettati con HIV, cui segue l'amplificazione delle sequenze integrate e non integrate di HIV (DNA *totale* virale). Il metodo è in grado, inoltre, di amplificare selettivamente il DNA provirale extracromosomico, consentendo di stimare per differenza la quantità di DNA virale integrato. L'obiettivo di questo progetto è la validazione del metodo. A questo scopo, sono in corso di valutazione i principali parametri di validazione del saggio in considerazione utilizzando linee cellulari infettate latentemente e campioni di sangue di pazienti naïve al trattamento o in trattamento con antiretrovirali. Questi studi si avvalgono di campioni di sangue provenienti da coorti di pazienti seguiti longitudinalmente sia in studi osservazionali che nei

trial vaccinali Tat di fase I e II. Nel 2018 è inoltre iniziata la messa a punta di una metodica di *Single-Genome Amplification* abbinata a *Next Generation Sequencing* per la determinazione dei genomi competenti e defettivi nei serbatoi di virus HIV latente.

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

*Progetto privo di finanziamento per il 2018. Dipartimento Di Malattie Infettive.*

Lo studio nato nel 2013 ha avuto lo scopo di valutare il continuum of care delle persone che vivono con HIV in Italia. Il continuum of care tiene traccia del numero di persone con diagnosi di HIV che sono in cura con terapia antiretrovirale (ART) e tra queste il numero di coloro con carica virale soppressa (< 50 copie/mL), ossia che non hanno più presenza di virus rilevabile nel sangue. Tale strumento è utile per monitorare la qualità delle cure delle persone con l'HIV e, nel contempo, per valutare l'estensione della soppressione virale a livello di popolazione. Nel 2013 è stato svolto un primo censimento, coinvolgendo tutti i Centri Clinici di malattie infettive presenti in Italia, per conoscere il numero delle persone che vivevano con l'HIV in Italia nel 2012, per valutare la prevalenza dell'infezione da HIV e descrivere il "continuum of care" italiano. Per valutare e aggiornare i tre outcome dell'HIV "continuum of care" per l'anno 2014 e misurare i cambiamenti rispetto al 2012, negli anni 2015/2016 è stato fatto un secondo censimento.

I risultati del secondo censimento, pubblicati nel 2018, hanno evidenziato che nel 2014, 100.049 (0,16 per 100 residenti) persone con diagnosi di HIV risultano in cura presso i centri clinici, pari ad un aumento del 6,3% rispetto all'indagine condotta nel 2012. Tra le persone diagnosticate e seguite presso i centri di malattie infettive, il 91,9% era in terapia antiretrovirale (aumento dell'11,4% rispetto al 2012) e tra questi l'87,7% aveva la carica virale soppressa. Complessivamente, la maggior parte erano maschi (72,1%), italiani (82,7%), di età compresa tra i 25 e i 49 anni (45,6%); le modalità di trasmissione più frequenti erano i contatti eterosessuali (37,9%) e i contatti MSM (31,3%); l'82,4% aveva una carica virale inferiore a 50 copie e il 22,9% era in stadio clinico C. I risultati integrali dello studio sono stati pubblicati nel 2018 sulla rivista AIDS Care 2018.

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

*Progetto privo di finanziamento per il 2018. Dipartimento Di Malattie Infettive.*

Progetto nato nel 2016 e proseguito fino al 2018 con l'obiettivo di stimare il numero totale delle persone viventi con HIV in Italia che, pur avendo acquisito l'infezione, non sono ancora state diagnosticate.

Nel 2018 il COA, in collaborazione con l'Istituto Nazionale per le Malattie infettive "L. Spallanzani" e lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), ha stimato il

numero dei casi HIV non diagnosticati in fase avanzata di infezione ossia con numero di linfociti CD4 <350 cellule/ $\mu$ L.

I risultati hanno evidenziato che tra il 2012 e il 2014 circa 6.000 persone sieropositive non erano ancora diagnosticate e avevano urgente bisogno di sottoporsi alla terapia. Altri studi hanno stimato che in Italia nel 2012 vi erano 125.000-130.000 persone viventi con l'HIV, di cui 12.000-18.000 non ancora diagnosticate. In base ai risultati relativi all'anno 2012 almeno un terzo dei non diagnosticati totali vivrebbe con una infezione da HIV in fase avanzata. La maggior parte di essi sono maschi, sia eterosessuali che MSM. Questi risultati sottolineano l'importanza di migliorare gli sforzi per promuovere l'identificazione precoce delle infezioni HIV, in particolare tra la popolazione maschile. I risultati integrali del lavoro sono stati pubblicati sulla rivista *Eurosurveillance* 2018.

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

*Progetto privo di finanziamento per il 2018. Dipartimento di Malattie Infettive.*

La misura di incidenza e la conoscenza delle caratteristiche delle nuove infezioni da HIV rappresentano strumenti necessari per monitorare l'andamento dell'infezione e per stabilire programmi di prevenzione mirati. L'incidenza dell'infezione da HIV permette di conoscere l'attuale diffusione dell'infezione nella popolazione generale ed identificare i gruppi che sono maggiormente a rischio di infezione. Esistono test sierologici in grado di stabilire una 'datazione dell'infezione al fine di poter stimare l'incidenza di HIV in modo rapido e semplice come l'Indice di Avidità anticorpale anti-HIV (in inglese, Avidity Index = AI). L'AI permette di identificare le infezioni recenti (cioè quelle sier conversionsi avvenute nei 6 mesi precedenti al momento del prelievo,  $\leq 6$  mesi) e le infezioni non recenti (sier conversionsi avvenute prima degli ultimi 6 mesi antecedenti il prelievo,  $>6$  mesi) da HIV, consentendo così di poter stimare l'incidenza dell'infezione da HIV.

L'identificazione delle infezioni recenti è particolarmente utile per scopi epidemiologici (diffusione dell'infezione, misura dell'incidenza, stima dei prevalenti, identificazione dei gruppi a rischio, futuri scenari epidemiologici), per scopi clinici (impostazione della terapia), per scopi preventivi (contact tracing, partner notification, valutazione di campagne di prevenzione) e per scopi di sanità pubblica (pianificazione sanitaria, previsioni di spesa).

Nell'ambito di questo progetto il COA ha svolto nel 2018 uno studio per valutare l'applicazione del test di avidità sulle nuove diagnosi HIV notificate al Sistema di Sorveglianza 2010-2017.

Tra le nuove diagnosi valutate per identificare le infezioni recenti nel periodo di studio, il 18% presenta un'infezione recente. Tale proporzione è risultata più alta negli MSM (25%) e più bassa nelle femmine eterosessuali (11%). Differenze notevoli si evidenziano tra italiani e stranieri (22% italiani vs 10% stranieri; p-value <0,05). I risultati evidenziano come la proporzione di infezioni

recenti sia alquanto bassa, in particolare tra le persone che hanno acquisito l'infezione attraverso contatti eterosessuali e tra gli stranieri suggerendo un accesso precoce al test piuttosto ridotto.

Vari fattori possono in parte influenzare tali risultati, quali: una diversa offerta del test HIV sul territorio, campagne di sensibilizzazione insufficienti per alcuni gruppi di popolazione e una scarsa percezione del rischio del singolo individuo. I risultati di questo lavoro sono stati presentati nel Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, vol 31 n. 9, supplemento 1, 2018.

### **Mortalità delle persone con HIV/AIDS (Progetto incluso nel Piano Statistico Nazionale 2017-2019).**

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

Il COA provvede dal 1987 alla raccolta, analisi e pubblicazione dei dati relativi alle diagnosi di AIDS a fini epidemiologici, ma non dispone dell'aggiornamento dei decessi dei casi di AIDS e per questo collabora con l'ISTAT e il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO). Ogni anno effettua il linkage tra i dati individuali sulle cause di morte e i casi di AIDS notificati al RAIDS analizzando la mortalità, la sopravvivenza e le cause multiple di morte delle persone con AIDS.

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

Nell'ambito di questi progetti è in corso uno studio sull'analisi del profilo di mortalità delle persone decedute per cause HIV/AIDS, ma, non segnalate al Registro Nazionale AIDS. In particolare vengono analizzati i decessi in cui tra le cause di morte vi è menzionato uno dei codici ICD10 B20-B24 – Malattia da HIV (secondo le regole dell'ICD10). Tra i decessi per AIDS vengono anche annoverati quei casi che, pur non avendo un codice B20-B24, presentano il codice R75 accompagnato da una malattia AIDS-defining.

I progetti effettuati sulle cause multiple di morte hanno come obiettivo l'analisi del profilo di mortalità per causa delle persone con AIDS in Italia. Essi si basano su una procedura di record-linkage individuale (utilizzando variabili identificative in forma anonima) tra i soggetti inclusi nel Registro Nazionale AIDS e i certificati di morte raccolti dall'ISTAT nell'ambito della Rilevazione su decessi e cause di morte. Per ciascuno dei soggetti linkati vengono prese in considerazione tutte le patologie riportate nel certificato di morte, ovvero le cause multiple di morte. L'utilizzo di tale dato consente di analizzare informazioni aggiuntive rispetto a quelle fornite dalla sola causa iniziale, tipologia di dato tradizionalmente più diffusa nell'ambito delle statistiche ufficiali di mortalità.

In tale ambito nel 2018 il COA, insieme all' ISTAT e al CRO di Aviano, ha effettuato uno studio retrospettivo per gli anni 2006-2011 con lo scopo di valutare l'eccesso di mortalità per diabete o malattie del sistema circolatorio nelle persone con AIDS rispetto alla popolazione generale. Tra le

1.229 persone con AIDS decedute nel periodo in studio, i certificati di morte riportavano una malattia del sistema circolatorio (MSC) in 201 casi (16,4%) e il diabete mellito (DM) in 46 (3,7%) casi. Questi valori corrispondevano a una mortalità 13 volte superiore per MSC (intervalli di confidenza (IC) al 95%: 10,8-14,4) e DM (IC 95%: 9,5-17,4) rispetto alle persone senza AIDS.

Tra le MSC, le cause con un eccesso di mortalità statisticamente significativo erano: l'ipertensione (23 decessi; SMR = 6,3; IC 95%: 4,0-9,4), la cardiopatia ischemica (39 decessi; SMR = 6,1; IC 95%: 4,4-8,4), altre forme di malattie cardiache (88 decessi; SMR = 13,4; IC 95%: 10,8-16,5) e le malattie cerebrovascolari (42 decessi; SMR = 13,4; IC 95%: 9,7-18,2). Un eccesso particolarmente elevato di mortalità è stato osservato tra le persone con AIDS più giovani (<50 anni) e tra coloro che facevano uso iniettivo di sostanze.

I risultati integrali dello studio sono stati presentati nella sezione Approfondimenti del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità vol 31 n. 9, supplemento 1, 2018 e pubblicati sulla rivista BMC Infectious Disease 2018.

### **Progetto “Testa o Cuore”.**

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

Il progetto “Testa o Cuore” nato dalla collaborazione tra AVIS e il Centro Operativo AIDS dell'Istituto superiore di Sanità è iniziato nel 2017 per rispondere ai seguenti obiettivi:

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

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

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

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

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

La diffusione del questionario ha permesso ai partecipanti, attraverso una modalità agile e divertente, di poter verificare le proprie conoscenze e di acquisire un'informazione corretta e

comprensibile mirata a prevenire queste infezioni, specialmente tra i giovani e tra i donatori di sangue.

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

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

Nel 2018 sono stati pubblicati i primi risultati nel Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità volume 31 n. 3 Marzo 2018 e successivamente sono stati presentati al 10° Italian Conference on AIDS and Antiviral Research, Roma.

**Progetto “Studio di fattibilità per l'unificazione dei due sistemi di sorveglianza HIV e AIDS, attraverso l'implementazione di una scheda unica di segnalazione e la costruzione di una piattaforma centralizzata nazionale di inserimento dati”.**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute 2018-2020. Dipartimento Di Malattie Infettive.*

Il progetto è iniziato a marzo del 2018, il gruppo di studio è costituito dal Centro Operativo AIDS, dal Servizio Informatico dell'ISS, dal Ministero della Salute, dai rappresentanti delle Sorveglianze HIV regionali selezionate nelle tre aree geografiche del paese, dai rappresentanti delle principali associazioni non governative e da clinici esperti nella cura dell'HIV. Tale studio è nato dall'evidenza che in Italia sono presenti due sistemi di sorveglianza che raccolgono dati sull'infezione da HIV e di AIDS.

La sorveglianza HIV, istituita con Decreto nel 2008, raccoglie informazioni al momento della prima diagnosi di infezione da HIV e il Registro Nazionale AIDS, raccoglie informazioni al momento della diagnosi di AIDS. Allo stato dell'arte, come emerge dalle indagini condotte dal COA co-esistono 22 differenti sistemi di sorveglianza di cui uno per le nuove diagnosi di AIDS e 21 per le nuove diagnosi di infezione da HIV. Tutto ciò comporta variabilità e disomogeneità tra i vari sistemi regionali con conseguenti difficoltà nell'unificazione e nell'analisi dei dati epidemiologici, nonché, l'impossibilità di linkare i dati notificati al RAIDS con quelli notificati alla Sorveglianza HIV in quanto il flusso informativo, la scheda di raccolta dati e l'identificativo individuale sono diversi.

Gli obiettivi del progetto sono quelli di: valutare la fattibilità dell'implementazione di una piattaforma unica nazionale per la sorveglianza HIV/AIDS; costruire una scheda unica di segnalazione, uniforme per tutte le regioni da utilizzare sia per la prima diagnosi di HIV che per la prima diagnosi di AIDS; e individuare il codice identificativo univoco da utilizzare per la notifica delle nuove diagnosi di HIV e AIDS.

Nell'ambito dello studio sono stati esaminati e approfonditi i risultati di un'indagine condotta dal COA nel 2017 e che aveva come obiettivo quello di descrivere i 21 sistemi regionali di sorveglianza HIV. I risultati dell'indagine sono stati pubblicati sulla rivista *Epidemiologia e Prevenzione* 2018. Nel corso del 2018, con la partecipazione dell'intero gruppo di lavoro è stato definito il contenuto della scheda unificata HIV/AIDS.

**Progetto "Percorso diagnostico-assistenziale delle IST: individuazione di criticità ed inapproprietezze nei percorsi; proposte operative di implementazione del sistema territoriale per un corretto inquadramento diagnostico assistenziale".**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute - fondi capitolo 4310, 2017-2019. Dipartimento di Malattie Infettive.*

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

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

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

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

2) Studio prospettico (giugno-dicembre 2017): è stata realizzata una rete di specialisti infrastruttura identificati tramite lo studio retrospettivo che sono stati formati per l'effettuazione dello studio; questi specialisti dovranno arruolare in modo prospettico persone con un sospetto di IST. L'Istituto Superiore di Sanità in qualità di coordinatore dello studio, insieme al Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, dell'Università Sapienza di Roma ha riunito i partecipanti allo studio e sono state stabilite le IST da considerare, le relative definizioni di caso e la scheda raccolta dati

relativa ad ogni paziente (dati individuali socio-demografici-clinici per ogni paziente arruolato; il percorso già effettuato dal paziente in termini di visite, indagini microbiologiche e/o sierologiche e terapia, ricostruito, sulla base dell'anamnesi patologica prossima; l'esito delle eventuali ulteriori indagini diagnostiche e trattamenti che lo specialista ha prescritto al paziente, nonché l'efficacia della terapia valutata attraverso il follow-up). Inoltre, con il supporto di una ditta informatica, è stata messa appunto una piattaforma elettronica disegnata specificamente per lo studio, che permette l'inserimento dei dati raccolti.

L'obiettivo primario dello studio è analizzare e migliorare l'assistenza sanitaria destinata alle persone con IST e HIV secondo i bisogni assistenziali del cittadino, al fine di garantire la qualità delle cure, migliorare l'appropriatezza diagnostico-terapeutica e ottimizzare le risorse economiche.

Gli obiettivi secondari sono i seguenti:

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

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

Durante il 2018, le UO partecipanti al progetto hanno inserito le informazioni raccolte dagli specialisti infra-struttura nella piattaforma web, ricevendo il supporto necessario a garantire la qualità dei dati inseriti e la congruità delle schede con le finalità del progetto da parte delle due UO coordinatrici, l'ISS e l'Università Sapienza di Roma.

Periodicamente, l'ISS e l'Università Sapienza di Roma hanno organizzato una videoconferenza con tutte le UO partecipanti allo studio e gli specialisti segnalatori coinvolti, al fine di confrontarsi sul funzionamento della piattaforma e sul raggiungimento degli obiettivi come da protocollo di studio.

Inoltre, è stato concordato di organizzare un evento finale con tutte le UO rivolto all'esterno, con la presentazione dei risultati del progetto, entro marzo 2019.

L'UO1 e l'UO2 hanno avviato le procedure per l'organizzazione dell'evento finale che vedrà coinvolte tutte le UO e sarà rivolto all'esterno. L'evento dal titolo: "Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) Scenari attuali e prospettive future: proposte operative per un corretto inquadramento diagnostico e assistenziale" si terrà il 19 e il 20 febbraio 2019 presso il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sezione Microbiologia dell'Università Sapienza di Roma. Si

articolerà in due giornate, la prima che, oltre a promuovere le conoscenze e la ricerca relativa ai vari aspetti delle IST, prevede la presentazione dei risultati del Progetto, la seconda che sarà dedicata ai giovani con l'obiettivo di spiegare con un linguaggio semplice e diretto cosa sono le IST e quali sono gli strumenti a disposizione per poterle prevenire.

### **Finanziamenti internazionali**

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

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

Il progetto, coordinato dalla SVEU e gestito dal Centro Nazionale per la Salute Globale, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV. Nell'ambito dello studio dei vaccini preventivi è importante sviluppare nuove strategie in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. È stato ampiamente dimostrato che i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l'antigene di interesse, generando una forte risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell'uso di questo vettore nell'uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell'ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l'antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprime antigeni di HIV e in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Inoltre, cellule dendritiche umane trasdotte con IDLV sono molto efficienti nell'espandere linfociti T antigene-specifici in esperimenti in vitro, dimostrando una potenzialità di sviluppo e di utilizzo nell'uomo. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale.

Nell'ambito di questo progetto, nel 2018 abbiamo in collaborazione con la Duke University (Durham, North Carolina, USA), abbiamo effettuato l'analisi delle risposte immunologiche in seguito a prime-boost con IDLV esprimente Env su 8 scimmie (*Macaca rhesus*). Il dosaggio degli anticorpi mediante saggio ELISA sui sieri raccolti mensilmente dopo la vaccinazione ha evidenziato l'induzione di elevati livelli di IgG anti-Env in tutte le scimmie. I livelli anticorpali hanno raggiunto un picco a 2 settimane dall'immunizzazione e sono diminuiti lentamente in quattro scimmie mentre hanno raggiunto il picco a 4-6 settimane dopo l'immunizzazione in quattro scimmie, dove sono rimasti a livelli più alti. Il boost con IDLV-Env ha aumentato i titoli di IgG anti-Env in tutte le scimmie. La risposta di picco è risultata rilevabile a due settimane dopo il boost e successivamente i

livelli anticorpali sono diminuiti lentamente, ma sono rimasti stabili a livelli più alti rispetto al pre-boost (0,5-1 log) ed erano rilevabili fino a 52 settimane dopo la prima vaccinazione (ultimo punto temporale testato). La presenza degli anticorpi neutralizzanti (NAbs) è stata effettuata utilizzando il ceppo di HIV-1 wild type clade C Tier 1 MW965.26. I risultati indicano che i NAbs contro il virus HIV MW965.26 virus sono stati indotti dopo il boost con IDLV-Env, indicando che l'induzione di NAbs è correlata alla quantità totale di Abs.

### **EAVI2020.**

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

Studi recenti hanno messo in luce come i classici approcci vaccinali che utilizzano la semplice immunizzazione con proteine virali non siano sufficienti per indurre una risposta immunitaria protettiva contro l'HIV. Al contrario, nuove tecnologie legate allo sviluppo razionale di immunogeni di ultima generazione hanno messo in evidenza come la combinazione di due approcci indipendenti, cioè la produzione di anticorpi neutralizzanti (bNAb) nei confronti della proteina Env e la stimolazione di una efficace risposta citotossica nei confronti di geni strutturali di HIV-1 quali Gag e Pol, possono essere in grado di proteggere dall'infezione o favorirne il contenimento. In questo contesto si inserisce il progetto collaborativo di ricerca EAVI2020 (European AIDS Vaccine Initiative 2020). Il consorzio EAVI2020 è composto da un team di 22 partners appartenenti a università, istituti di ricerca e aziende biotech provenienti da tutta Europa, ma anche dall'Australia, dal Canada e dagli Stati Uniti, altamente competitivi per quanto riguarda la biologia dell'HIV-1 e gli approcci vaccinali, uniti in uno sforzo mirato a sviluppare vaccini protettivi e terapeutici contro HIV-1. Lo scopo del progetto, iniziato nel novembre del 2015, è quello di validare nuove ed innovative formulazioni vaccinali basate sullo sviluppo razionale degli antigeni Env e Gag-Pol di HIV-1. In particolare, nel corso del 2018 abbiamo selezionato due immunogeni HIV-Env: la forma HIV-ENV tronca (HIV-ENV-T) e la forma legata alla membrana (full length, HIV-ENV-FL). Entrambi si basano su una sequenza di consenso del gruppo M HIV-1 Env (ConM) che è stata modificata per produrre trimeri di Env nativi con maggiore stabilità ed esposizione di epitopi capaci di indurre bNAbs. HIV-ENV-T produce un'alta proporzione di trimeri di Env solubili, mentre HIV-ENV-FL produce una versione del medesimo trimero che si lega alla membrana. Le sequenze codificanti HIV-ENV-T e HIV-ENV-FL sono state clonate nel vettore di trasferimento pGAE basato su SIV, ottenendo pGAE-ENV-T e pGAE-ENV-FL. Abbiamo quindi utilizzato i due vettori di trasferimento per la produzione di IDLV-ENV-T e IDLV-ENV-FL. Poiché HIV-ENV-FL è presente sulla superficie delle particelle IDLV, abbiamo ipotizzato che l'utilizzo di IDLV-ENV-FL per l'immunizzazione induca una risposta anticorpale immunitarie più elevata rispetto a IDLV- ENV-T a

causa della pseudotipizzazione di Env trimerica sulle particelle IDLV da parte di HIV-ENV-FL espresso come transgene dal genoma di IDLV. Pertanto, per confrontare le risposte immunitarie indotte dagli IDLV con l'Envelope legato alla membrana o l'Envelope secreto, abbiamo immunizzato gruppi di BALB/c (n=5) per via intramuscolare con dosi scalari di IDLV-ENV-T o IDLV-ENV-FL ( $10 \times 10^6$  -  $2 \times 10^6$  -  $0.4 \times 10^6$  RT units/topo). I campioni di siero sono stati prelevati da sangue raccolto mensilmente in diversi momenti a partire da 2 settimane fino a un anno dopo l'inoculo. Il test ELISA è stato eseguito per studiare l'induzione della risposta immunitaria umorale contro Env. I risultati hanno mostrato che una singola immunizzazione con gli IDLV esprimenti ENV ha indotto anticorpi anti-Env persistenti, ancora rilevabili a 53 settimane dopo l'immunizzazione. È importante notare che IDLV-ENV-FL ha ottenuto livelli anticorpali più alti rispetto a IDLV-ENV-T, soprattutto all'inizio della fase sperimentale. Queste differenze sono state particolarmente evidenti alle dosi più bassa degli IDLV. I dati ottenuti in questo studio sottolineano e confermano la capacità di IDLV di indurre risposte durature in seguito a una singola immunizzazione.

## **SIALON II.**

*Progetto finanziato dalla Commissione Europea, privo di finanziamento per il 2018. Dipartimento di Malattie Infettive.*

Nel 2018 è proseguito il progetto SIALON II – “Capacity building in combining targeted prevention with meaningful HIV surveillance among MSM” che è un progetto Europeo, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del programma d'azione comunitaria in tema di sanità pubblica (2008-2013), ha avuto come obiettivo l'implementazione e la promozione di sistemi di prevenzione innovativi di sorveglianza dell'infezione da HIV nella popolazione dei maschi che fanno sesso con maschi (MSM). Ha partecipato al progetto un network di istituzioni, rappresentative di 13 Paesi europei, operanti nel settore della sanità pubblica, con esperienza in ambito epidemiologico dell'infezione da HIV; hanno aderito allo studio, inoltre, 18 Organizzazioni non Governative (ONG). Il progetto SIALON II ha visto il coinvolgimento del Centro Operativo AIDS (COA), del Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed Immunomediate, dell'Istituto Superiore di Sanità, in misura maggiore, in veste di divulgatore del progetto e dei suoi risultati.

Nel corso del 2018 sono stati elaborati i dati per la pubblicazione di due articoli scientifici.

Il primo lavoro, pubblicato sulla rivista Eurosurveillance 2018 ha indagato la correlazione tra le campagne di prevenzione e gli indicatori Global AIDS Monitoring indicators (GAM) nelle 13 città europee coinvolte. I risultati evidenziano che le campagne di prevenzione sono significativamente correlate con i livelli di utilizzo del preservativo e il ricorso al test HIV tra gli MSM.

Il secondo articolo, pubblicato sulla rivista BMC Infectious Disease 2018, ha indagato i fattori demografici e comportamentali associati all'infezione da HIV non diagnosticata tra gli MSM. Tra i 497 MSM risultati HIV positivi, 234 (47,1%) erano stati già precedentemente diagnosticati e 106 (21,3%) hanno ricevuto una nuova diagnosi. Gli MSM con nuova diagnosi di HIV avevano una probabilità doppia (odds ratio (OR) = 2,22, 95% CI) 1,17-4,21) di aver consumato sostanze ricreative durante l'ultimo incontro anale e una probabilità quadrupla (OR = 3.94, IC 95%: 2.14-7.27) di non aver riferito il proprio siero stato all'ultimo partner in un rapporto anale. Gli MSM con infezione da HIV non nota avevano una probabilità 3,6 più alta (OR = 3,61, IC 95%: 1,74-7,50) di aver avuto un'infezione a trasmissione sessuale negli ultimi 12 mesi. Circa un terzo dei partecipanti allo studio che avevano l'HIV non era a conoscenza della loro infezione. Quasi due terzi (65%) di quelli con HIV non diagnosticato sembra aver acquisito l'infezione di recente, sottolineando la necessità di test più frequenti.

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

*Progetto privo di finanziamento per il 2018. Centro Nazionale Salute Globale.*

La tubercolosi (TB) ha caratteristiche endemiche in numerosi paesi dell'Africa sub-sahariana, ed è causa nei pazienti con infezione da HIV di elevata morbilità, spesso rappresentando la principale causa di morte nelle persone con HIV. La diagnosi di TB può essere difficile per la frequente falsa negatività dei test sull'espettorato o per la presenza di forme latenti, non identificabili con le metodiche diagnostiche tradizionali, che inoltre richiedono lunghi tempi tecnici. La recente introduzione di nuovi test molecolari (test Xpert) ha introdotto la possibilità di una diagnosi rapida dell'infezione tubercolare con la simultanea determinazione della sensibilità del micobatterio tubercolare ai farmaci (rifampicina). Il test Xpert è stato riconosciuto come altamente sensibile e specifico, con evidenti vantaggi rispetto alle tecniche microscopiche e colturali, ed è stato raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come metodica di scelta in contesti a risorse limitate poiché permette il trattamento quasi immediato dei casi positivi, con importanti benefici clinici a livello individuale e di popolazione. È stato avviato nel 2015 in Mozambico dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con la Comunità di S. Egidio uno studio di valutazione del test Xpert nello screening per infezione tubercolare di tutti i soggetti con HIV candidati al trattamento antiretrovirale. Obiettivo dello studio è la definizione di un protocollo di diagnosi rapida e la valutazione dei benefici clinici (soprattutto sopravvivenza) apportati da una precoce diagnosi ed un trattamento immediato dei casi identificati di TB. Il protocollo diagnostico iniziale, a cui sono sottoposti tutti i soggetti, prevede questionario sintomatologico, due esecuzioni ravvicinate del test Xpert sull'espettorato, ed un test diagnostico urinario rapido (LAM) per la ricerca di antigeni del micobatterio, con trattamento immediato dei casi positivi ad uno o a entrambi

i test diagnostici. Lo studio ha concluso nel 2016 gli arruolamenti con 1000 pazienti seguiti in tre centri Mozambicani, e l'analisi sui dati diagnostici raccolti è stata pubblicata nel 2017 sulla prestigiosa rivista *Clinical Infectious Diseases*, ricevendo particolare attenzione, in quanto ha chiarito la necessità di un approccio multilaterale alla diagnosi di TB in soggetti con HIV, che non si basi sul solo screening per la presenza di sintomi (in quanto quasi un quarto dei soggetti risultati positivi per TB non aveva alcun sintomo), e che preveda l'adozione di tests diagnostici combinati. Lo studio ha infatti dimostrato il valore aggiunto di una seconda determinazione del test Xpert sull'espettorato dopo un primo test negativo (che porta ad un aumento del numero di casi diagnosticati del 21%) e dell'uso concomitante del test LAM urinario (aumento del numero dei casi diagnosticati del 13.5% se utilizzato da solo e del 32.4% se impiegato insieme ad una strategia di doppio test Xpert). La resistenza alla rifampicina è risultata fortunatamente rara (2.5%). Nel 2018 si è chiuso il follow up dello studio, ed è in corso l'analisi dell'impatto della applicazione del protocollo diagnostico combinato per TB sopra descritto, esaminando soprattutto la sopravvivenza dei pazienti con HIV in relazione alla presenza ed al trattamento dell'infezione tubercolare.

È stato pubblicato nel 2018 uno studio di carattere socioeconomico che ha mostrato come l'adozione del test Xpert può incrementare la quantità di casi diagnosticati e ridurre i costi rispetto a protocolli diagnostici alternativi.

Valutazioni ulteriori sono in corso allo scopo di identificare il potenziale ruolo di marcatori di infiammazione negli algoritmi diagnostici.

### **PROGRAMMI DI PREVENZIONE E MONITORAGGIO**

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

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

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

Il sovraffollamento, la scarsa igiene, la promiscuità e l'assenza di efficaci politiche sanitarie sono comuni nelle prigioni e sono fattori favorevoli alla trasmissione di questi patogeni. La prevalenza di infezione da HIV tra la popolazione dei detenuti è stata stimata essere del 7,9%, più di 25 volte quella stimata nella popolazione generale italiana nel 2012 e alcuni studi, tra cui quelli compiuti presso il CNAIDS dell'ISS, indicano che nella popolazione dei detenuti HIV-infetti la prevalenza di infezione da HBV e HCV è estremamente elevata. Inoltre, anche se molti individui convivono con

una confezione HIV/HBV o HIV/HCV per anni, spesso senza saperlo, è stato dimostrato che l'HIV può accelerare la progressione e la gravità delle epatiti.

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

Gli Istituti di detenzione, particolarmente in situazioni di sovraffollamento e di continuo turnover dei detenuti, possono essere considerati siti sentinella per il monitoraggio dei cambiamenti epidemiologici e della circolazione di genotipi virali presenti nei gruppi a rischio rispetto a quelli circolanti nella popolazione generale. Con questo studio si cercherà di porre le basi per sviluppare un sistema di sorveglianza per implementare le strategie di prevenzione dalle infezioni da HIV, HBV e HCV e attuare appropriati interventi terapeutici negli istituti detentivi.

Durante il percorso di attuazione del progetto abbiamo ottenuto la documentazione necessaria per l'attivazione del progetto. Due Centri clinici coinvolti inizialmente nel progetto non sono riusciti ad ottenere le autorizzazioni e ad arruolare pazienti. Attualmente lo studio coinvolge 5 Centri clinici distribuiti sul territorio nazionale (Università di Sassari; Ospedale Belcolle, Viterbo; Spedali Civili, Brescia; Ospedale San Paolo, Milano; ASL Roma4, Civitavecchia), in collaborazione con la SIMSPE Onlus (Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria) e il Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS.

Ogni Centro clinico ha ottenuto la documentazione necessaria per l'attivazione del progetto.

Gli arruolamenti dei pazienti da parte dei Centri clinici, cominciati nel 2017 sono continuati per tutto il 2018. Le procedure di arruolamento sono state realizzate selezionando i pazienti HIV positivi in occasione della visita di controllo. Successivamente è stata richiesta la firma del consenso informato e la compilazione della scheda relativa ai dati demografici e ai fattori di rischio. In occasione degli esami ematici di controllo sono stati prelevati due campioni di sangue da utilizzare per il progetto.

Fino ad oggi abbiamo ottenuto 48 campioni e siamo riusciti ad analizzare 19 campioni provenienti dagli Istituti detentivi di Viterbo (9) e Brescia (10). La valutazione dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV nei detenuti sieropositivi rappresenta la base per lo studio dei ceppi circolanti all'interno delle carceri, dei flussi virali tra differenti gruppi a rischio e tra soggetti di origine geografica diversa. La nostra popolazione esaminata è composta dal 32% di detenuti stranieri in accordo con i dati generali delle carceri italiane. Al momento abbiamo raccolto campioni biologici di plasma e cellule da 48 detenuti volontari. I dati preliminari di tipizzazione su 9 pazienti infettati indicano la presenza di 8 detenuti infettati da ceppi del sottotipo B e 1 detenuto infettato con un ceppo della forma ricombinante CRF02\_AG.

Continueremo lo studio filogenetico di questi campioni e inizieremo a studiare nuovi campioni provenienti dagli altri Centri clinici che attualmente stanno terminando gli arruolamenti.

**“La Bussola: a handbook for protecting the rights of people living with HIV”. Buone pratiche in tema di attività di informazione e prevenzione per le persone HIV positive.**

*Progetto privo di finanziamento per il 2018. Dipartimento Di Malattie Infettive.*

“La Bussola. Punti cardinali per orientare la persona con HIV nella tutela dei propri diritti” è un manuale stilato e pubblicato nel 2017 dal Centro Operativo AIDS (COA) e dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio comportamentale, Comunicazione, Formazione. (UO RCF).

Il vademecum si articola in domande e risposte e mira a far conoscere alle persone sieropositive quali siano i loro diritti e cosa fare per tutelarli. Le tematiche affrontate sono relative agli aspetti burocratico-amministrativo-legali, riguardanti il problema dello stigma e della discriminazione delle persone con HIV.

Nel corso del 2018 è stata stilata una sintesi di tale manuale per il WHO Regional Office for Europe e pubblicata nel “Compendium of good practices in the health sector response to HIV in the WHO European Region”.

L'ufficio Europeo dell'OMS, per contrastare l'aumento delle nuove infezioni da HIV, ha approvato nel 2016 un piano d'azione che prevedeva di sollecitare le autorità sanitarie nazionali, gli esperti nazionali e internazionali, le organizzazioni della società civile coinvolte nella prevenzione, cura e assistenza per l'HIV a condividere le loro buone pratiche realizzate nell'ambito di: prevenzione e trattamento dell'HIV; accesso al test; riduzione dei decessi correlati all'AIDS e dello stigma verso le persone sieropositive. Il Compendium include 52 Buone pratiche di 33 Stati membri.

**A handbook on access to health care for foreign citizens and migrants. Buone pratiche in tema di attività di informazione e prevenzione per le persone HIV positive.**

*Progetto privo di finanziamento per il 2018 Dipartimento Malattie Infettive.*

Lo studio nato dalla collaborazione tra il COA e l'UO RCF ha avuto come obiettivo quello di creare uno strumento di intervento per gli operatori socio-sanitari che si adoperano per la tutela della salute della persona straniera.

Nel corso del 2018 è stata stilata una sintesi della Guida per il WHO Regional Office for Europe e pubblicata nel “Compendium of good practices in the health sector response to HIV in the WHO European Region”.

L'ufficio Europeo dell'OMS, per contrastare l'aumento delle nuove infezioni da HIV, ha approvato nel 2016 un piano d'azione che prevedeva di sollecitare le autorità sanitarie nazionali, gli esperti nazionali e internazionali, le organizzazioni della società civile coinvolte nella prevenzione, cura e assistenza per l'HIV a condividere le loro buone pratiche realizzate nell'ambito di: prevenzione e trattamento dell'HIV; accesso al test; riduzione dei decessi correlati all'AIDS e dello stigma verso le persone sieropositive. Il Compendium include 52 Buone pratiche di 33 Stati membri.

**“Testing for syphilis and HIV, HBV and HCV infection in Italy: new guidelines for serological screening in public drug treatment services”.**

*Progetto privo di finanziamento per il 2018, svolto dall'UO RCF e dal COA- Dipartimento Malattie Infettive. Promosso dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per le Politiche Antidroga.*

Nell'ambito dell'area progettuale “PPC 2 LEARNING – Progetto per la creazione di un coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanza stupefacenti”, il Gruppo di lavoro dell'ISS con la collaborazione del coordinatore del Gruppo Tecnico Interregionale Dipendenze (GTID) e con i referenti del medesimo Gruppo ha stilato le “Nuove Linee di Indirizzo per lo screening e la diagnosi delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze nei Servizi per le Dipendenze” (Nuove Linee di Indirizzo) per lo screening dell'HIV, dell'HBV, dell'HCV e della sifilide degli utenti dei SerD/SerT dislocati sul territorio nazionale. Lo scopo prioritario è stato quello di offrire indicazioni relativamente alle procedure, alle tempistiche ed alle modalità comunicativo-relazionali necessarie per un'efficace sensibilizzazione del rischio infettivo ed un'adeguata offerta dei test diagnostici.

Nel corso del 2018 è stata stilata una sintesi del documento per il WHO Regional Office for Europe e pubblicata nel “Compendium of good practices in the health sector response to HIV in the WHO European Region”. L'ufficio Europeo dell'OMS, per contrastare l'aumento delle nuove infezioni da HIV, ha approvato nel 2016 un piano d'azione che prevedeva di sollecitare le autorità sanitarie nazionali, gli esperti nazionali e internazionali, le organizzazioni della società civile coinvolte nella prevenzione, cura e assistenza per l'HIV a condividere le loro buone pratiche realizzate nell'ambito di: prevenzione e trattamento dell'HIV; accesso al test; riduzione dei decessi correlati all'AIDS e

dello stigma verso le persone sieropositive. Il Compendium include 52 Buone pratiche di 33 Stati membri.

### **Le infezioni sessualmente trasmesse. Come riconoscerle e prevenirle.**

*Progetto privo di finanziamento, 2018. Dipartimento Malattie Infettive.*

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) sono un vasto gruppo di malattie infettive che si trasmettono prevalentemente per via sessuale e sono molto diffuse. Spesso le persone con una IST non hanno sintomi e quindi, inconsapevolmente, possono trasmettere l'infezione ad altri in caso di rapporti sessuali non protetti dal preservativo.

I giovani, in particolare, prendono più spesso una IST perché hanno tessuti genitali più fragili ed esposti a queste infezioni, spesso non hanno sintomi, hanno più frequentemente rapporti sessuali non protetti, possono avere un numero elevato di partner ed esporsi a fattori di rischio, quali l'uso di alcol e droghe. Inoltre, i giovani non hanno una conoscenza adeguata delle IST e del pericolo che esse rappresentano e molto spesso non sanno a chi rivolgersi e con chi parlarle senza sentirsi giudicati.

Se queste infezioni non vengono diagnosticate correttamente e curate in tempo, possono causare gravi complicanze come la sterilità, i tumori, infezioni neonatali, se la mamma contrae una IST durante la gravidanza, e, soprattutto, possono aumentare il rischio di prendere o trasmettere l'HIV.

Nel 2018, viene scritto il volume "Le infezioni sessualmente trasmesse. Come riconoscerle e prevenirle", che nasce dalla collaborazione tra l'ISS, l'Istituto Pasteur, il Liceo Scientifico "Galileo Galilei" di Trento e la Scuola Romana dei Fumetti. Il volume si rivolge agli studenti delle scuole secondarie e ha l'obiettivo di spiegare ai giovani, attraverso un linguaggio semplice, come riconoscere le IST, a chi rivolgersi per avere indicazioni, i rischi associati ai rapporti sessuali non protetti da preservativo e l'importanza di salvaguardare la propria salute sessuale attraverso poche ma efficaci "Regole del sesso sicuro". Inoltre, all'interno del volume si colloca un fumetto sul tema delle IST, realizzato dalla Scuola Romana dei Fumetti sulla base di una sceneggiatura scritta ed elaborata dagli studenti della Scuola secondaria Liceo "Galileo Galilei" di Trento.

Il volume è scaricabile gratuitamente online al seguente link:

<http://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-39069DBD4628401B#.XJt6aMtd6Uk>.

### **Studi virologici ed immunologici delle dinamiche delle forme genetiche di HIV, HBV e HCV nelle popolazioni di immigrati residenti e nella popolazione autoctona in Italia.**

*Studio privo di finanziamenti per il 2018. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.*

Lo studio è condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS con l'obiettivo di monitorare le forme genetiche del virus HIV e dei virus HBV e HCV, che spesso co-infettano il soggetto

infettato da HIV, circolanti nella popolazione HIV-positiva autoctona generale italiana e in definite popolazioni “fragili” quali quelle dei migranti, dei tossicodipendenti e dei detenuti in Italia.

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

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione dei ceppi del virus circolanti in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), che varia a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa ed in Australia. Il sottotipo C, prevalente nell'area, più ristretta, della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, è responsabile di circa il 50% delle infezioni al mondo. Il sottotipo A è diffuso nell'area geografica dell'Est Europa e dell'Asia Centrale. Infine, il sottotipo D è presente nella zona orientale dell'Africa a sud del Sahara. I rimanenti sottotipi sono diffusi localmente in diverse regioni geografiche, che vedono, soprattutto nell'Africa Sub-sahariana occidentale e in Asia, la presenza di più sottotipi e CRF. Si stima inoltre che il numero delle CRF sia in costante aumento, fatto che suggerisce che l'eterogeneità dei ceppi di HIV sia significativamente superiore rispetto a quanto ritenuto correntemente.

La distribuzione globale dei ceppi di HIV è in continua evoluzione, favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare, nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni sostenute da sottotipi non-B sono in continuo aumento. Infatti, poiché l'HIV continua a diffondersi a livello globale, la distribuzione geografica, sopra descritta per i sottotipi e le forme ricombinanti del virus, è destinata inevitabilmente a modificarsi. La presenza di numerosi sottotipi e CRF può avere importanti ripercussioni sulla Sanità pubblica. Varianti di differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di sfuggire alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto, alla terapia antiretrovirale, presentando forme con mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali. Inoltre, i sottotipi e le CRF possono mostrare differenti capacità di essere trasmessi ed essere responsabili di una differente progressione della malattia. Infine, la variabilità genetica del virus ha un impatto notevole sulla diagnosi di laboratorio infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni sul monitoraggio di routine della presenza del virus nel sangue degli individui sottoposti a terapia antiretrovirale.

I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità indicano che in Italia la distribuzione per modalità di trasmissione dell'infezione è passata dal 76,2% dei casi dovuti all'uso di droghe e allo scambio di aghi e siringhe infette, riscontrati alla metà degli anni '80, al 42,7% dei casi dovuti a pratiche eterosessuali non protette riscontrati alla fine del 2012. I dati indicano anche che la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2016 è stata del 35,8%.

In Italia si riscontra, nella popolazione generale degli individui infettati da HIV, un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento dei sottotipi non B sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro paese.

Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, l'OMS ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS Centro Nazionale è parte integrante.

In linea con queste attività, sulla base delle attività condotte nell'ambito di progetti precedentemente finanziati, il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS si è fatto promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle forme ricombinanti circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio italiano e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come suggerito dall'Unione Europea e dall'OMS. Lo studio, brevemente di seguito descritto, non gode, nel 2018, di alcuna fonte di finanziamento.

Il progetto è mirato a valutare l'eterogeneità dei ceppi di HIV, HBV e HCV e le varianti di questi virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci per la terapia specifica di queste infezioni nella popolazione dei immigrati residenti in Italia, ma anche in altre popolazioni fragili, quali quelle dei tossicodipendenti e dei detenuti. Nell'ambito del progetto sono stati raccolti, attualmente (anno 2018), circa 700 campioni da individui immigrati, detenuti e della popolazione autoctona in differenti centri clinici sparsi sul territorio italiano. L'analisi, ancora in corso, mette in evidenza un'elevata eterogeneità del virus HIV-1 circolante nella popolazione degli immigrati, essendosi riscontrata la presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti (in particolare la forma ricombinante CRF02\_AG), presenti, invece, a bassa frequenza quando si considera la popolazione generale italiana di individui infettati da HIV. Tuttavia, nella popolazione autoctona si osserva un aumento negli anni della frequenza di sottotipi non-B.

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

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

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

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

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

I principali Progetti condotti nell'anno 2018 sono qui di seguito sintetizzati.

#### **L'attività di ricerca: un'indagine telefonica rivolta alle donne.**

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

L'enorme mole di dati raccolti relativamente agli interventi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico ha reso possibile, sulla base di precedenti studi, sistematizzare ed attuare una metodologia standardizzata ad hoc di cross sectional phone counselling survey telefonica. Tale procedura, inserita all'interno di una relazione professionale, non improvvisata, ma strutturata secondo le competenze di base del counselling, permette, in tempi brevi e con costi estremamente contenuti, di raccogliere informazioni interessanti sui comportamenti adottati da specifici target, non facili da identificare e da raggiungere (hard-to reach-populations).

Nel 2018 sono state condotte, attraverso metodologie differenti, nell'ambito del Progetto "Il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità per la prevenzione dell'HIV e delle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse", promosso e finanziato dal Ministero della Salute con responsabilità scientifica e coordinamento dell'UO RCF, due indagini di cui una rivolta alle donne che accedono al TV AIDS e IST e una rivolta alle donne che usufruiscono del Sito Uniti contro l'AIDS.

Dal 1° dicembre 2017 al 1° marzo 2018, è stata effettuata un'indagine volta a rilevare le caratteristiche socio-anagrafiche e comportamentali delle persone-utenti di sesso femminile, le quali contattano il TV AIDS e IST. La survey telefonica è stata proposta a tutte le donne maggiorenni che telefonavano per la prima volta, che conoscevano la lingua italiana e che dichiaravano di aver avuto rapporti sessuali. Sono state effettuate 80 interviste attraverso le quali è stato proposto il questionario anonimo.

Nel 73,8% dei casi si è trattato di donne residenti in Lombardia, l'età mediana delle donne intervistate è di 33 anni, il livello di istruzione risulta essere medio alto (diploma di scuola secondaria di secondo grado 48,8%, laurea 42,5%), il 60,0% delle donne intervistate ha dichiarato di essere nubile, il 58,8% del campione è costituito da impiegate. La rilevazione dei comportamenti nell'area sessuale ha riguardato i sei mesi precedenti la data dell'intervista.

Per quanto riguarda l'area dei comportamenti sessuali, l'analisi dei questionari ha permesso di rilevare che i rapporti vaginali sono stati praticati dal 92,5% delle intervistate, il rapporto oro-genitale dal 76,3% delle donne, il rapporto anale dal 20,3%. Il preservativo viene utilizzato "sempre" nel 23,0% dei rapporti vaginali, nel 12,5% dei rapporti anali e nel 6,7% dei rapporti orogenitali praticato. La motivazione principale che ha spinto le donne a non utilizzare il preservativo è stata la "fiducia nel partner". Il profilattico femminile "femidom" e il "dental dam" sono conosciuti rispettivamente dal 48,1% e dal 30,4% delle donne intervistate, ma nessuna di queste li ha mai utilizzati.

Il 62,1% delle donne partecipanti ritiene di essere poco o per niente a rischio di IST, il 29,1% ha affermato di essere molto a rischio, una proporzione pari all'8,9% non sa rispondere.

### **L'attività di ricerca: un'indagine online rivolta alle donne.**

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

Nel periodo marzo-settembre 2018, ad integrazione della survey telefonica precedentemente descritta è stata realizzata una survey online anonima, riguardante "Le donne e la prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse" attraverso un questionario pubblicato sul Sito Uniti contro l'AIDS. Il questionario, auto compilato e articolato in 10 item ha consentito di raccogliere informazioni sugli aspetti socio-anagrafici e comportamentali, nonché ha permesso di rilevare la percezione del rischio di contrarre una IST da parte di persone di sesso femminile.

Hanno partecipato alla survey 84 donne con un'età mediana di 34 anni, nubili per il 50%, coniugate o conviventi per il 36,9%, separate o divorziate per il 9,5%, mentre per il 3,6% il dato non è rilevabile. Si dichiarano lavoratrici il 57,1% delle partecipanti, mentre le studentesse rappresentano

circa un terzo (29,8%). La rilevazione dei comportamenti nell'area sessuale ha riguardato gli ultimi 12 mesi.

L'indagine online, così come quella telefonica, mette in luce un'alta propensione nell'adozione di comportamenti sessuali a rischio, al contempo le donne coinvolte si percepiscono "poco o per nulla a rischio" nel 71,9% dei casi.

Questi dati devono far riflettere sull'opportunità di considerare il target femminile come elettivo nella predisposizione di interventi di prevenzione, attraverso il coinvolgimento di Istituzioni sanitarie e dei loro referenti (medici di medicina generale, ginecologi, infettivologi, dermatologi, urologi, pediatri), della scuola e del web (tramite siti e stakeholder, youtuber, blogger, instagrammer), nonché delle famiglie.

### **Progetto "Interventi a favore dell'accessibilità delle persone sorde al Servizio di HIV/AIDS/IST Counselling Telefono Verde AIDS e IST".**

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

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

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

### **Progetto "Uniti contro l'AIDS Challenge".**

*Progetto privo di finanziamento svolto dall'UO RCF, Dipartimento Malattie Infettive in collaborazione con l'Azienda Sanitaria Locale Roma/2.*

Nell'ambito dell'area progettuale "Prevenzione AIDS – Problematiche adolescenziali anno scolastico 2017-2018" l'ASL RM2/D8 Unità Operativa per HIV e AIDS (Via San Nemesio, Roma) e l'UO RCF dell'Istituto Superiore di Sanità hanno messo a punto, realizzato e coordinato l'iniziativa "Uniti contro l'AIDS Challenge" che ha visto il coinvolgimento degli studenti di alcune scuole secondarie di secondo grado dell'area metropolitana di Roma. L'iniziativa ha previsto che le ragazze e i ragazzi partecipanti producessero: video, foto, musical.ly / TikTok utilizzando il messaggio "Io proteggo i rapporti sessuali e ci metto la faccia! Ti sfido a fare altrettanto." e l'hashtag

#UniticontrolaidsChallenge. I prodotti realizzati dalle studentesse e dagli studenti hanno previsto anche la ripresa video e foto con un preservativo in mano (ancora arrotolato, srotolato, pieno d'aria...).

Gli studenti hanno pubblicato questi prodotti digitali sui loro stessi social: WhatsApp, Instagram, Musical.ly / TikTok, Facebook, Twitter, YouTube “taggando” i loro amici per la sfida, al fine di “viralizzare” l’iniziativa anche al di fuori del Progetto e coinvolgere più persone possibile.

Sul sito Uniti contro l’AIDS sono stati pubblicati i prodotti realizzati dagli studenti del Liceo Artistico Caravaggio [[link](#)].

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

*Progetto privo di finanziamento svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell’UO RCF, Dipartimento Malattie Infettive.*

Il Progetto della durata di 12 mesi avviato ad aprile 2017, in accordo con il Ministero della Salute, ha coinvolto tutte le regioni italiane ed è terminato a marzo 2018. L’obiettivo è stato quello di aggiornare i riferimenti riguardanti circa 750 Centri diagnostico-clinici presenti nella banca-dati informatizzata del TV AIDS e IST e del Sito Uniti contro l’AIDS, con lo scopo di effettuare invii mirati delle persone/utenti alle strutture sanitarie territoriali impegnate nella prevenzione, diagnosi e cura dell’infezione da HIV e delle IST.

Al termine del Progetto, attraverso una procedura articolata in fasi, risultavano verificati ed aggiornati 709 Centri, permettendo così di disporre di un’efficiente rete di strutture pubbliche dislocate sul territorio nazionale, deputate allo screening delle IST. È stata messa a punto, attraverso una fase sperimentale, la scheda di raccolta informazioni per operare una rilevazione standardizzata delle modalità di accesso ai test nei Centri diagnostico-clinici coinvolti. Si è trattato di una procedura innovativa che ha portato alla predisposizione di una piattaforma informatizzata in grado di immagazzinare le informazioni rese disponibili dai referenti dei Centri.

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

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

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

Il Progetto della durata di 12 mesi (prorogato per ulteriori 6 mesi), attivato ad aprile 2017 si è concluso a ottobre 2018. L’obiettivo del Progetto è stato quello di ottimizzare gli interventi di

prevenzione dell'Infezione da HIV e delle altre IST attraverso l'utilizzo di differenti canali informativi, così che, la consolidata attività istituzionale del Telefono Verde AIDS e IST (800 861061) e del Sito Uniti contro l'AIDS, Servizi entrambi collocati all'interno dell'UO RCF, è stata amplificata mediante: la realizzazione di *focus group*; la conduzione di *survey* (telefoniche e online) inerenti l'adozione di comportamenti a rischio di contrarre l'HIV e più in generale le IST; la "viralizzazione" della Campagna creata ad hoc "*Questa sera non ti dico no. Però usiamo il preservativo!*", per la divulgazione di spot video, che rispondono ai bisogni informativi di diversi target.

### **Progetto "Salute senza frontiere".**

*Progetto privo di finanziamento svolto dall'UO RCF, Dipartimento Malattie Infettive in collaborazione con l'Ufficio Stampa e con il Servizio Comunicazione Scientifica dell'Istituto Superiore di Sanità.*

Gli esperti dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e i referenti di tre Centri di Accoglienza Straordinaria (CAS) di Roma, facenti parte della Società Cooperativa Sociale "Tre Fontane", hanno predisposto un ciclo di seminari rivolti a giovani migranti, ospiti presso i CAS, al fine di fornire loro informazioni utili a salvaguardare la salute e ad evitare il rischio di contrarre malattie, tra le quali anche l'infezione da HIV e l'AIDS. È stato predisposto un programma formativo che ha visto il pieno coinvolgimento dei partecipanti, i quali al termine del percorso didattico hanno svolto loro stessi il ruolo di peer educator per oltre 2.000 giovani migranti.

Il Progetto si è concluso con l'organizzazione di un evento scientifico svoltosi il 28 giugno 2018, finalizzato a condividere con tutti i partecipanti ai seminari e con gli addetti ai lavori i risultati conseguiti.

Il Convegno, inoltre, ha assunto particolare rilevanza nell'ambito dell'attività ventennale dell'Italian National Focal Point Infectious Diseases and Migrant.

### **Progetto "Implementazione della Rete Odontoiatria pubblica e Malattie Infettive".**

*Progetto privo di finanziamento, tutt'ora in corso, svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF- Dipartimento Malattie Infettive.*

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

Nel nostro Paese l'odontoiatria è per lo più praticata in ambito privato ed i pochi ambulatori pubblici operanti sul territorio si trovano, nell'attuale contingenza, a fronteggiare situazioni di ridefinizione

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

L'area di attività della Rete riguarda principalmente la rilevazione dei bisogni formativi dell'équipe odontoiatrica con riguardo specifico alla gestione della persona con patologia infettiva, avviare programmi di formazione in tutti i presidi pubblici esistenti e creare una vera e propria Rete nazionale di servizi odontoiatrici pubblici sensibile alle esigenze di questo gruppo di pazienti. Pertanto sono stati individuati alcuni punti focali che in differenti territori regionali sono in grado di accogliere, prendersi cura e assistere le persone con patologie infettive avvalendosi anche di alcune competenze di base del counselling.

#### **National Focal Point Italiano - Infectious diseases and migrant (AIDS & Mobility Project).**

*Progetto privo di finanziamento, tutt'ora in corso, svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF, Dipartimento Malattie Infettive.*

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

A tale struttura è affidato il compito di:

- costituire una Rete in ogni Stato Membro per ottenere una visione completa della situazione nazionale, che consenta il confronto tra differenti esperienze europee;
- rispondere in maniera specifica ai bisogni delle popolazioni migranti nelle nazioni dell'Unione Europea, relativamente all'infezione da HIV e all'AIDS;
- realizzare interventi di prevenzione sull'infezione da HIV/AIDS rivolti a persone straniere.

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

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

*Progetto privo di finanziamento, tutt'ora in corso, svolto con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'UO RCF, Dipartimento Malattie Infettive.*

L'UO RCF coordina dal 2008 la ReTe AIDS - Network di 18 Servizi impegnati in attività di HIV/AIDS/IST Counselling Telefonico, che condividono i contenuti scientifici inerenti l'infezione da HIV, le modalità di conduzione dell'intervento di counselling telefonico, nonché la scheda informatizzata per la raccolta in anonimato dei dati inerenti gli utenti che si rivolgono agli esperti dei differenti Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico. Nell'anno 2018 sono pervenute al Network ReTe AIDS complessivamente un totale di 19.619 telefonate di cui 12.776 al TV AIDS e IST e 6.843 agli altri Servizi del Network. I dati dettagliati sono riportati in questa medesima Relazione, nella sezione Attività di Servizio 2.2 *HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolto dal Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione, Dipartimento Malattie Infettive.*

L'attività di networking consente un confronto costante con i colleghi impegnati nei differenti Servizi telefonici in merito a situazioni specifiche di utenti con particolari bisogni informativi e in merito alle indicazioni fornite da organismi internazionali o dal Ministero della Salute su tematiche cruciali come ad esempio il periodo finestra per l'effettuazione del test HIV.

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

### Attività di Formazione e di Consulenza

#### *Dipartimento di Malattie Infettive.*

Alcuni ricercatori dell'UO RCF con specifiche competenze nella metodologia didattica per la formazione e l'aggiornamento di professionisti impegnati nell'area sanitaria svolgono, dal 1991, attività didattica e di consulenza, intra ed extramurale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico in differenti ambiti riguardanti le malattie infettive con particolare riferimento alla prevenzione dell'HIV/AIDS e più in generale delle infezioni sessualmente trasmesse. Nel 2018 sono stati pianificati e condotti percorsi di formazione/aggiornamento intra ed extramurali riguardanti il tema delle competenze di base del counselling per una comunicazione efficace nella fase del pre e post test HIV, nella proposta vaccinale, nonché in specifici ambiti come l'odontoiatria, le dipendenze la violenza di genere, la migrazione.

Nell'anno 2018 l'attività di consulenza è stata svolta oltre che con il Ministero della Salute, anche con Università statali, Regioni, Aziende Sanitarie Locali e, trasversalmente, con altri Dipartimenti e Centri dell'Istituto Superiore di Sanità.

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

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

Alcuni componenti del Centro per la Ricerca su HIV/AIDS svolgono attività di formazione, sia esternamente, sia internamente l'ISS a personale sanitario, in linea con la legge 135/90 e attività didattica nelle scuole, mirata soprattutto a studenti delle Scuole Secondarie di II grado sulla patogenesi, l'epidemiologia, la cura e la prevenzione dell'infezione da HIV, per una corretta informazione sull'infezione da HIV/AIDS e la promozione dei comportamenti non a rischio di infezione da HIV e delle infezioni ad essa associate. Le attività didattiche hanno carattere periodico, vengono realizzate entro ogni anno scolastico ed avvengono su diretto invito delle scuole. L'informazione fornita segue schemi predisposti, ma in continuo aggiornamento con il progredire delle conoscenze scientifiche ed avviene sotto forma di lezioni condotte dai ricercatori del Centro da tenere presso la scuola, all'interno del normale ciclo di lezioni scolastiche.

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

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

Componenti del Gruppo di Lavoro “Sorveglianza e patogenesi delle varianti di HIV e delle co-infezioni associate”, del Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS dell’ISS sono coinvolti nel controllo e la valutazione della conformità dei dispositivi medico-diagnostici per HIV-1, HIV-2, HTLV-I e HTLV-II in vitro (D.Lgs. 332/2000). Essi sono inseriti come Responsabili Valutatori, Esperti di Prodotto e/o di saggi diagnostici dell’infezione da HIV-1 e -2 e da HTLV-II e -III e come Ispettori per la Qualità nell’ambito del Sistema di gestione della Qualità implementato dall’Organismo notificato 0373 dell’ISS (NBOG: IVD0201 e IVD0202).

## 2.4 PUBBLICAZIONI RILEVANTI

Nel corso del 2018, le attività dei ricercatori dell'ISS, nei campi descritti in questa relazione, hanno prodotto lavori pubblicati su riviste internazionali e nazionali, riportate in Pub-Med, molte delle quali con alto "impact factor", a testimonianza della qualità della ricerca, della sorveglianza e dell'intervento condotti in ISS.

Occorre, tuttavia, fare presente che la produzione scientifica sull'HIV/AIDS di ricercatori dell'ISS, e più in generale in tutta Italia, si è andata assottigliando negli anni, come evidenziato dalla costante diminuzione della produzione bibliografica, non certamente per incapacità dei gruppi di ricerca, ormai consolidati a livello scientifico ed etico, ma come inevitabile conseguenza degli scarsi finanziamenti di nuovi progetti per la ricerca e per la sorveglianza sull'HIV/AIDS erogati. La ridotta capacità dei ricercatori di pubblicare nuovi dati e scoperte, ha portato, a sua volta, ad una difficoltà sempre crescente ad accedere a fondi internazionali (europei e di organizzazioni e istituzioni extraeuropee), il cui ottenimento si basa, come è noto, oltre che sulle credenziali di alta qualità scientifica, anche sulla produzione bibliografica dei gruppi proponenti.

Si riportano, di seguito, alcune tra le più significative pubblicazioni sull'HIV/AIDS dell'anno 2018 da parte dei ricercatori ISS.

1. Baroncelli S, Galluzzo CM, Liotta G, Andreotti M, Ciccacci F, Mancinelli S, Tolno V, Gondwe J, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M, Palombi L, Palmisano L. Soluble CD4 level in plasma and breast milk of Malawian HIV+ women: lack of association with morbidity and mortality in their exposed infants. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018;79:e12812.
2. Mancinelli S, Pirillo MF, Liotta G, Andreotti M, Mphwere R, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Antibody response to hepatitis B vaccine in HIV-exposed infants in Malawi and correlation with HBV infection acquisition. *J. Med. Virol.* 2018;90:1172-1176.
3. Giuliano M, Pirillo MF, Lucaroni F, Liotta G, Andreotti M, Mancinelli S, Mphwere R, Bokola E, Amici R, Marazzi MC, Palombi L. Lack of new HBV infections over 2 years of follow-up in HIV-positive postpartum women receiving ART up to 6 or 24 months after delivery in Malawi. *I. Infect. Dev. Ctries.* 2018; 12:394-396.

4. Baroncelli S, Galluzzo CM, Liotta G, Andreotti M, Mancinelli S, Mphwere R, Bokola E, Amici R, Marazzi MC, Palombi L, Lucaroni F, Giuliano M. Deficit of IgG2 in HIV-positive pregnant women is responsible of inadequate IgG2 levels in their HIV-uninfected children in Malawi. *Med Microbiol Immunol.* 2018; 207:175-182.
5. Barillari G, Monini P, Sgadari C, Ensoli B. The impact of Human Papilloma Virus, Matrix Metallo-Proteinases and HIV protease inhibitors on the onset and progression of uterine cervix epithelial tumors: a review of preclinical and clinical studies. *International journal of molecular sciences* 2018;19(5): E1418.
6. Blasi M, Negri D, LaBranche C, Alam SM, Baker EJ, Brunner EC, Gladden MA, Michelini Z, Vandergrift NA, Wiehe KJ, Parks R, Shen X, Bonsignori M, Tomaras GD, Ferrari G, Montefiori DC, Santra S, Haynes BF, Moody MA, Cara A, Klotman ME. IDLV-HIV-1 Env vaccination in non-human primates induces affinity maturation of antigen-specific memory B cells. *Commun Biol.* 2018; 1:134. doi: 10.1038/s42003-018-0131-6. eCollection 2018.
7. Brown AE, Hayes R, Noori T, Azad Y, Amato-Gauci AJ, Pharris A, Delpech VC; The Ecdc Dublin Declaration Monitoring Network. HIV in Europe and Central Asia: progress in 2018 towards meeting the UNAIDS 90-90-90 targets. *Euro Surveill.* 2018;23(48). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.48.1800622. PubMed PMID: 30621820; PubMed Central PMCID: PMC6280419.
8. Camoni L, Raimondo M, Urciuoli R, Iacchini S, Suligo B, Pezzotti P; the CARPHA Study Group. People diagnosed with HIV and in care in Italy in 2014: results from the second national survey. *AIDS Care.* 2018;30(6):760-764. doi: 10.1080/09540121.2017.1400639. Epub 2017 Nov 14. PubMed PMID: 29134815.
9. Capone A, Lo Presti A, Sernicola L, Farcomeni S, Ferrantelli F, Maggiorella MT, Mee ET, Rose NJ, Cella E, Ciccozzi M, Ensoli B, Borsetti A. Genetic diversity in the env V1-V2 region of proviral quasispecies from long-term controller MHC-typed cynomolgus macaques infected with SHIVSF162P4cy. *J. Gen. Virol.* 2018; 99(12):1717-1728. doi: 10.1099/jgv.0.001159.
10. Covino DA, Gauzzi MC, Fantuzzi L. Understanding the regulation of APOBEC3 expression: current evidence and much to learn. *J. Leukoc. Biol.* 2018; 103:433-444.

11. Covino DA, Purificato C, Catapano L, Galluzzo CM, Gauzzi MC, Vella S, Lefebvre E, Seyedkazemi S, Andreotti M, Fantuzzi L. APOBEC3G/3A Expression in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Individuals Following Initiation of Antiretroviral Therapy Containing Cenicriviroc or Efavirenz". *Front. Immunol.* 2018; 9:1839. doi: 10.3389/fimmu.2018.01839.
12. Dalla Torre R, Colucci A, Gallo P, Fanales Belasio E e Luzi AM. Comunicare sul web per la prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse: l'esperienza del sito Uniti contro l'AIDS dell'ISS. *Not. Ist. Super. Sanità* 2018;31(10):9-12.
13. Ensoli B. Servizio Sanitario Nazionale e pandemia da HIV/AIDS: il contributo dell'ISS. In: Ricciardi W, Alleva E, De Castro P, Giuliano F, Salinetti S, ed. 1978-2018: quaranta anni di scienza e sanità pubblica. La voce dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. p.193-201.
14. Floridia M, Masuelli G, Ravizza M, Tassis B, Cetin I, Sansone M, Degli Antoni A, Simonazzi G, Maccabruni A, Francisci D, Frisina V, Liuzzi G, Dalzero S, Tamburrini E. Atazanavir and darunavir in pregnant women with HIV: evaluation of laboratory and clinical outcomes from an observational national study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018;73(4):1025-1030. doi: 10.1093/jac/dkx478.
15. Floridia M, Pinnetti C, Ravizza M, Masuelli G, Personeni C, Sansone M, Degli Antoni A, Guaraldi G, Spinillo A, Tassis B, Dalzero S, Liuzzi G, Tamburrini E. Brief Report: Abacavir/Lamivudine and Tenofovir/Emtricitabine in Pregnant Women With HIV: Laboratory and Clinical Outcomes in an Observational National Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018;78(1):99-104. doi: 10.1097/QAI.0000000000001640. PMID: 29406430.
16. Gallo P, D'Agostini A, Colucci A e Luzi AM. Aggiornamento della Banca Dati on-line del Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse relativa ai Centri diagnostico-clinici territoriali. *Not. Ist. Super. Sanità* 2018;31(12): 15-19.
17. Hoppe A, Giuliano M, Lugemwa A, Thompson JA, Floridia M, Walker AS, Senoga I, Abwola MC, Pirillo MF, Kityo CM, Arenas-Pinto A, Paton NI HIV-1 viral load and resistance in genital secretions in patients taking protease-inhibitor-based second-line therapy in Africa. *Antivir. Ther.* 2018;23: 191-195.

18. Luzi AM, Pasqualino GM, Pugliese L, Schwarz M, Suligo B. A handbook on access to health care for foreign citizens and migrants. Pubblicato in: Compendium of good practices in the health sector response to HIV in the WHO European Region. WHO 2018, Regional Office for Europe.
19. Luzi AM, Pugliese L, Schwarz M, Suligo B. La Bussola: a handbook for protecting the rights of people living with HIV. Pubblicato in: Compendium of good practices in the health sector response to HIV in the WHO European Region. WHO 2018, Regional Office for Europe.
20. Marcus U, Nöstlinger C, Rosińska M, Sherriff N, Gios L, Dias SF, Gama AF, Toskin I, Alexiev I, Naseva E, Schink SB, Mirandola M; Sialon II Network. Behavioural and demographic correlates of undiagnosed HIV infection in a MSM sample recruited in 13 European cities. *BMC Infect. Dis.* 2018;18(1):368. doi: 10.1186/s12879-018-3249-8. PubMed PMID: 30081839; PubMed Central PMCID: PMC6080551.
21. Mirandola M, Gios L, Sherriff N, Marcus U, Toskin I, Rosinska M, Schink S, Kühlmann-Berenzon S, Suligo B, Folch C, Nöstlinger C, Dias S, Stanekova D, Klavs I, Caplinskis S, Rafila A, Marin C, Alexiev I, Zohrabyan L, Noori T, Menel-Lemos C, On Behalf Of The Sialon Ii Network. Quantifying unmet prevention needs among MSM in Europe through a multi-site bio-behavioural survey. *Euro Surveill.* 2018;23(49). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.49.1800097. PubMed PMID: 30621823; PubMed Central PMCID: PMC6290532.
22. Orlando S, Triulzi I, Ciccacci F, Palla I, Palombi L, Marazzi MC, Giuliano M, Floridia M, Mancinelli S, Mutemba E, Turchetti G. Delayed diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV+ patients in Mozambique: A cost-effectiveness analysis of screening protocols based on four symptom screening, smear microscopy, urine, LAM test and Xpert MTB/RIF. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200523.
23. Pugliese L, Regine V, Argentoni A, Saturni V, Marchionni F, Simonetti A, Suligo B. "Testa o Cuore": primi risultati di un'indagine sulle abitudini e le conoscenze dei giovani italiani sull'HIV e le infezioni sessualmente trasmesse. *Not. Ist. Super. Sanità.* 2018;31(3):16-19.

24. Regine V, Dorrucchi M, Pezzotti P, Mammone A, Quinten C, Pharris A, Suligoi B, The Regional Representatives Of The National Hiv Surveillance System. People living with undiagnosed HIV infection and a low CD4 count: estimates from surveillance data, Italy, 2012 to 2014. *Euro Surveill.* 2018;23(15). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.15.17-00240. PubMed PMID: 29667577.
25. Regine V, Pugliese L, Boros S, Santaquilani M, Ferri M, Suligoi B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2017. *Not. Ist. Super. Sanità.* 2018;31(9) Suppl 1.
26. Regine V, Pugliese L, Suligoi B; Referenti regionali del Sistema di sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV. [Regional HIV Surveillance in Italy: a starting point for the future national system]. *Epidemiol. Prev.* 2018;42(3-4):235-242. doi: 10.19191/EP18.3-4.P235.071. Italian. PubMed PMID: 30066525.
27. Rosinska M, Pantazis N, Janiec J, Pharris A, Amato-Gauci AJ, Quinten C; ECDC HIV/AIDS Surveillance Network. Potential adjustment methodology for missing data and reporting delay in the HIV Surveillance System, European Union/European Economic Area, 2015. *Euro Surveill.* 2018 Jun;23(23). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.23.1700359. PubMed PMID: 29897039; PubMed Central PMCID: PMC6152165.
28. Salfa MC, Ferri M, Suligoi B e la Rete sentinella dei centri clinici e dei laboratori di microbiologia clinica per le Infezioni Sessualmente Trasmesse. *Not. Ist. Super. Sanità* 2018;31(10):3-42.
29. Suligoi B, Luzi AM, Colucci A, Fanales Belasio E, Mulieri I, Pugliese L, Raimondo M, Salfa MC, Manna G, Di Stefano A. Testing for syphilis and HIV, HBV and HCV infection in Italy: new guidelines for serological screening in public drug treatment services. Pubblicato in: *Compendium of good practices in the health sector response to HIV in the WHO European Region.* WHO 2018, Regional Office for Europe.
30. Suligoi B, Virdone S, Taborelli M, Frova L, Grande E, Grippo F, Pappagallo M, Regine V, Pugliese L, Serraino D, Zucchetto A. Excess mortality related to circulatory system diseases and diabetes mellitus among Italian AIDS patients vs. non-AIDS population: a population-based cohort study using the multiple causes-of-death approach. *BMC Infect. Dis.*

2018;18(1):428. doi: 10.1186/s12879-018-3336-x. PubMed PMID: 30153797; PubMed Central PMCID: PMC6114052.

31. Suligo Barbara, Luzi Anna Maria, Colucci Anna, Fanales Belasio Emanuele, Mulieri Ilaria, Pugliese Lucia, Raimondo Mariangela, Salfa Maria Cristina, Manna Gaetano, Di Stefano Adele. Testing for syphilis and HIV, HBV and HCV in Italy: new guidelines for serological screening in public drug treatment services. In compendium of good practices in the health sector response to HIV in the WHO European Region. WHO Regional Officer for Europe 2018: [www.euro.who.int/pubrequest](http://www.euro.who.int/pubrequest), p.74-76.