DOC XCVII, n. 1

Il Ministro della Salute

Ministero della Salute
LEG
0006616-P-30/12/2022
C.1.b/2011/191
558697885

Le trasmetto, ai sensi dell'art.8, comma 3, della legge n. 135 del 1990, la relazione concernente lo stato di attuazione delle strategie attivate per fronteggiare l'infezione da HIV nell'anno 2021, che ho contestualmente inviato all'On. le Presidente del Senato della Repubblica.

La relazione di cui sopra è trasmessa in formato elettronico, come da indicazioni del Dipartimento per i Rapporti con il Parlamento della Presidenza del Consiglio dei Ministri in data 20 dicembre 2013.

Cordiali saluti

Orazio Schillaci

Onorevole Lorenzo Fontana
Presidente della Camera dei Deputati
ROMA

Ministero della Salute

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

Relazione al Parlamento 2021

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

Sommario

Sommario 2

LISTA DEGLI ACRONIMI E DELLE ABBREVIAZIONI 4

Presentazione 2

Epidemiologia dell'infezione da HIV 4

EPIDEMIOLOGIA A LIVELLO GLOBALE 4

EPIDEMIOLOGIA A LIVELLO EUROPEO 8

EPIDEMIOLOGIA A LIVELLO NAZIONALE 11

Attività del Ministero della salute 15

INTRODUZIONE 15

INIZIATIVE INFORMATIVO-EDUCATIVE PER LA PREVENZIONE E LA LOTTA CONTRO HIV E AIDS 16

OBIETTIVI DI COMUNICAZIONE 16

RISULTATI DELLA CAMPAGNA DIGITAL (paid) 19

ATTIVITÀ SVOLTE DALLE SEZIONI L E M DEL COMITATO TECNICO SANITARIO NEL 2020 24

HIV e pandemia COVID-19 25

Implementazione del Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) 27

Dublin Declaration reporting 2021 28

Progetti di ricerca, finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296 29

PIANO DI INTERVENTI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS ANNO 2021 34

Implementazione del Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) 34

Dublin Declaration reporting 2021 34

AREA PROGETTUALE 35

Prevenzione AIDS 35

Programma CCM – Area Progettuale 2021 50

Riassegnazioni 2019 – spese per attività di programmazione e sorveglianza a tutela della salute umana 53

Progetti di ricerca finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, N. 296 55

Ricerca Finalizzata e Ricerca Corrente 68

FINANZIAMENTI LEGGE 5 GIUGNO 1990, N. 135 69

Attività dell'Istituto Superiore di Sanità 70

INTRODUZIONE 70

ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO 73

Attività di sorveglianza 73

Attività di Servizio 89

ATTIVITÀ DI RICERCA 106

Ricerca Biomedica 106

Programmi di Prevenzione e monitoraggio 150

Ricerca Psico-Socio-Comportamentale 153
ATTIVITÀ DI FORMAZIONE, INFORMAZIONE, CONSULENZA E CONTROLLO 160
Attività di formazione, informazione e consulenza 160
Attività di controllo dei presidi diagnostici per l'infezione da HIV 161
PUBBLICAZIONI RILEVANTI 162

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
China CDC: Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie della Cina
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
DGPRE: 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 Initiatitve
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 Manufactoring 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 Resistence 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
PHEIC: Public Health Emergency of International Concern
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 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).

In Italia, la pandemia COVID-19 ha comportato un forte impatto sul sistema sanitario in generale e in particolare sul settore delle malattie infettive.
Dai dati dell'ISS-COA, si evince che, nel 2020, si è osservato un calo delle nuove diagnosi HIV (circa il 56% rispetto ai tre anni precedenti). Le limitazioni dovute al SARS-CoV-2 e la paura delle persone di accedere ai servizi sanitari nel primo periodo dell'emergenza pandemica hanno, probabilmente, comportato un ritardo nella diagnosi dell'infezione da HIV.

La settantacinquesima Assemblea Mondiale della Sanità ha preso atto e apprezzato le nuove strategie globali del settore sanitario rispettivamente su HIV, epatiti virali e infezioni sessualmente trasmissibili, per il periodo 2022-2030 (GHSS) e ne ha approvato l'attuazione per i prossimi 8 anni.

Le nuove strategie 2022-2030 sottolineano il ruolo cruciale del settore sanitario nel porre fine a queste epidemie, riconoscendo che è necessario un approccio multisettoriale "Salute in tutte le politiche" per rimuovere le barriere strutturali e sistemiche che impediscono di accelerare i progressi.

Le strategie richiedono un'attenzione più specifica per raggiungere le persone più colpite e a rischio per ciascuna malattia e per affrontare le disuguaglianze. Promuovono sinergie nell'ambito di un quadro di copertura sanitaria universale e di assistenza sanitaria primaria e contribuiscono al raggiungimento degli obiettivi dell'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile.

La società civile e le organizzazioni *community-based* hanno svolto un ruolo di primo piano nella *advocacy* dell'HIV, nel fornire servizi e risposte fin dalle prime fasi della risposta all'HIV. Più recentemente, hanno anche sostenuto efficacemente la necessità di risposte più incisive alle epatiti virali e alle infezioni sessualmente trasmissibili.

La pandemia COVID-19 ha visto le organizzazioni comunitarie, in tutto il mondo, intensificare il loro impegno per offrire servizi alle persone in difficoltà, in un ambiente di fiducia. I contributi della società civile e delle comunità devono essere sostenuti più efficacemente, mentre i Paesi sono impegnati a raggiungere l'obiettivo di porre fine a queste epidemie.

Tutti i soggetti, dalle istituzioni ai clinici, ai ricercatori, dal terzo settore alle organizzazioni community-based e alle società scientifiche devono impegnarsi a continuare a lavorare per raggiungere gli obiettivi definiti dalle strategie internazionali.

Prof. Orazio Schillaci

Epidemiologia dell'infezione da HIV

Epidemiologia a livello globale

Sono passati quarant'anni da quando è stato individuato e isolato per la prima volta il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e nel giro di un decennio la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) ha provocato il decesso di milioni di persone in tutto il mondo.

Nel 2001, l'Assemblea generale delle Nazioni Unite (ONU) ha convocato la sua prima sessione speciale sull'HIV per definire un'agenda comune al fine di invertire il corso della pandemia.

Nonostante gli enormi progressi compiuti negli ultimi 20 anni, permane l'immensa portata della pandemia di AIDS. I leader mondiali, in occasione dell'incontro ad alto livello delle Nazioni Unite sull'AIDS nel giugno 2021, hanno adottato una nuova Dichiarazione Politica con la quale si sono impegnati a intraprendere un'azione urgente e innovativa per porre fine all'epidemia globale di AIDS entro il 2030.

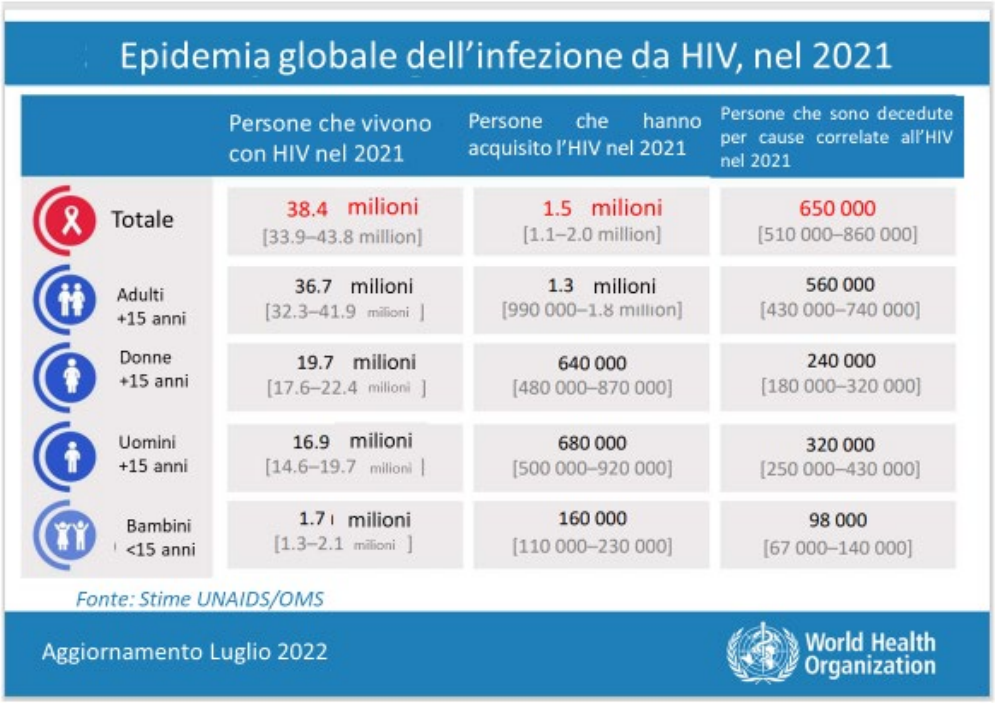
Il recente Report UNAIDS 2022[1] evidenzia che, negli ultimi due anni, la pandemia COVID-19 ha avuto, a livello globale, un impatto devastante sulle persone che vivono con l'HIV. I nuovi dati del rapporto indicano che i progressi stanno vacillando, le risorse si sono ridotte e le disuguaglianze sono aumentate.

L'HIV continua a essere uno dei principali problemi di salute pubblica a livello globale, avendo causato finora 40,1 milioni di vittime.

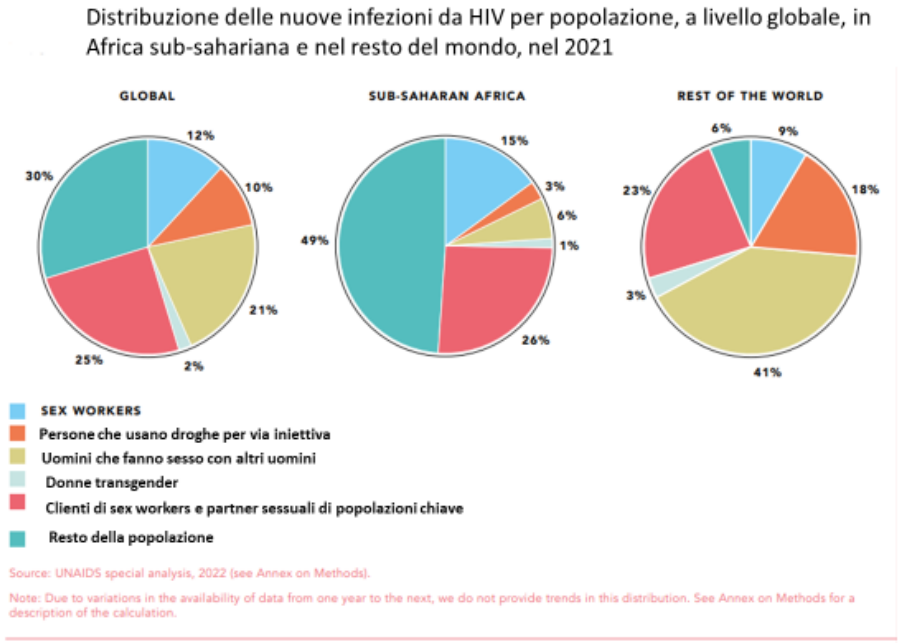
Nel 2021, a livello globale, 650.000 persone sono decedute per cause legate all'HIV. Alla fine del 2021, nel mondo circa 38,4 milioni di persone vivevano con l'HIV (PLHIV) di cui 1,5 milioni di persone hanno contratto una nuova infezione nel 2021.

La regione africana dell'OMS è la più colpita, con 25,6 milioni di persone affette da HIV nel 2021. Inoltre, la regione africana dell'OMS rappresenta quasi il 60% delle nuove infezioni da HIV a livello globale. Nel 2021, 28,7 milioni di persone affette da HIV hanno ricevuto la terapia antiretrovirale (ART) a livello globale.

[1] https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update



Le nuove infezioni da HIV sono state riscontrate prevalentemente tra le popolazioni chiave[2] e i loro partner sessuali; hanno rappresentato il 70% delle infezioni da HIV a livello globale nel 2021. In ogni regione del mondo, esistono popolazioni chiave particolarmente vulnerabili all'infezione da HIV.

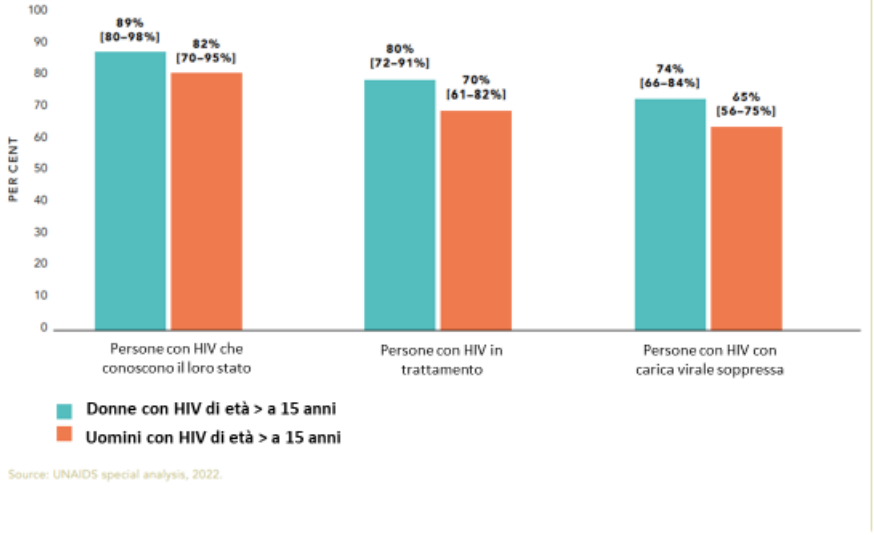


[2] Persone che fanno uso di droghe per via iniettiva, transgender, sex worker, uomini che fanno sesso con uomini (MSM), clienti di sex workers

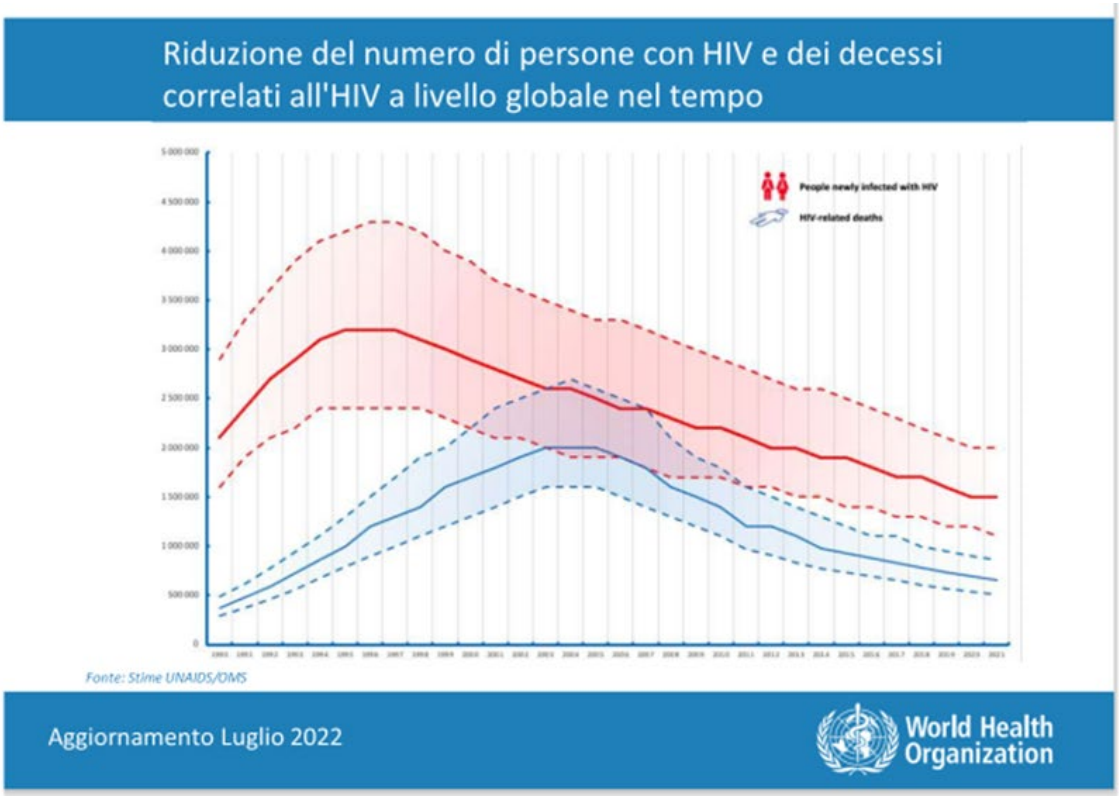
Nel 2021, 28,7 milioni di persone con HIV (il 75% del totale) hanno ricevuto la terapia antiretrovirale. Soltanto 1,5 milioni di persone in più rispetto al 2020. Dal 2009, costituisce l'incremento più contenuto del numero assoluto di persone in terapia. Per raggiungere l'obiettivo globale di 34 milioni di persone in trattamento entro il 2025, il numero di persone in terapia antiretrovirale deve aumentare di almeno 1,3 milioni di persone ogni anno.

Nel 2021 si sono registrati continui miglioramenti negli obiettivi 95-95-95: l'85% delle persone con HIV a livello globale conosceva il proprio stato di sieropositività, il 75% delle persone con HIV ha ricevuto la terapia antiretrovirale (pari all'88% delle persone sieropositive) e il 68% delle persone con HIV ha raggiunto la soppressione virale dell'HIV (che rappresenta il 92% delle persone in trattamento).

Test HIV e trattamento a cascata, donne (età >15 anni) rispetto agli uomini (età >15 anni), a livello globale, nel 2021



Tra il 2000 e il 2021, le nuove infezioni da HIV sono diminuite del 49%, i decessi legati all'HIV sono diminuiti del 61% e circa 18,6 milioni di vite sono state salvate grazie all'ART nello stesso periodo. Questo risultato è stato il frutto di grandi sforzi da parte dei programmi nazionali sull'HIV, sostenuti dalla società civile e da una serie di partner per lo sviluppo.



Raggiungere pienamente gli obiettivi 95-95-95 entro il 2030 significa che il 95% di tutte le persone che vivono con l'HIV è consapevole del proprio stato, il 90% delle PLHIV ricevono il trattamento e l'86% di tutte le persone che vivono con l'HIV ha carica virale azzerata.

Si stima che, nel 2021:

- l'85% delle persone che vivono con l'HIV conoscevano il loro stato, con un divario di 4,0 milioni di persone per raggiungere l'obiettivo 95;
- il 75% delle persone affette da HIV era in trattamento, con un divario di 5,9 milioni di persone per raggiungere il 2° obiettivo;
- il 68% delle persone che vivono con l'HIV presenta carica virale soppressa, un divario di 6,7 milioni per raggiungere il 3º obiettivo;

Inoltre, il 92% delle persone in trattamento nel 2021 presentava carica virale soppressa, dimostrando l'efficacia del trattamento.

Epidemiologia a livello europeo

Gli ultimi dati di sorveglianza HIV/AIDS forniti dall'ECDC (Centro Europeo per il controllo delle Malattie) e dalla Regione Europea OMS sono riferiti al 2020, un periodo caratterizzato dalla pandemia COVID-19 che ha colpito pesantemente l'Europa da marzo 2020 in poi.

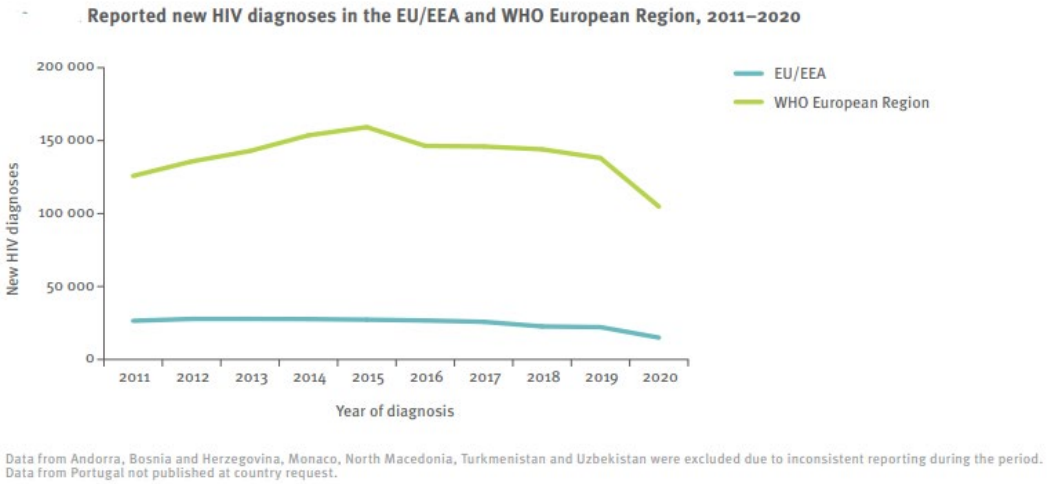
Nel 2020, nonostante i potenziali problemi di mancata diagnosi e sotto-notifica, sono state riportate, in 46 dei 53 Stati membri della Regione, 104.765 nuove diagnosi di infezioni da HIV di cui 14.971 da paesi dell'Unione Europea/Spazio Economico Europeo (UE/SEE), corrispondente ad una incidenza di 11,8 nuove diagnosi per 100.000 persone.

Il trend dell'ultimo decennio continua, con le incidenze e il numero complessivo di persone con diagnosi di HIV più alti nella parte orientale della Regione (32,6 per 100.000 abitanti), più basso in Occidente e in UE/SEE (3,7 e 3,3 per 100.000, rispettivamente) e ancora più basso nel Centro Europa (2,3 per 100.000).

La principale modalità di trasmissione varia anche in base all'area geografica, disegnando la diversità dell'epidemiologia dell'HIV in Europa. La trasmissione sessuale tra uomini è stata la modalità più comune nell'UE/SEE, mentre la trasmissione eterosessuale e l'uso di droghe per via iniettiva sono state le principali modalità di trasmissione segnalate nell'est della Regione.

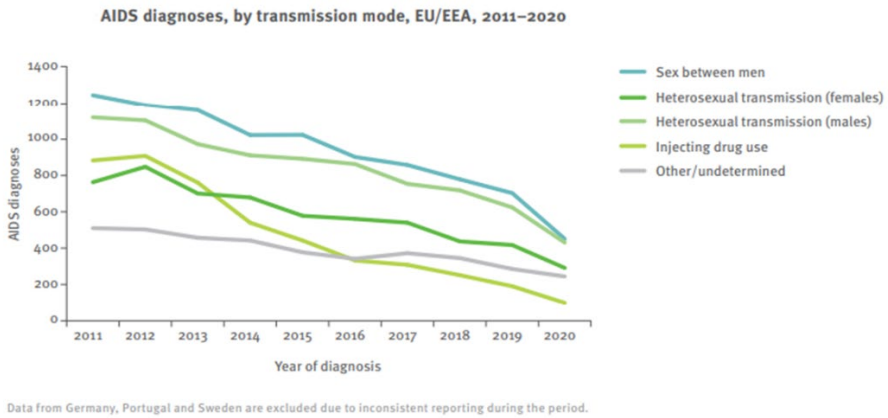
Il numero di persone con nuova diagnosi di HIV nella Regione europea dell'OMS è aumentato del 5% nell'ultimo decennio (dal 2011 al 2019), soprattutto in molti Paesi dell'Est. Tuttavia, negli ultimi tre anni è stata osservata una stabilizzazione generale dell'epidemia nella parte orientale della Regione. Nel 2020, 104.765 persone hanno ricevuto una nuova diagnosi di HIV, pari a una incidenza di 15,6 per 100.000 abitanti, che rappresenta una riduzione, tra il 2019 e il 2020, del 24% dell'incidenza. Tuttavia, il decremento è dovuto, in parte, alla diminuzione della rilevazione dei casi a seguito delle misure di salute pubblica e sociali introdotte dai Paesi in risposta alla pandemia COVID-19. Per questo motivo, anche se nel rapporto ECDC si continua a confrontare i dati del 2020 con quelli degli anni precedenti, le tendenze devono essere interpretate con cautela. Sebbene i dati e le tendenze epidemiche varino ampiamente tra i paesi della Regione Europea dell'OMS, sono stati osservati aumenti sostenuti nel numero di nuove infezioni diagnosticate per alcune modalità in alcune aree. Per esempio, l'aumento della trasmissione tra MSM nel Centro e nell'Est e tra gli eterosessuali nell'Est, sebbene alcuni studi suggeriscano che quest'ultimo aumento deve essere interpretato con cautela.
La trasmissione eterosessuale è diminuita sostanzialmente nell'UE/SEE e in Occidente negli ultimi anni, in particolare tra le donne, così come è diminuito il numero di casi dovuti a rapporti sessuali tra uomini in alcuni Paesi dell'UE/SEE e in Occidente.

Mentre la trasmissione attraverso l'uso di droghe per via parenterale è diminuita costantemente dal 2011, nel 2020 è aumentata del 15% rispetto al 2019, nei Paesi che hanno fornito informazioni, ed è l'unica modalità di trasmissione che ha visto un aumento nel 2020.

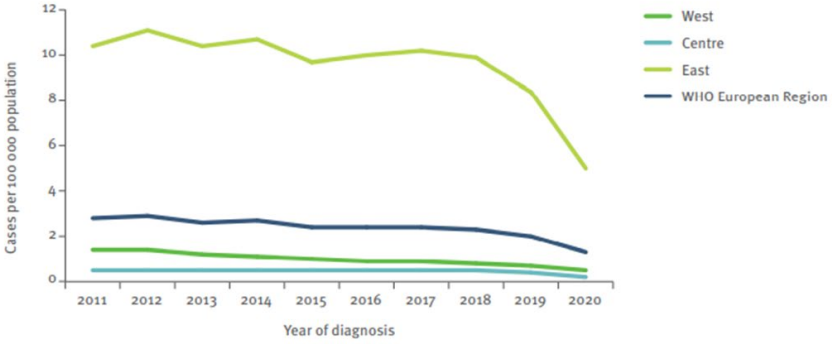


Nel 2020, in 43 paesi della regione europea dell'OMS, sono state segnalate 7.721 persone che hanno ricevuto una diagnosi di AIDS, corrispondente a un'incidenza di 1,2 per 100.000 abitanti. In generale, il 74% dei casi di AIDS è stato diagnosticato nell'Est, dove è stato registrato anche il più alto tasso di incidenza (5,0) per 100.000 abitanti, il 20% in Occidente (con un tasso di 0,5 per 100.000) e il 6% nel Centro della Regione (0,2 per 100.000). Tra il 2011 e il 2020, il numero complessivo di nuove diagnosi di AIDS nella Regione è diminuito del 54%.

Da 27 Paesi dell'UE/SEE, sono state segnalate 1.760 diagnosi di AIDS nel 2020, con un'incidenza di 0,5 per 100.000 abitanti. Il numero di casi di AIDS si è più che dimezzato nell'ultimo decennio. Questo calo è stato osservato negli uomini e nelle donne e in tutte le modalità di trasmissione, ma sembra essere maggiore tra i casi attribuiti all'uso di droghe per via parenterale.



New AIDS diagnoses per 100 000 population, by geographical area and year of diagnosis, WHO European Region, 2011–2020



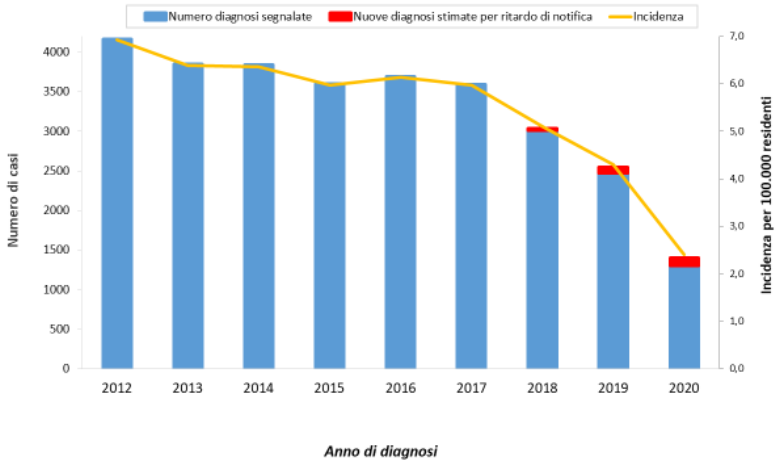
Data from Andorra, Bosnia and Herzegovina, Germany, Monaco, North Macedonia, the Russian Federation, Sweden, Turkmenistan and Uzbekistan are excluded due to inconsistent or no reporting during the period. Data from Portugal not published at country request.

Epidemiologia a livello nazionale

In Italia, i dati disponibili più recenti indicano che nel 2020, sono state segnalate 1.303 nuove diagnosi di infezione da HIV pari a un'incidenza di 2,2 nuovi casi di infezione da HIV ogni 100.000 residenti. Si sottolinea che i dati relativi al 2020 hanno risentito dell'emergenza COVID-19 in modi e misure che potranno essere correttamente valutate solo verificando i dati dei prossimi anni.

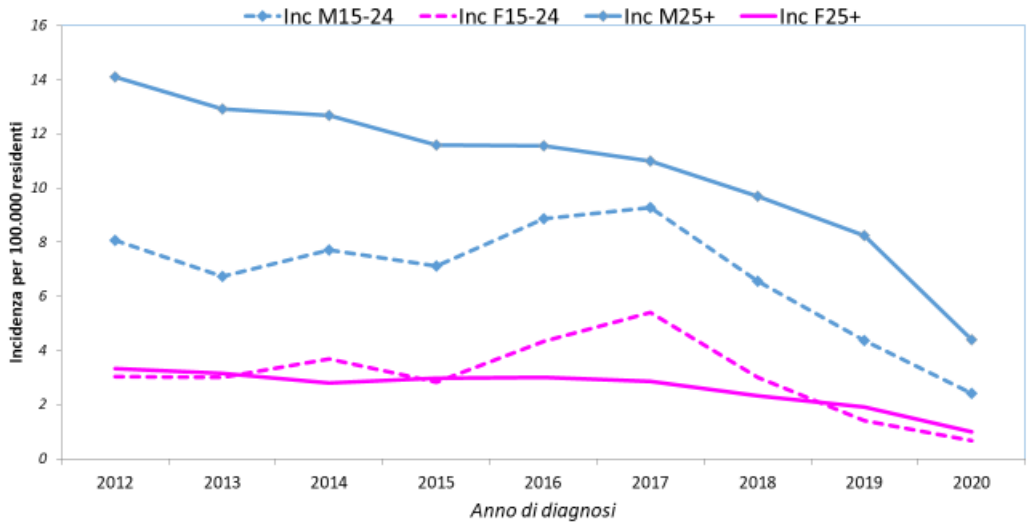
L'Italia, in termini di incidenza delle nuove diagnosi HIV, nel 2020, si colloca al di sotto della media dei Paesi dell'Unione Europea (3,3 casi per 100.000 residenti). Nel 2020, le incidenze più alte sono state registrate in Valle d'Aosta, Liguria, Provincia Autonoma di Trento e Lazio. Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2020 erano maschi nel 79,9% dei casi. L'età mediana era di 40 anni sia per i maschi che per le femmine. L'incidenza più alta è stata osservata tra le persone di 25-29 anni (5,5 nuovi casi ogni 100.000 residenti) e di 30-39 anni (5,2 nuovi casi ogni 100.000 residenti); in queste fasce di età l'incidenza nei maschi è circa 4 volte superiore a quelle delle femmine. Nel 2020, la maggior parte delle nuove diagnosi di infezione da HIV era attribuibile a rapporti sessuali non protetti da preservativo, che costituivano l'88,1% di tutte le segnalazioni. Diversamente dagli anni precedenti, in cui erano preponderanti le diagnosi associate a trasmissione eterosessuale, nel 2020, la quota di nuove diagnosi HIV attribuibili a maschi che fanno sesso con maschi (MSM) (45,7%) è maggiore a quella ascrivibile a rapporti eterosessuali (42,4%). I casi attribuibili a trasmissione eterosessuale erano costituiti per il 59,4% da maschi e per il 40,6% da femmine. Tra i maschi, il 57,3% delle nuove diagnosi era rappresentato da MSM. Il numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri è in diminuzione dal 2017. Nel 2020, si osserva un lieve aumento della proporzione di persone con una nuova diagnosi di HIV con nazionalità straniera, passando dal 27,5% nel 2019 al 32,6% nel 2020.

Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV e incidenza corrette per ritardo di notifica (2012-2020)



(Fonte COA ISS)

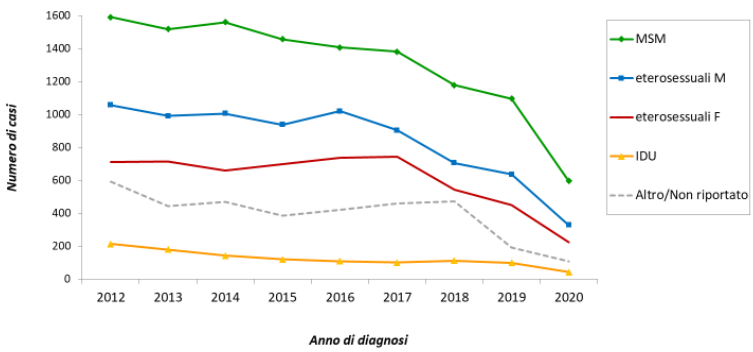
Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV per genere, età e anno di diagnosi (2012-2020)



(Fonte COA ISS)

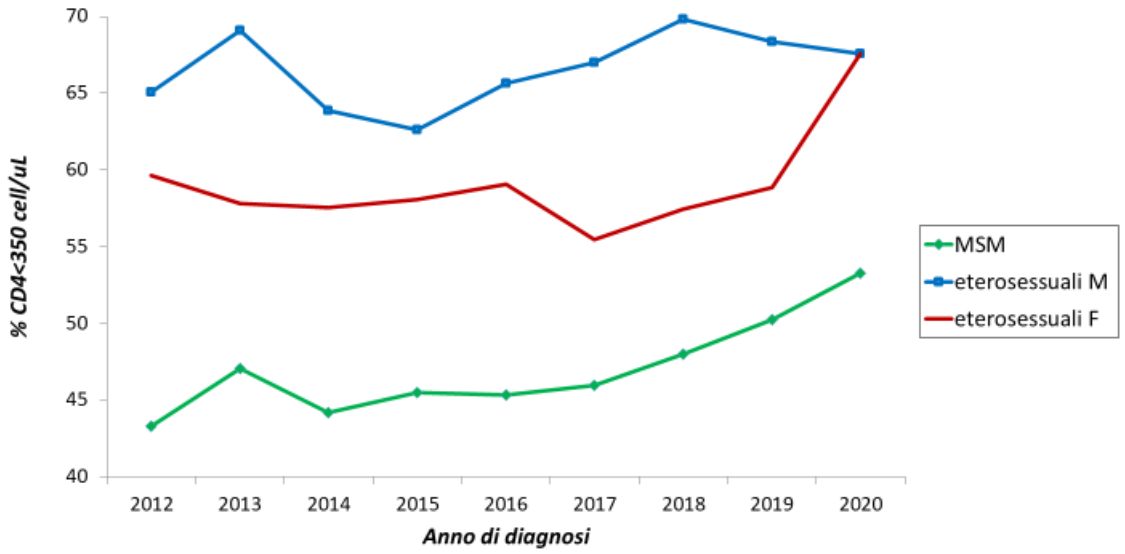
Dal 2015 aumenta la quota di persone a cui viene diagnosticata tardivamente l'infezione da HIV (persone in fase clinicamente avanzata, con bassi CD4 o in AIDS). Nel 2020, il 41,0% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV è stato diagnosticato tardivamente con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/µL e il 60,0% con un numero inferiore a 350 cell/µL. Una diagnosi HIV tardiva (CD4 < 350 cell/µL) è stata riportata in 2/3 degli eterosessuali sia maschi che femmine (67,6%). Nel 2020, oltre un terzo delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test HIV per sospetta patologia HIV o presenza di sintomi HIV correlati (37,1%). Altri principali motivi di esecuzione del test sono stati: rapporti sessuali senza preservativo (17,2%), comportamento a rischio generico (10,0%), iniziative di screening/campagne informative (6,5%), accertamenti per altra patologia (3,5%).

Numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione e anno di diagnosi (2012-2020)



(Fonte COA ISS)

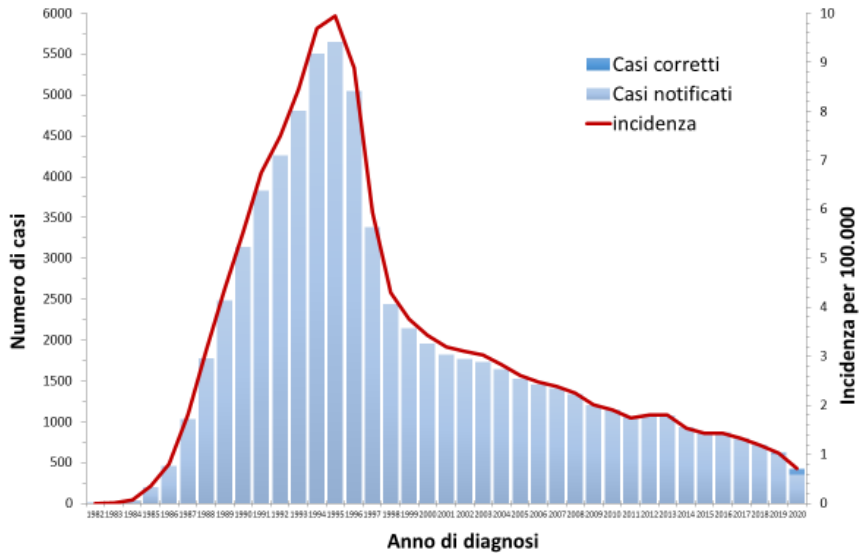
Proporzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV con numero di linfociti CD4< 350 cell/µL per le principali modalità di trasmissione e anno di diagnosi (2012-2020)



(Fonte COA ISS)

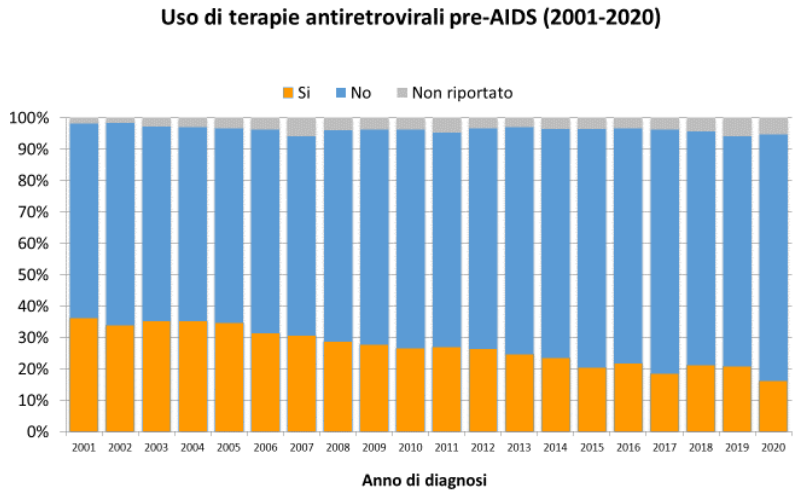
La sorveglianza dei casi di AIDS riporta i dati delle persone con una diagnosi di AIDS conclamato. Dall'inizio dell'epidemia (1982) ad oggi sono stati segnalati 71.591 casi di AIDS, di cui 46.366 deceduti entro il 2018. Nel 2020, sono 352 i nuovi casi di AIDS (0,7 nuovi casi per 100.000 residenti). L'incidenza di AIDS è in costante diminuzione. È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presentava un'infezione fungina, mentre è aumentata la quota di persone con un'infezione virale e batterica.

Numero dei casi di AIDS e incidenza per anno di diagnosi, corretti per ritardo di notifica(1982-2020)



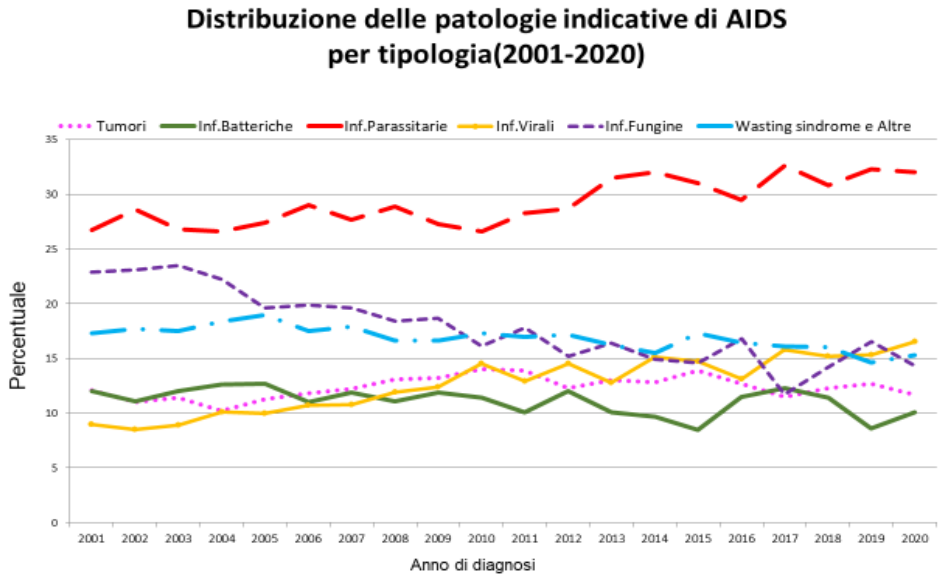
(Fonte COA ISS)

Nel 2020, il 78,4% delle persone diagnosticate con AIDS non aveva ricevuto una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS.



(Fonte COA ISS)

Il quadro delle patologie di esordio è differente tra trattati e non trattati. In particolare, si evidenzia tra i trattati una proporzione maggiore di Candidosi (polmonare ed esofagea), *Wasting syndrome*, linfomi (Burkitt, immunoblastico, cerebrale) e una percentuale minore di polmonite *da Pneumocystis carinii*, infezioni da Cytomegalovirus, toxoplasmosi cerebrale, sarcoma di Kaposi.



(Fonte COA ISS)

La proporzione di persone con nuova diagnosi di AIDS che ignorava la propria sieropositività e ha scoperto di essere HIV positiva nel semestre precedente la diagnosi di AIDS è aumentata nel 2020 (80,4%) rispetto al 2019 (70,9%). Il numero di decessi in persone con AIDS rimane stabile ed è pari a poco più di 500 casi per anno.

Attività del Ministero della salute

Introduzione

Nel 2021, 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 2021, 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.

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 - il Ministero della salute pianifica ogni anno le campagne di comunicazione.

In attuazione della suddetta legge, le iniziative sono condivise con la "Sezione per la lotta contro l'Aids" sezione L (ex Commissione Nazionale per la lotta all'AIDS) e con la "Sezione del volontariato per la lotta contro l'Aids" sezione M (ex Consulta per le associazioni di lotta all'HIV) operanti in seno al Comitato Tecnico Sanitario – CTS. Pertanto, anche per il 2021, d'intesa con la Direzione generale della prevenzione sanitaria, con la Direzione generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali e con l'ufficio stampa, sentito il gruppo comunicazione delle predette sezioni, sono stati definiti gli obiettivi delle iniziative di comunicazione da realizzare.

In considerazione del significativo decremento dell'accesso al test per l'HIV durante la pandemia da Covid-19 registrato a livello europeo ed italiano, nonché dell'elevata percentuale di HIV Late Presenter (LP) e di diagnosi tardive dell'infezione riscontrate in Italia dal Sistema di sorveglianza (dati 2020 del Rapporto del Centro operativo AIDS - COA), si è ritenuto prioritario porre in essere iniziative finalizzate a prevenire il contagio con particolare riferimento al testing.

A tal fine, si è deciso di realizzare **una campagna di comunicazione** denominata ***"Prima lo fate meglio è"*** volta a sensibilizzare la popolazione sessualmente attiva – specie i giovani (25-29 anni) che rappresentano la fascia di nuove diagnosi più elevata – sull'importanza di sottoporsi al test dell'HIV. In particolare, la campagna evidenzia il valore del test come primo passo di un processo più ampio. Sottoporsi al test consente una diagnosi precoce, favorisce un percorso di cura che permette di vivere una vita normale e con una buona aspettativa in termini di durata. L'HIV, se diagnosticato tempestivamente, si può curare con farmaci e si può gestire al punto che le persone con HIV che aderiscono scrupolosamente alla terapia possono vivere una vita normale. Infatti, grazie alle moderne terapie antiretrovirali è possibile - a certe condizioni - non trasmettere il virus.

Tale approccio comunicativo offre l'opportunità di intervenire positivamente su alcune delle resistenze (timore, tabù e stigma) che ostacolano il testing e che, indirettamente, comportano diagnosi tardive.

OBIETTIVI DI COMUNICAZIONE

La campagna si prefigge di:

- sensibilizzare sul tema dell'HIV ancora diffuso e presente
- invitare a sottoporsi al test dell'HIV

- informare sull'importanza di fare il test HIV per avere una vita normale anche dal punto di vista delle relazioni sociali

TARGET

I destinatari della campagna sono:

- in generale tutta la popolazione sessualmente attiva
- in particolare la fascia di popolazione corrispondente ai dati epidemiologici, vale a dire i giovani di età 25-29 anni

MESSAGGI

La campagna veicola i seguenti messaggi.

Per poter iniziare il prima possibile le cure necessarie, è indispensabile che chiunque abbia avuto comportamenti potenzialmente a rischio di infezione effettui il test HIV nelle modalità raccomandate dal Ministero della Salute. È importante intraprendere tempestivamente il trattamento perché consente alle persone con HIV di condurre una vita normale sia in termini di aspettativa che di qualità, incluse le relazioni sociali.

Per un orientamento specifico all'effettuazione dei test e per maggiori e più approfondite informazioni, nonché per sapere se, quando e dove effettuare il test, ci si può rivolgere al Telefono Verde AIDS e IST dell'Istituto Superiore di Sanità/Ministero della Salute (800861061) e si può consultare il sito Uniti contro l'AIDS www.uniticontrolaids.it.

TONO E LINGUAGGIO

La campagna evita i toni raccomandatori, ansiogeni, noiosi, gli approcci giudicanti ed i linguaggi prescrittivi. La comunicazione scelta è:

- indiretta che prova a coinvolgere senza entrare subito in argomento HIV per evitare di creare nel target una barriera percettiva
- positiva e solare, nessun messaggio moralistico, colpevolizzante o paternalistico: fare il test è presentato come una cosa semplice per stare tutti più tranquilli.

CONCEPT e CLAIM

Il *claim* "**Prima lo fate, meglio è**", con l'aiuto di immagini che ritraggono coppie di ragazzi /ragazze in atteggiamenti più o meno intimi, sembra fare riferimento al sesso. L'equivoco porta il target verso un argomento più leggero ma complementare a quello oggetto della campagna sebbene non esclusivo. Lo stratagemma creativo, con un garbato doppio senso, riesce così contemporaneamente ad ammorbidirne l'impatto e a introdurre il target al tema centrando il punto della questione. Il vero obiettivo della campagna è chiarito nel livello di lettura immediatamente successivo con una call to

action molto chiara. Seppure scritto in un font di dimensione minore, l'invito a fare il test HIV è reso ben visibile da un box rosso che contiene il testo. Nel livello di lettura ancora successivo si chiarisce l'argomento della diagnosi tempestiva.

Nel *claim* è stata scelta la seconda persona plurale non solo per essere coerenti con il *visual* e, quindi, far funzionare meglio l'equivoco ma anche e soprattutto per sottolineare il fatto che la diagnosi coinvolge spesso anche la persona alla quale si è legati da una relazione.

MEZZI E STRUMENTI

In considerazione del target e delle relative abitudini mediatiche, è stata ideata una campagna digitale declinata sulle diverse piattaforme social supportata con una strategia complessiva articolata con contenuti organici e azioni paid.

La scelta dei canali e delle modalità di uso di ciascun social, è stata fatta sulla base dei dati dell'indagine Censis 2021 che restituisce un quadro preciso delle piattaforme maggiormente utilizzate dal totale della popolazione italiana ed in particolare dalla fascia di età 14-29 anni.

Pertanto le piattaforme social più in linea con la strategia sono risultate le seguenti:

- Facebook, ancora oggi il canale maggiormente usato dall'intera popolazione web
- YouTube, il social network più usato dal target
- Instagram, al terzo posto tra i social più usati (escludendo whatsapp che è una piattaforma per la messaggistica istantanea)
- Tik Tok, social emergente, che ha fatto registrare una impennata di interesse negli ultimi due anni soprattutto tra i giovani.

Lo strumento principale della campagna è uno SPOT VIDEO della durata di 30". Si tratta di una serie di brevissime testimonianze di coppie e persone singole, diverse per sesso ed età (con una prevalenza per la fascia 20/30), che parlano della loro esperienza con il test HIV senza citarlo mai esplicitamente e alimentando, così, il doppio senso. Solo alla fine lo speaker esorta a fare il test dell'HIV.

Altri strumenti sono le CARD SOCIAL nei formati adattati alle diverse piattaforme selezionate

Facebook

"Prima lo fate, meglio è". Campagna di comunicazione per la lotta contro l'Aids - COVER (image/png, 2.85 Mb)

"Prima lo fate, meglio è". Campagna di comunicazione per la lotta contro l'Aids - POST (image/png, 3.24 Mb)

Twitter

"Prima lo fate, meglio è". Campagna di comunicazione per la lotta contro l'Aids - COVER (image/png, 2.52 Mb)

Instagram

"Prima lo fate, meglio è". Campagna di comunicazione per la lotta contro l'Aids - POST (image/png, 3.24 Mb)

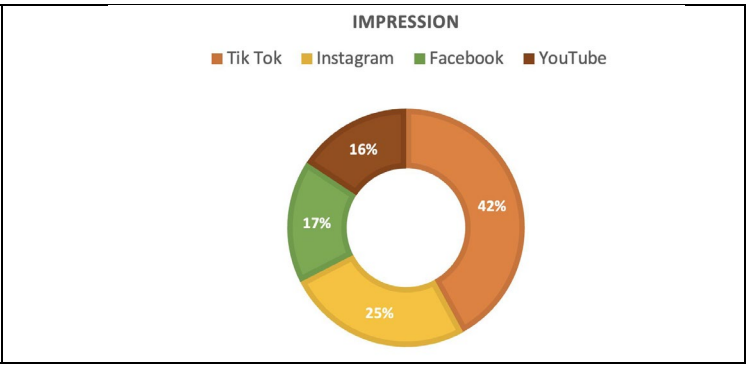
"Prima lo fate, meglio è". Campagna di comunicazione per la lotta contro l'Aids - STORIES (image/png, 5.38 Mb)

Tutti i materiali sono pubblicati sul portale del Ministero della salute www.salute.gov.it alla pagina https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_6_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=campagne&p=dacampagne&id=158

RISULTATI DELLA CAMPAGNA DIGITAL (paid)

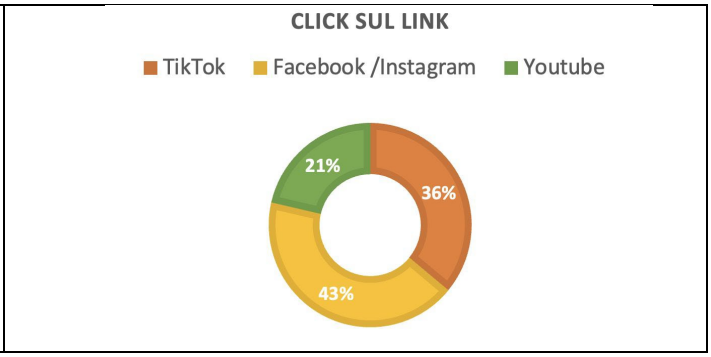
Dettaglio dati >>> IMPRESSION

Il canale TikTok, si conferma essere il canale privilegiato per comunicare con il target dei giovani, ed è quello che ha totalizzato il maggior numero di impression a fronte di un investimento più basso rispetto agli altri canali interessati dalla campagna. Al secondo posto in termini di Impression, troviamo Instagram, il canale del gruppo META ad oggi più popolato dai ragazzi. Seguono a ruota Facebook e YouTube, considerati canali più trasversali.

Le **20.382.941 impression** che ha totalizzato la campagna su tutti i canali sono state ripartite in: *- 42% (pari a 8.566.416) su TikTok* *- 25% (pari a 5.189.246) su Instagram* *- 17% (pari a 3.417.741) su Facebook* *- 16% (pari a 3.209.538) su YouTube*	

Dettaglio dati >>> CLICK SUL LINK

In termini di click sul link il dato aggregato dei canali del gruppo META (Instagram e Facebook) ha portato i risultati migliori, seguito in questo caso da TikTok e da YouTube. Segno questo che la fruizione del canale TikTok ha un carattere più ludico e meno propenso all'approfondimento come invece può accadere per canali come Facebook o Instagram.

I click sul link che ha totalizzato la campagna su tutti i canali sono stati ripartiti in: *- 43% (pari a 14.279) su Instagram/Facebook* *- 36% (pari a 12.079) su TikTok* *- 21% (pari a 7.165) su YouTube*	

Dettaglio dati >>> ALTRI PARAMETRI

Gli altri parametri registrati dalla campagna ci restituiscono un quadro generale molto positivo. Anche in questo caso il canale TikTok si è rivelato essere il più performante con un CPC (costo per click) e un CPM (costo per mille impression) più bassi rispetto agli altri canali attivati. Il CTR (il rapporto tra il numero dei click e il numero delle volte in cui l'annuncio è stato visto) mostra invece una miglior performance da parte dei social del gruppo META ed in particolare nel caso dell'annuncio avente come obiettivo visualizzazioni che ha registrato un CTR pari a 0,45%.

FOCUS Tik Tok | età, genere e visualizzazioni

Dettaglio Impression divise per target di età e genere.

Si segnala una prevalenza della fascia di età 18-24 anni con una leggera prevalenza dei soggetti maschi rispetto alle coetanee. La medesima prevalenza lieve si registra anche per la fascia di età 25-34 anni.

Nome campagna	Età	Genere	Impression
All			**8.566.416**
Campagna Reach | Settimana Awareness HIV | 2-12	18-24	Uomo	3.214.943
	18-24	Donna	3.075.774
	25-34	Uomo	1.261.838
	25-34	Donna	1.013.861

Dettaglio durata della visualizzazione del video

Nome campagna	Video guardati al 100%	Video Views at 75%	Video Views at 50%	Video Views at 25%
Campagna Reach | Settimana Awareness HIV | 2-14	22.267	45.501	88.481	138.789

Ripartizione delle *impression* per area geografica.

Si registra un dato di fruizione maggiore nelle seguenti Regioni: Lombardia, Campania e Lazio in netto distacco rispetto alle restanti.

Nome campagna	Subregione	Impression
All		**8.566.416**
Campagna Reach | Settimana Awareness HIV | 2-12	Lombardia	1.605.273
	Campania	1.401.083
	Lazio	1.209.548
	Sicilia	870.100
	Puglia	629.668
	Emilia-Romagna	526.100
	Veneto	501.323
	Piemonte	419.027
	Toscana	381.556
	Calabria	224.375
	Abruzzo	174.057
	Marche	170.564
	Sardegna	169.050
	Liguria	157.645
	Umbria	78.451
	Trentino-Alto Adige	36.220
	Friuli-Venezia Giulia	11.106
	Basilicata	1.004
	Molise	220
	Valle d'Aosta	46

Nella tabella è rappresentato il dettaglio delle azioni effettuate dagli utenti esposti alla campagna paid in termini di likes al video, commenti e condivisioni. Non essendoci un profilo ufficiale del Ministero su TiKTok la metrica relativa all'aumento dei follower risulta priva di dato.

METRICA	RISULTAT
Paid Followers	-
Paid Likes	8.78
Paid Comments	20
Paid Shares	26

FOCUS YouTube | età, genere e visualizzazioni

La campagna è stata targetizzata sulla classe di età 25-34 e ha incluso gli utenti "sconosciuti" ovvero coloro che non hanno effettuato il login all'account Google. Questa categoria di utenti è stata inclusa in considerazione del fatto che la fruizione dei contenuti sulle piattaforme Google prescindono dal login a differenza di quanto accade sui social network, pertanto l'esclusione avrebbe comportato il rischio di non colpire una parte consistente del target.

1 dicembre 2021 - 12 dicembre 2021

Età	Età	Genere	Impressioni
Ministero della Salute HIV - copertura	**All**		**3.197.573**
	Sconosciuto	Donna	64.708
	Sconosciuto	Maschio	60.250
	Sconosciuto	Sconosciuto	1.800.226
	25 - 34	Donna	481.925
	25 - 34	Maschio	790.464

Dettaglio durata della visualizzazione del video su YouTube

1 dicembre 2021 - 12 dicembre 2021

Visualizzazioni	Video riprodotto al 25%	Video riprodotto al 50%	Video riprodotto al 75%	Video riprodotto al 100%
311.976	51,58%	24,46%	15,42%	9,26%

Ripartizione delle Impression su YouTube per area geografica.

Come per TIK TOk, anche su YouTube si registra al primo posto la Lombardia, seguita a distanza dal Lazio (in seconda posizione in questo caso) e poi l'Emilia Romagna.

Campaign name	Area geografica	Impression
Ministero della Salute - Copertura	**All**	**3.197.573**
	Lombardia	839.477
	Lazio	384.742
	Emilia-Romagna	273.135
	Veneto	242.082
	Campania	253.448
	Piemonte	220.981
	Toscana	184.373
	Sicilia	188.797
	Puglia	150.125
	Liguria	75.860
	Marche	68.282
	Friuli-Venezia Giulia	57.704
	Sardegna	58.413
	Abruzzo	45.972
	Calabria	56.957
	Umbria	34.233
	Trentino-Alto Adige	36.768
	Basilicata	13.407
	Valle d'Aosta	4.856
	Molise	7.961

Focus META | Impression

Le due campagne attivate si differenziavano per obiettivo, la prima infatti aveva come obiettivo copertura mentre la seconda è stata pianificata con obiettivo visualizzazioni del video.

La tabella seguente mostra in dato disaggregato dei posizionamenti Instagram e Facebook (uniti un META), divisi per tipologia di contenuto.

Campaign name	Posizionamento	Piattaforma	Impression
Ministero della Salute - Copertura	**All**	**All**	**7.221.634**
	feed	**All**	**3.719.519**
		facebook	2.886.569
		instagram	832.950
	instagram_stories	**All**	**3.502.115**
		instagram	3.502.115
Ministero della Salute - Visualizzazioni del video	**All**	**All**	**1.385.353**
	instream_video	**All**	**348.622**
		facebook	348.622
	feed	**All**	**1.003.737**
		instagram	821.187
		facebook	182.550
	instagram_stories	**All**	**32.994**
		instagram	32.994

META | *Visualizzazioni*

	Riproduzioni del video al					
Campaign name	25%	50%	75%	95%	100%	ThruPlay*
Ministero della Salute - Copertura	237.575	149.370	87.786	43.859	38.173	90.360
Ministero della Salute - Visualizzazioni del video	410.281	360.972	108.720	44.616	34.837	355.806

*Video riprodotto per almeno 15 secondi

META | *Età e genere*

La tabella evidenzia in ordine decrescente il numero di Impression registrato da ciascuna fascia di età, disaggregando ulteriormente il dato per genere.

Campaign name	Età	Genere	Impression
Ministero della Salute - Copertura	All	All	**7.221.634**
	25-34	**All**	**5.199.297**
		male	2.729.316
		female	2.426.760
		unknown	43.221
	35-44	**All**	**2.022.337**
		male	1.023.439
		female	978.749
		unknown	20.149
Ministero della Salute - Visualizzazioni del video	**All**	**All**	**1.385.353**
	25-34	**All**	**857.666**
		female	515.674
		male	339.316
		unknown	2.676
	35-44	**All**	**527.687**
		female	309.279
		male	215.654
		unknown	2.754

META | *aree geografiche*

Anche per queste piattaforme, si segnala al primo posto la Lombardia seguita, a seconda del tipo di campagna, da Lazio e Campania e viceversa nelle due diverse campagne.

Campaign name	Area geografica	Impression
Ministero della Salute - Copertura	**All**	**7.221.634**
	Lombardia	1.061.414
	Campania	980.029
	Lazio	750.309
	Sicilia	700.023
	Puglia	545.120
	Emilia-Romagna	497.015
	Veneto	492.003
	Piedmont	441.131
	Tuscany	403.469
	Calabria	264.947
	Sardinia	193.248
	Marche	161.163
	Liguria	158.054
	Abruzzo	155.031
	Friuli-Venezia Giulia	110.461
	Umbria	101.176
	Trentino-Alto Adige	87.442
	Basilicata	72.480
	Molise	35.580
	Aosta Valley	10.941
	Unknown	598

Campaign name	Area geografica	Impression
Ministero della Salute Visualizzazioni del video	**All**	**1.385.353**
	Lombardia	238.010
	Lazio	145.980
	Campania	131.960
	Sicilia	112.362
	Emilia-Romagna	115.967
	Veneto	112.077
	Piedmont	93.407
	Puglia	93.789
	Tuscany	84.193
	Calabria	39.697
	Liguria	33.848
	Marche	34.120
	Sardinia	35.042
	Abruzzo	30.288
	Friuli-Venezia Giulia	24.754
	Umbria	20.473
	Trentino-Alto Adige	17.650
	Basilicata	13.003
	Molise	6.594
	Aosta Valley	2.124
	Unknown	15

TIMING

La campagna, iniziata con la Giornata mondiale della lotta all'AIDS del 1° dicembre, si è protratta fino a metà dicembre.

PORTALE www.salute.gov.it E PROFILI SOCIAL ISTITUZIONALI

Per quanto riguarda la parte relativa alla comunicazione web e social curata dalla redazione del Portale Ufficio 4 della DGCOREI. In occasione del 1° dicembre Giornata mondiale Aids, sono state aggiornate le sezioni del sito tematico HIV/Aids in modo coerente con la campagna di comunicazione, in collaborazione con l'Ufficio Malattie infettive della DGPREV, e con particolare riguardo ai dati sulle nuove diagnosi di HIV/Aids, elaborati dall'Istituto Superiore di Sanità, le informazioni utili sui test, le faq (domande e risposte più frequenti), la promozione del telefono verde ISS.

Le pagine del sito tematico HIV/Aids visualizzate nel 2021 sono state oltre 716mila.

È stato dato, inoltre, supporto tecnico alla campagna e alla sponsorizzazione dei contenuti attraverso i canali social istituzionali che possono contare su un fanbase di oltre 3 milioni di utenti oltre le sponsorizzazioni.

Anno	Area	Anno	Visitatori unici	Sessioni utente	Pagine viste
I° - 2022	Hiv e Aids (attivo dal 01/08/2019)	I° - 2022	120.790	145.064	252.752
2021		2021	349.653	417.419	716.065
2020		2020	345.135	413.634	702.384
2019		2019	92.083	108.876	211.222

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

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

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

Su tutte le materie di competenza, la Sezione lavora sinergicamente con la Sezione M del volontariato per la lotta contro l'AIDS, composta dai rappresentati di 33 associazioni no profit, e si avvale della collaborazione di Società scientifiche nazionali, di Istituzioni regionali (Assessorati) e nazionali (Ministeri, ISS, AIFA, INAIL, Agenas), di Istituzioni e Agenzie Internazionali (OMS, 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 delle Associazioni componenti la Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS (Sez. M), hanno portato a migliorare l'approccio alla malattia e alle persone 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.

Nel 2021 a causa dell'evento pandemico da SARS-CoV-2 le attività del CTS si sono svolte in videoconferenza.

HIV e pandemia COVID-19

Il forte impatto della pandemia da COVID-19 sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in generale e in particolare sul settore delle malattie infettive ha comportato limitazioni nell'accesso ai centri di cura e screening, con un calo dell'attività di testing riportato da diverse fonti del servizio sanitario. Le Sezioni L e M per la lotta contro l'AIDS del Comitato tecnico sanitario, hanno più volte evidenziato la necessità di garantire alla popolazione la possibilità di sottoporsi ai test di screening per HIV e altre IST senza ritardi dovuti allo stato di emergenza COVID-19.

Il Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) stabilisce la necessità di aumentare e diversificare le occasioni/modalità di accesso al test, anche attraverso il coinvolgimento diretto nello screening e nella comunicazione del risultato di operatori di associazioni anche non appartenenti alle professioni sanitarie, se debitamente formati[3].

Il Piano Nazionale Prevenzione 2020-2025 (PNP2020-2025)[4] adottato con Intesa Stato-Regioni il 6 agosto 2020, al *Macro Obiettivo 6 - Malattie infettive prioritarie* nel capitolo *HIV e AIDS* definisce come punto centrale della strategia la rimozione delle barriere di accesso al test HIV e ai test per IST. Le agenzie internazionali, a partire da OMS (Organizzazione Mondiale della sanità) e UNAIDS, e i principali network mondiali ed europei di contrasto all'HIV hanno segnalato come sia necessario garantire l'accesso ai servizi per la prevenzione, il trattamento e la cura dell'HIV, incluso l'accesso ai test.

Tra gli obiettivi dell'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile (Sustainable Development Goals SDGs), adottata dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite nel 2015, è compresa la fine delle epidemie di AIDS, tubercolosi e malaria (Obiettivo 3.3).

[3] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf
[4] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf

L'"*Action plan for the health sector response to HIV in the WHO European Region*" del 2017, sottoscritto dal Governo italiano, impegna i Paesi a implementare e semplificare l'accesso al test HIV anche attraverso l'offerta attiva promossa da operatori laici opportunamente formati secondo le linee guida emanate nel 2015 da WHO (World Health Organization)[5].

Il documento congiunto "*WHO, UNAIDS Statement on HIV Testing Services: New Opportunities and Ongoing Challenges",* raccomanda l'approccio *community-based* di servizi di counselling e testing per HIV (CBVCT) da parte della società civile e delle comunità interessate al problema (ONG) fornito da operatori non sanitari opportunamente formati[6].

Inoltre, l'*ECDC-Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control*, attraverso una survey a cui ha preso parte anche l'Italia, ha riportato un significativo decremento (superiore al 50%) dell'accesso al test per HIV, durante la pandemia da COVID-19.

Sono stati finanziati dal Ministero della salute studi condotti tra il 2012 e il 2020 che hanno dimostrato l'efficacia pratica di programmi di offerta dei test effettuati in contesti non sanitari *"Sperimentazione di un intervento per favorire la diagnosi tempestiva dell'infezione da HIV attraverso l'offerta attiva di test rapido salivare"* che ha costituito una rete nazionale di offerta CBVCT, "*Definizione di ambiti e strumenti operativi e valutazione di impatto economico dell'offerta del test per HIV al di fuori dei contesti sanitari consolidati utilizzando test rapidi. Fornire una base tecnica ai policy maker che devono definire le strategie operative*"; "*Sperimentazione servizi di testing e counselling community based per HIV e altre IST durante la pandemia*"[7].

Allo scopo di garantire alla popolazione la possibilità di sottoporsi ai test di screening per HIV e altre infezioni sessualmente trasmesse (IST), in contesti con comprovata esperienza di enti del terzo settore o organizzazioni della società civile, senza ritardi dovuti allo stato di emergenza Covid-19, il Ministro della salute ha firmato il **17 marzo 2021** il decreto '**Misure urgenti per l'offerta anonima e gratuita di test rapidi HIV e per altre IST in ambito non sanitario alla popolazione durante l'emergenza COVID-19'**, pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 24 aprile 2021[8].

I test rapidi non si configurano come test diagnostici, ma di *screening*, il cui risultato preliminarmente positivo deve essere confermato con metodica tradizionale su prelievo ematico.

[5] https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/); https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/357478/HIV-action-plan-en.pdf
[6] https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017_WHO-UNAIDS_statement_HIV-testing-services_en.pdf.
[7] https://www.salute.gov.it/portale/hiv/dettaglioContenutiHIV.jsp?lingua=italiano&id=200&area=aids&menu=vuoto&tab=1
[8] https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=79994

Inoltre, il **10 giugno 2021** è stato firmato il decreto dirigenziale **"Indicazioni procedurali per l'individuazione degli enti del Terzo settore e organizzazioni della società' civile autorizzati all'esecuzione di test rapidi HIV e per altre IST in ambito non sanitario"**[9].

Per la valutazione della documentazione inviata entro il temine previsto dal decreto dirigenziale 10 giugno 2021 e di quella relativa a successive istanze di aggiornamento il Ministero si è avvalso, ai fini dell'autorizzazione, di un Comitato di valutazione composto da rappresentanti della Direzione generale della prevenzione sanitaria, della Sezione per la lotta contro l'Aids e della Sezione per il volontariato per la lotta contro l'Aids del Comitato Tecnico Sanitario. Il **20 settembre 2021** è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il decreto dirigenziale 9 agosto 2021, che stabilisce **"Ulteriori indicazioni procedurali per l'individuazione degli enti del Terzo Settore o organizzazioni della società civile autorizzati all'esecuzione di test rapidi HIV e per altre IST in ambito non sanitario"**[10].

Con **decreto dirigenziale 1° ottobre 2021**[11], è stato costituito il **Comitato di valutazione** con il compito di esaminare la documentazione inviata da enti del Terzo Settore o organizzazioni della società civile per l'autorizzazione all'esecuzione di test rapidi HIV e per altre IST in ambito non sanitario. I componenti del Comitato di valutazione sono stati individuati tra i componenti delle predette Sezioni in assenza di situazioni di conflitto di interessi.

I centri CBVCT costituiscono un valido supporto a quanto offerto usualmente dal SSN, offrendo un servizio di counselling e screening senza oneri per i richiedenti e applicando specifici protocolli appositamente predisposti per operare in sicurezza anche durante la pandemia come il protocollo "*Procedura offerta test rapidi per il contenimento della diffusione di COVID-19*" realizzato con la supervisione scientifica di INMI L. Spallanzani.

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

Il Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS), sancito con Intesa Stato/Regioni il 26 ottobre 2017, 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 PNAIDS prevede di definire strategie di informazione in favore della popolazione generale e delle persone con comportamenti a rischio (popolazioni chiave), pertanto, un gruppo di lavoro si confronta

[9] https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=81493
[10] https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=82882
[11] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5632_0_file.pdf

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.

Non da ultimo, l'Intesa ha sancito la necessità di procedere a una revisione della legge n. 135/1990 e dei relativi decreti attuativi.

Dopo oltre trenta anni si rende necessaria una revisione della L.135/90, già prevista nell'Intesa Stato-Regioni del 2017 sul Piano Nazionale AIDS, adeguandola ai cambiamenti, epidemiologici e socio-assistenziali, che si sono verificati nell'evoluzione dell'infezione da HIV. Nella fase di stesura del PNAIDS un gruppo di lavoro misto delle Sezioni M e L supportato dall'Ufficio legale del Ministero della salute aveva avanzato qualche proposta.

Il 10 luglio 2019 è stata presentata alla Camera una PDL di modifica della L. 135/90: la numero 1972[12] (Proposta di legge: D'ATTIS ed altri: "*Interventi per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS e le epidemie infettive aventi carattere di emergenza*") abbinata alla C 1788 (Proposta di legge: RIZZO NERVO ed altri: "*Introduzione dell'articolo 5-bis della legge 5 giugno 1990, n. 135, in materia di accesso dei minori agli accertamenti dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)*") e alla C3464 (Proposta di legge: SIANI ed altri: "*Introduzione dell'articolo 5-bis della legge 5 giugno 1990, n. 135, in materia di assistenza dei minori affetti dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o dalla sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e delle loro famiglie*".

Tale argomento è stato affrontato più volte dalle Sezioni L e M, come questione su cui operare interventi legislativi.

Dublin Declaration reporting 2021

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.

[12] https://www.camera.it/leg18/126?tab=1&leg=18&idDocumento=1972&sede=&tipo=

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.

ECDC ha adottato l'approccio di monitorare la risposta all'HIV ogni due anni. Nel 2018, i paesi dell'UE/EEA, tra cui l'Italia, non sono stati tenuti a segnalare i dati all'UNAIDS GAM online, ma per conto di UNAIDS e OMS, ECDC ha raccolto e condiviso tutti i dati ritenuti rilevanti da UNAIDS e OMS per inserirli nelle relazioni globali GAM, AIDSinfo e UNAIDS. A seguito del mandato dell'UNAIDS di riferire annualmente sui progressi, è stato concordato che l'ECDC dal 2019 in poi monitora annualmente la risposta all'HIV dei paesi UE/SEE, ma con un questionario significativamente ridotto ad anni alterni[13].

Il questionario 2021 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.

Nel corso degli anni si è osservato che le richieste di dati e informazioni che pervengono dagli organismi internazionali sono molto difficili da soddisfare. 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, lavora in modo continuativo allo scopo.

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.

[13] https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-zhiv-infection-and-aidsprevention-and-control/monitoring-implementation-dublin; https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report

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.

Di seguito l'elenco dei progetti e degli enti pubblici che li hanno realizzati[14]:

2021

- **StInGS- Stop «aidiesse»: informazione giovane per la salute dei giovani. Sperimentare e valutare nuove strategie via social media** (Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Dipartimento Scienze Politiche e Sociali)

2020

- **L'impatto di COVID-19 sui processi e gli esiti della cura delle persone con HIV** (Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani - IRCCS)

2019

- **Definizione di una metodologia standardizzata per il monitoraggio del Continuum of Care di HIV** (Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani - IRCCS)

2018

- **NeWTeCH - NetWorking Technologies Contro l'HIV: Una ricerca-intervento rivolta ai giovani per la prevenzione dell'HIV** (Dipartimento Epidemiologia del Servizio Sanitario Regione Lazio - ASL Roma 1)

2017

- **Linkage to care in HIV. Un ulteriore tassello all'analisi del continuum of care in HIV in Italia** (Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani - IRCCS)

2016

- **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** (Università degli studi di Torino)

2015

- **I.RI.D.E. - Prevenzione dell'HIV in carcere: una ricerca-azione per costruire risposte efficaci relative alla riduzione del danno e dei rischi di trasmissione di HIV nella**

[14] http://www.salute.gov.it/portale/HIV/dettaglioContenutiHIV.jsp?lingua=italiano&id=200&area=AIDS&menu=vuoto

popolazione carceraria, in base alle Linee Guida Internazionali 2013 (Università degli Studi di Torino)

2014

- I**l ruolo delle associazioni nella "retention in care" delle persone più vulnerabili** (Istituto Nazionale malattie infettive Lazzaro Spallanzani).

2013

- **Definizione di ambiti e strumenti operativi e valutazione di impatto economico dell'offerta del test per HIV al di fuori dei contesti sanitari consolidati utilizzando test rapidi** (Istituto Nazionale malattie infettive Lazzaro Spallanzani).
- **Fornire una base tecnica ai policy maker che devono definire le strategie operative** (Istituto Nazionale malattie infettive Lazzaro Spallanzani).

2012

- **Progetto denominato "Cosa ne sai?" sul grado di conoscenza dell'Hiv/Aids nella popolazione generale con focus nella fascia di età 14/18 anni e nella popolazione sessualmente attiva** (Università degli Studi Ca' Foscari di Venezia)
- **Progetto denominato "Domus" sull'accesso all'assistenza domiciliare per i malati di Aids** (Università degli studi di Catania).

2011

- **Sperimentazione di un intervento per favorire la diagnosi tempestiva dell'infezione da Hiv attraverso l'offerta attiva di test rapido salivare** (Istituto Nazionale malattie infettive Lazzaro Spallanzani).

2010

- **Infezione da HIV e consumo di droghe: determinazione di indicatori ECDC (European Centre for Disease Control) per la prevenzione** (Istituto superiore di sanità)
- **Infezione da HIV e popolazione migrante: Studio per la determinazione di indicatori ECDC (European Centre for Disease Control) per la prevenzione dell'infezione da HIV nella popolazione migrante** (Istituto superiore di sanità)
- **Elaborazione di un documento di indirizzo sull'accesso, le strategie di offerta attiva e le modalità di gestione ed esecuzione del test per la diagnosi dell'infezione da HIV attraverso una Conferenza di Consenso (**Istituto Nazionale Malattie infettive Lazzaro Spallanzani).

2009

- **L'Italia in Europa: studio nazionale su un set di indicatori ECDC (European Centre for Disease Control) per la prevenzione** (Istituto superiore di sanità)

- **Studio sull'efficacia dei programmi di prevenzione rivolti alle persone sieropositive o malate di Aids ristrette in carcere** (Università degli Studi di Torino - Dipartimento di scienze giuridiche)
- **Lo stigma: discriminazioni socialmente trasmissibili** (Università degli Studi di Padova - Dipartimento di Psicologia Applicata) Leggi i risultati.

2008

- **Studio socio-sanitario sperimentale per facilitare i percorsi di prevenzione diagnosi e continuità terapeutica dell'infezione da Hiv/Aids e delle co-infezioni in gruppi socialmente ed economicamente svantaggiati** (Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti)
- **Studio pilota per valutare se le nuove terapie antiretrovirali di recente introduzione possano essere efficaci nel modificare gli elementi che influenzano la qualità della vita delle persone con infezioni da Hiv** (Istituto superiore di sanità).

2007

- **Progetto di ricerca per l'individuazione e la sperimentazione di modelli di intervento atti a migliorare l'adesione ai test di screening Hiv attraverso il contributo delle associazioni facenti parte della Consulta di lotta all'Aids** (Istituto Superiore di sanità)
- **Valutazione dell'impatto del messaggio della campagna ministeriale educativo-informativa 2007/2008 per la lotta all'Aids e sperimentazione di un modello di divulgazione continua e costante dei messaggi mirati a gruppi vulnerabili, con il coinvolgimento delle associazioni facenti parte della Consulta di lotta all'Aids** (Università di Bologna).

La Sezione M ha scelto, nel 2021, la linea di intervento e la tematica per il progetto, finanziabile coi fondi disponibili per l'esercizio finanziario 2021, pari a € 115.911,00.

È stato, pertanto, predisposto un Avviso Pubblico, pubblicato sul Portale ministeriale[15], per una manifestazione di interesse per la realizzazione di un progetto di intervento nel seguente ambito: *"Sperimentazione e valutazione di una strategia informativa e comunicativa di prevenzione HIV rivolta ai giovani realizzata mediante social media"*.

Il Comitato di valutazione (composto da rappresentanti del Ministero della Salute e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario), previsto nell'avviso pubblico dell'8 luglio 2021 e istituito con decreto dirigenziale del 20 settembre 2021, ha valutato l'unica

[15] https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=267)

proposta progettuale pervenuta "*StInGS- Stop «aidiesse»: informazione giovane per la salute dei giovani. Sperimentare e valutare nuove strategie via social media.*" presentata dall'Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Dipartimento Scienze Politiche e Sociali.

Piano di interventi per la lotta contro l'AIDS anno 2021

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) 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 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)*".

Nel 2021, al fine dell'implementazione del PNAIDS, si è provveduto a:

- 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;
- definire strategie di informazione in favore della popolazione generale e delle persone con comportamenti a rischio (popolazioni chiave) e decidere i temi delle campagne di comunicazione HIV/AIDS, monitorando l'efficacia delle precedenti;
- procedere nel lavoro per la revisione della legge n. 135/1990 e dei relativi decreti attuativi.

Per approfondimenti consultare le pagine relative alle attività del CTS.

Dublin Declaration reporting 2021

Come sopra riferito, nel 2021[16] 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 2021* ha impegnato i componenti del gruppo di lavoro per raccogliere i dati disponibili su una serie limitata di indicatori.
Nel corso degli anni si è osservato che le richieste di dati e informazioni che pervengono dagli organismi internazionali sono molto difficili da soddisfare. 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, lavora in modo continuativo allo scopo.

[16] https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-zhiv-infection-and-aidsprevention-and-control/monitoring-implementation-dublin; https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update

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.

Nel 2021 è stato finanziato il progetto: '***Sviluppo e adattamento di strumenti tecnici e pratici per lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST per le scuole secondarie***', assegnato Università di Pisa Dipartimento di ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in medicina e chirurgia. La durata del progetto è di 24 mesi, il costo dell'iniziativa è di **Euro 70.905,00**.

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) costituiscono un gruppo di malattie infettive molto diffuse in tutto il mondo e rappresentano un problema rilevante per la salute pubblica. Se alcune mostrano negli ultimi anni un andamento crescente, altre si caratterizzano per un interessamento soprattutto dei giovani sotto i 25 anni, altre sono altamente associate con la trasmissione dell'HIV. In particolare, circa il 20% delle IST segnalate al sistema di sorveglianza sentinella basato su centri clinici, coordinato dall'ISS, risulta in soggetti di età compresa tra i 15 e i 24 anni di età. Tali infezioni, spesso pauci- o asintomatiche, possono anche mettere a rischio la fertilità dei soggetti colpiti. Molteplici fattori concorrono all'aumento di rischio di IST nei giovani e molto giovani quali: scarsa percezione del rischio infettivo, presenza di partner multipli e comportamenti poco sicuri, uso e abuso di alcol e altre sostanze psicotrope, difficoltà ad interagire col personale sanitario su questioni inerenti la sfera sessuale, reticenza a sottoporsi a test di screening percepiti come invasivi.

In questa ottica, è di primaria importanza ogni azione volta ad investire sul benessere dei giovani e dei molto giovani, a partire da prima del debutto sessuale. Si rende pertanto necessario promuovere la crescita responsabile e consapevole delle giovani generazioni, attraverso la ricerca di un benessere psicofisico e affettivo, l'adozione di stili di vita volti alla salute, di relazioni sociali e affettive basate sul rispetto e il rifiuto di comportamenti a rischio anche nella sfera della sessualità. La scuola si offre come un contesto privilegiato per l'attuazione di interventi di educazione e formazione volti ad assicurare l'acquisizione e lo sviluppo di competenze trasversali, che rientrano nel più ampio concetto

di educazione sanitaria, promozione della salute e health literacy. La scuola inoltre è un interlocutore stabile per i giovani, rappresenta un presidio di equità e permette di pianificare e attuare interventi secondo un approccio *life course*.

Come suggerito nei documenti di riferimento europei (OMS, ECDC, ENOC), l'educazione alla sessualità inclusiva sia degli aspetti propri della sfera affettiva che di quelli relativi alla prevenzione dei comportamenti a rischio e della trasmissione delle IST, andrebbe introdotta e appropriatamente declinata in tutti i gradi di istruzione, ivi incluse la scuola primaria e la secondaria.

Negli anni, molteplici enti del SSN e di terzo settore sono intervenuti ed intervengono nel contesto scolastico con progetti propri o integrati per lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST (in particolare dell'infezione da HIV), avendo sviluppato competenze consolidate e strumenti specifici. Tali azioni costituiscono un patrimonio che, sottoposto ad analisi, valutazione e nel caso integrazione, può essere assunto e validato a vantaggio dell'intero territorio nazionale.

Il progetto EduForIST (di seguito denominato EduForIST 1.0), iniziato a novembre 2019 e tuttora in corso, consiste nelle seguenti attività:

1. individuare i riferimenti documentali, nazionali e internazionali, riguardanti le linee guida e la letteratura scientifica sugli argomenti e l'insegnamento dell'educazione alla sessualità, all'affettività e alla prevenzione delle IST
2. Raccogliere dati, attraverso lo sviluppo di un questionario, sulle attività educative riguardanti gli ambiti oggetto di studio, condotte nelle scuole secondarie del territorio italiano negli anni scolastici 2016-2020 da diverse realtà ed enti pubblici e privati
3. Identificare esperti dei diversi ambiti e discipline riguardanti la sessualità per la creazione di un gruppo tecnico multidisciplinare (GTE) a cui sottoporre gli output del progetto
4. Ideare e implementare nelle scuole un progetto pilota di educazione alla sessualità estensiva (CSE, UNESCO 2018), frutto degli esiti *della desk review* e delle consultazioni con le associazioni partner presenti sui territori delle regioni target individuate (Lombardia, Toscana, Lazio e Puglia)
5. Sviluppare strumenti teorici e pratici per la strutturazione degli interventi nelle scuole
6. Formare gli operatori e le operatrici delle associazioni che condurranno gli interventi
7. Divulgare i risultati sul territorio nazionale attraverso l'organizzazione di conferenze, presentazione di abstract a congressi di rilievo per l'ambito, scrittura e pubblicazione di articoli scientifici

8. Creare un documento tecnico ad utilizzo di enti/professionisti che si occupano di educazione alla sessualità per implementare interventi nelle scuole e che riporti i risultati della *desk review*, gli strumenti teorici e pratici sviluppati e pilotati e la valutazione degli interventi

In particolare, le unità operative del progetto EduForIST 1.0 incaricate del disegno ed implementazione del progetto pilota, hanno stabilito come target degli interventi le classi seconde e terze della scuola secondaria di I grado.

La presente progettualità, in continuità con i risultati prodotti e le azioni ancora in corso del progetto EduForIST 1.0, si propone di ampliare la promozione, lo sviluppo e l'attuazione di attività educative nel contesto scolastico in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST, attraverso la revisione e l'adattamento dei materiali già sviluppati e pilotati nei precedenti interventi.

Il progetto EduForIST 2.0 si articola in 3 aree d'azione da svolgersi nel corso di 24 mesi.

Il progetto prevede un primo periodo di attività concomitanti con le azioni del progetto precedente, con cui la seguente proposta si pone in continuità.

La prima fase del progetto prevedrà la revisione e adattamento degli strumenti teorici e pratici sviluppati e utilizzati per condurre e valutare gli interventi del progetto pilota EduForIST 1.0. La revisione prevedrà l'adattamento degli strumenti precedentemente dedicati a studenti e studentesse delle terze classi delle scuole secondarie di I grado, per chi frequenta le scuole secondarie di II grado.

Gli strumenti teorici e pratici così adattati potranno essere utilizzati per la conduzione di un intervento pilota di educazione alla sessualità estensiva che includa anche studenti e studentesse delle scuole secondarie di II grado, che saranno individuate tramite il coinvolgimento degli operatori e delle operatrici delle associazioni partner di progetto, nelle sedi geografiche coinvolte: regione Lombardia (Nord); regione Toscana (Centro-Nord); regione Lazio (Centro); regione Puglia (Sud).

Gli esiti dell'intervento pilota saranno integrati in una seconda edizione degli strumenti che, così revisionata e adattata, sarà infine presentata durante un evento finale divulgativo che vedrà la partecipazione di tutti i partner, per favorire la diffusione e l'utilizzo degli output di progetto sul territorio nazionale.

Il presente progetto prevede l'integrazione di competenze diverse, quali prevenzione delle IST, promozione della salute, pedagogia, educazione all'affettività.

Alcune delle attività previste si basano sul coinvolgimento di una o più associazioni, che abbiano comprovata esperienza nella attuazione di interventi nelle scuole nelle regioni individuate, identificate all'avvio del progetto EduForIST. In particolare si farà riferimento alla rete di associazioni radicata a livello nazionale e afferente alla sezione M del Comitato Tecnico Sanitario (CTS), quali Caritas Italiana, LILA ONLUS- Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, Anlaids Onlus, C.I.C.A. Coordinamento Italiano Case Alloggio per persone con HIV/AIDS, CNCA – Coordinamento

Nazionale Comunità di Accoglienza, NPS Italia Onlus, ASA (Associazione Solidarietà AIDS), DIANOVA, Associazione Essere Bambino, Centro Nazionale per il Volontariato – CNV, ARCIGAY, Croce Rossa Italiana, Forum AIDS Italia - Gruppo Pro-positivo BETA 2, e Circolo di cultura omosessuale Mario Mieli.

La presente progettualità potrebbe incorrere in alcune criticità. L'identificazione di quattro regioni, che, pur distribuite sull'intero territorio regionale, potrebbe non garantire la rappresentatività delle esperienze formative e delle circostanze specifiche dell'intero paese. Il coinvolgimento tra i partner di progetto di enti nazionali (ISS) e delle associazioni che confluiscono nel CTS garantirà un collegamento con altre realtà presenti sul territorio nazionali, qualora rilevanti.

La revisione e la rielaborazione del documento tecnico di riferimento, basato su quanto già prodotto durante il progetto EduForIST 1.0 e di strumenti didattici di qualità, rilevanti e specifici per i diversi gradi scolastici (primo e secondo grado) potrebbe non essere attuabile nei tempi previsti dal progetto. L'insorgere di eventuali difficoltà di implementazione sarà tempestivamente comunicato ai partner di progetto e al MdS e strategie per mitigare l'impatto saranno sviluppate in modo collegiale attraverso approcci di consensus building.

Sono identificati come destinatari primari degli output di progetto i professionisti sanitari e scolastici coinvolti nella pianificazione, sviluppo e monitoraggio di interventi educativi in ambito scolastico; e il personale scolastico, educatori ed esperti della formazione responsabili dell'erogazione e svolgimento di attività educative in ambito scolastico.

Sono identificati come destinatari finali degli output di progetto gli studenti e le studentesse delle scuole italiane che beneficeranno di interventi educativi relativi agli aspetti affettivi ed emozionali, alla salute sessuale e alla prevenzione delle IST che verranno svolti sul territorio nazionale.

Le aree geografiche selezionate per la conduzione del progetto sono: regione Lombardia (Nord); regione Toscana (Centro-Nord); regione Lazio (Centro); regione Puglia (Sud).

Il progetto prevede la revisione e l'adattamento del pacchetto di strumenti didattici che costituiscono il documento tecnico EduForIST 1.0, il quale definisce le linee di indirizzo e gli strumenti didattici per l'attuazione di attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST nel contesto scolastico. In particolare, la presente progettualità si pone come un ampliamento del documento tecnico EduForIST 1.0, che include l'attuazione e valutazione di attività educative di educazione alla sessualità estensiva (CSE) svolte nelle scuole secondarie di I grado. In particolare, il progetto EduForIST 2.0 prevede l'attuazione di interventi pilota, sulla base dei contenuti sviluppati durante il progetto e adattati a partire dal documento tecnico EduForIST 1.0, che possano assicurare la validità e l'efficacia degli strumenti revisionati in una varietà di contesti scolastici (scuole

secondarie di I e di II grado) e geografici (nord, centro e sud Italia). Tale documento sarà di interesse nazionale e come tale trasferibile a tutte le aree del territorio nazionale.

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

- "Piano Nazionale di interventi contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)", Intesa Conferenza Stato-Regioni del 26 ottobre 2017
- "Position Statement sulla educazione globale alle relazioni e alla sessualità: il diritto dei bambini ed adolescenti di essere informati", inviato dall'Autorità Garante per l'Infanzia e Adolescenza ad ottobre 2017 ai Dicasteri firmatari dell'Intesa
- Linee guida nazionali previste dall'art. 1, comma 16, della legge 107 del 2015 per promuovere nelle scuole "l'educazione alla parità tra i sessi, la prevenzione della violenza di genere e di tutte le altre discriminazioni"
- documento "Raccomandazioni per un Piano nazionale delle Infezioni Sessualmente Trasmesse", predisposto dalla Sezione III del Consiglio Superiore di Sanità, prevede interventi formativi nelle scuole al fine di educare i giovani ad una affettività sana e consapevole

OBIETTIVO GENERALE:

L'obiettivo del progetto è di promuovere, anche in relazione agli aspetti affettivi ed emozionali, la salute sessuale e di prevenire la trasmissione di infezioni sessualmente trasmesse nei giovani attraverso lo sviluppo di un modello di intervento educativo da attuare nelle scuole secondarie.

OBIETTIVO SPECIFICO 1: Revisione e adattamento degli strumenti didattici e del documento tecnico sviluppati in EduForIST 1.0.

L'obiettivo specifico 1 (OS1) prevede la revisione e adattamento del pacchetto formativo di strumenti didattici sviluppati durante EduForIST 1.0, che, una volta sottoposti a consultazione e aggiornamento sulla base dei risultati del progetto pilota (OS2) convoglieranno nella nuova edizione del documento tecnico EduForIST 2.0.

OS1 si articolerà in quattro attività:

- Attività 1.1 – adattamento del pacchetto formativo: revisione degli strumenti teorici e pratici che costituiscono il pacchetto formativo dedicato all'utilizzo per docenti ed educatori composto da: slides kit con i contenuti degli interventi nelle classi; attività pratiche di lavoro di gruppo e con l'utilizzo di piattaforma social; valutazione pre-post-intervento e gradimento. Adattamento del pacchetto ad un target di studenti e studentesse della scuola secondaria di II grado.

- Attività 1.2- consultazione: condivisione del pacchetto formativo revisionato con i partner del progetto e i membri del GTE (Gruppo Tecnico EduForIST) per la raccolta di feedback e suggerimenti.
- Attività 1.3 – revisione del documento tecnico: revisione del documento tecnico EduForIST 1.0 che definisce le linee di indirizzo per la pianificazione e lo svolgimento di attività educative in ambito scolastico in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST
- Attività 1.4 - Finalizzazione pacchetto formativo: gli esiti dell'intervento pilota (OS2), una volta valutati e sottoposti a feedback da stakeholders esterni saranno integrati nel nuovo pacchetto di strumenti didattici.

La prima parte dell'obiettivo specifico 1 (OS1) si svilupperà in contemporanea e in sinergia con lo svolgimento delle attività del II e ultimo semestre del II anno del progetto EduForIST 1.0.
Si prevede la partecipazione di tutti i partner di progetto alle attività di OS1, ciascuno contribuendo con le proprie competenze specifiche. Le attività 1.2, 1.3 e 1.4 prevedono la partecipazione di esperti e stakeholders esterni, se opportuno.
L'UO3 e UO1 saranno co-responsabili del coordinamento di OS1. In particolare, UO3 sarà responsabile di attività 1.1, 1.2 e 1.4 e UO1 di attività 1.3.

OBIETTIVO SPECIFICO 2: Implementazione e valutazione del nuovo pacchetto di strumenti didattici nelle scuole secondarie attraverso la progettazione di un intervento pilota
L'obiettivo specifico 2 (OS2) prevede la sperimentazione, attraverso un intervento pilota, della seconda edizione del pacchetto di strumenti didattici per la pianificazione e lo svolgimento delle attività educative in ambito scolastico nelle scuole secondarie.
OS2 si articolerà in due attività:

- Attività 2.1 – Intervento pilota: Disegno ed implementazione di un intervento pilota multicentrico per la validazione degli strumenti didattici revisionati nelle sedi geografiche coinvolte (i.e. selezione di istituti scolastici lombardi, toscani, laziali e pugliesi) e destinato alla scuola secondaria.

L'implementazione dell'intervento sarà preceduta da una formazione di aggiornamento destinata ad operatori e operatrici del progetto pilota.

- Attività 2.2 – Valutazione e analisi dei risultati: messa a punto di un sistema di valutazione qualitativa e quantitativa dei risultati dell'intervento pilota e analisi delle informazioni raccolte.

Si prevede la partecipazione di tutti i partner di progetto alle attività di OS2. In particolare, l'attività 2.1 sarà coordinata dalla UO5, con il supporto delle altre UO per il disegno del protocollo dell'intervento pilota; UO2 sarà responsabile del coordinamento dell'attività 2.2.

OBIETTIVO SPECIFICO 3: Divulgazione dei risultati sul territorio nazionale.

L'obiettivo specifico 3 (OS3) è relativo alla divulgazione dei risultati di progetto sul territorio nazionale. In particolare, si prevede sia di pubblicare risultati in riviste scientifiche di interesse nazionale e internazionale, che di organizzare un evento conclusivo con la partecipazione dei partner di progetto e stakeholders nazionali:

- Attività 3.1 – Disseminazione: Sviluppo di una piattaforma online e/o di copie cartacee per la disseminazione del pacchetto di strumenti sul territorio.
- Attività 3.2 - Evento finale: Organizzazione di un evento conclusivo multidisciplinare a livello nazionale per la condivisione e divulgazione dei risultati.

Si prevede la partecipazione di tutti i partner di progetto alle attività di OS3. In particolare, UO4 coordinerà l'attività 3.2.

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
*Personale**	22.857,50
Beni	0,00
Servizi	36.150,00
Missioni	9.454,50
Spese generali	2.443,00
Totale	**70.905,00**

Nel 2020 è stato finanziato il progetto: "***Sperimentazione servizi di testing e counselling community based per HIV e altre IST durante la pandemia***", assegnato all'Istituto Nazionale Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS – UOC Epidemiologia clinica –Roma. La durata del progetto è di 18 mesi, il costo dell'iniziativa è di **Euro 70.905,00**.

Per approfondimenti su Razionale, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2020[17].

L'Obiettivo generale del progetto è quello di implementare i servizi CBVCT per HIV e altre IST delle associazioni durante la pandemia da SARS-CoV-2.

Obiettivo specifico 1: Formazione operatori delle associazioni in relazione all'applicazione protocollo di prevenzione del SARS-CoV-2 durante i servizi di offerta TEST.

Obiettivo specifico 2: Mantenere la possibilità di accesso a servizi di testing e counselling in contesti non sanitari durante la pandemia attraverso l'applicazione del protocollo di prevenzione del SARS-CoV-2 durante i servizi di offerta TEST.

Obiettivo specifico 3: Ridefinire e mantenere percorsi rapidi di accesso al test di conferma per persone risultate preliminarmente positive. Ridefinire i percorsi con i Centri clinici di riferimento per il linkage to care in tempi brevi e certi.

Obiettivo specifico 4: Formazione operatori delle associazioni non sanitari nella esecuzione di test preliminari per HIV e altre IST.

Hanno partecipato al progetto 11 Associazioni con specifica competenza nel campo della lotta all'AIDS, radicate nel territorio: ANLAIDS onlus (www.anlAIDSonlus.it), ARCIGAY–Associazione LGBTI+ Italiana (www.arcigay.it), Circolo di cultura omosessuale "Mario Mieli" - APS (www.mariomieli.net), CNCA (www.cnca.it), Fondazione Villa Maraini (www.villamaraini.it), LILA (attraverso LILA Milano incaricata a questo scopo) (www.lila.it), PLUS aps (www.plus-aps.it), NPS Italia onlus-Network Persone Sieropositive- (www.npsitalia.net), Associazione Solidarietà AIDS A.S.A. (www.asamilano30.org), Associazione Comunità Emmaus, ARCOBALENO AIDS ODV.

Sono state interessate almeno 8 regioni del Nord (Emilia-Romagna, Lombardia, Piemonte), del Centro (Lazio e Toscana), del Sud Italia e isole (Campania, Puglia, Sardegna).

Nel primo semestre dopo una kick-off-call (14/12/2020), sono iniziate le attività relative all'Obiettivo 1 di Formazione (FAD) degli operatori. Il programma del corso presentato a febbraio 2021 alla Formazione dell'INMI, ha ricevuto l'approvazione a fine marzo e accreditato, per poter essere svolto dal 4 maggio 2021. Stante la pubblicazione su GU del 24/04/2021 del DM 17/03/2021 con la possibilità di estendere l'attività del test rapido in ambito associativo anche al personale laico, il corso è stato aggiornato per poter soddisfare anche l'obiettivo 4. Il corso è stato condotto in tre giornate (4, 11 e 18 maggio 2021) ed ha visto la partecipazione di più di 380 persone. Il Ministero della salute con DD 10/06/2021 ha avviato una procedura di valutazione per individuare gli enti del terzo settore e le organizzazioni della società civile autorizzati all'esecuzione di test rapidi HIV e per le altre IST in

[17] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3197_allegato.pdf

ambito comunitario. Uno dei requisiti richiesti è stato quello di avere svolto corsi di formazione per l'effettuazione di test rapidi in ambito comunitario anche a proprio personale non sanitario, come previsto dal DM 17/03/2021. A causa dell'intensa attività di organizzazione della formazione si è assistito ad un posticipo dell'attività di definizione dei protocolli. Inoltre, l'aver operato in un contesto pandemico COVID-19 ha determinato rallentamenti ed impedimenti riguardo l'azione assistenziale e di ricerca condotte dalle persone coinvolte nel progetto. Quindi le attività previste per gli obiettivi 2 e3 sono state posticipate e l'effettuazione delle indagini retrospettive sull'attività delle associazioni di offerta del test e valutazione del LtC delle persone identificate come reattive al test rapido. Per il raggiungimento dei due obiettivi è stata richiesta una proroga di sei mesi.

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale*	14.000,00 €
Beni e servizi	54.000,00 €
Missioni	0,00 €
Spese generali**	2.905,00 €
TOTALE	**70.905,00 €**

* *Le spese complessive della voce di personale non potranno essere superiori al 40% del costo totale del progetto (<28,362,00€)*

** *Le spese complessive della voce spese generali non potranno essere superiori al 7% del costo totale del progetto (<4,963,35€)*

Nel 2019 è stato finanziato il progetto: "***Registro Italiano per l'infezione da HIV in età pediatrica: la situazione epidemiologica in Italia***", assegnato all'Università degli Studi di Firenze. La durata del progetto prevista di 12 mesi, è stata prorogata a causa della pandemia da COVID-19 e ulteriormente prorogata di 6 mesi, il costo dell'iniziativa è di **Euro 35 452,50**.

In Italia, come nella maggior parte dei paesi industrializzati l'infezione da HIV in età pediatrica trasmessa per via verticale ha visto nell'ultimo decennio una riduzione drastica. Questo grazie alle strategie di prevenzione della trasmissione perinatale (terapia antiretrovirale in gravidanza, controllo della viremia materna nel *peripartum*, parto cesareo elettivo nelle donne con viremia rilevabile, allattamento artificiale e profilassi con antiretrovirali al neonato).

In tal modo il tasso di trasmissione madre-figlio dell'infezione da HIV si è pressoché azzerato.

Tuttavia, in un numero seppure limitato di casi, ancora oggi alcuni bambini possono infettarsi e questo deve essere considerata un'opportunità persa. Infatti alcune donne (in particolare alcune donne gravide extracomunitarie) non effettuano il test per HIV in gravidanza, o non ritirano il risultato oppure non effettuano la terapia in maniera adeguata. In taluni casi lo stato di sieropositività viene identificato nel post-partum ed è necessario intraprendere una profilassi combinata con antiretrovirali al neonato che non sempre riesce a ridurre il rischio di acquisire l'infezione.

Inoltre, alcuni bambini nati in paesi ad elevata endemia, possono giungere in Italia ed essere identificati con affetti da infezione da HIV solo perché sintomatici.

Per valutare l'entità del fenomeno e definire le caratteristiche dell'infezione da HIV nel bambino è necessario avvalersi di un'ampia casistica seguita regolarmente nel tempo.

Il "Registro Italiano per l'infezione da HIV in età pediatrica" fu istituito nel 1985.

Pur non costituendo il Registro un sistema di sorveglianza, (la partecipazione è a titolo volontario), la copertura raggiunta (grazie all'alto numero di Centri partecipanti distribuiti su tutto il territorio nazionale) e soprattutto il disegno di tipo prospettico dello studio hanno permesso di ottenere una tra le più grosse casistiche a livello mondiale. L'interscambio di notizie fra i centri che afferiscono al Registro, la stretta collaborazione con le autorità istituzionali e la cooperazione con qualificati istituzioni internazionali (i.e. National Institute of Health, NIH; Medical Research Council, MRC; Paediatric European network for treatment on AIDS, PENTA) permettono di utilizzare in modo ottimale l'ampia gamma di dati disponibili.

In oltre 30 anni il Registro ha arruolato oltre 12.000 bambini con infezione da HIV o nati da madre sieropositiva, regolarmente seguiti nel tempo. Questo grosso sforzo, che ha visto coinvolti negli anni oltre 100 centri distribuiti su tutto il territorio nazionale (di cui oltre 30 ancora attivamente collaboranti), ha già fornito risultati significativi sulle problematiche connesse all'infezione da HIV in età pediatrica (vedi pubblicazioni). Inoltre, tra i vari clinici coinvolti si è costituito un vero proprio network che permette un costante e aggiornato interscambio di informazioni e pareri. Pertanto, oltre agli interrogativi nuovi che intendiamo affrontare nel corso dei prossimi anni di lavoro, desideriamo proseguire nella nostra opera di coordinamento tra i medici che affrontano i diversi aspetti del problema.

I metodi per la raccolta dati del Registro sono quelli in atto da anni. In particolare, ai maggiori centri pediatrici italiani e a tutti i colleghi che ne hanno fatto richiesta sono state fornite apposite schede per la segnalazione e il follow-up di bambini con infezione documentata da HIV o nati da madre sieropositiva. Sono state differenziate una scheda per la prima segnalazione del caso, e schede di follow-up. Fra queste una, più dettagliata, serve per i bambini esposti o infetti, un'altra, più sintetica,

per quelli sieronegativizzati. L'intento è stato quello di ridurre al minimo i tempi di acquisizione dei dati, per avere più tempo disponibile per il loro inserimento, controllo ed elaborazione.
La scheda di segnalazione contiene dettagli riguardo la terapia antiretrovirale (ARV) materna, informazioni circa la terapia assunta dalla donna prima della gravidanza, l'eventuale interruzione prima del concepimento e/o nelle prime settimane di gestazione e i motivi della sospensione.
L'inserimento nel data base è suddiviso fra i 2 Centri coordinatori (Firenze e Torino), ove avviene altresì la verifica della congruità dei dati riportati, con l'aiuto anche di una data manager che ha disegnato il software e che collabora con i centri in grado di fornire dati in formato elettronico.
I dati raccolti sono memorizzati su programma appositamente disegnato, presso entrambi i Centri coordinatori. Si procede inoltre al controllo di eventuali errori di input (per alcuni centri l'inoltro dei dati avviene per via telematica).
Infine si procede, nelle due sedi, all'elaborazione dei dati, anche con il supporto di esperti statistici.

Al 10/01/2020 risultavano complessivamente segnalati al Registro 12.000 bambini, dei quali 11.717 nati da madre HIV+. Di questi, a tale data, 741 erano ancora in stato di infezione non definita, 1659 infetti, 9317 non infetti. Dei 1659 infetti, 403 (età mediana 217 mesi) erano ancora in follow-up presso i centri afferenti al Registro, 474 erano persi al follow-up nel corso degli anni, 327 trasferiti a centri di infettivologia dell'adulto, 455 deceduti (età mediana al decesso:43 mesi).

La maggior parte delle madri HIV+ (60%) provenivano da aree ad elevata endemia per HIV, rappresentando la tossicodipendenza attualmente un fattore minoritario (<10%) di rischio per l'infezione nelle madri. Il 4% delle madri avevano a loro volta acquisito l'infezione in epoca perinatale dalla madre HIV+.

I pazienti con infezione da HIV da trasmissione perinatale seguiti dai centri del Registro allo stato attuale sono 444; 331 sono inoltre stati seguiti fino ad oggi e sono attualmente in transizione ai centri di infettivologia dell'adulto, 454 sono deceduti, 404 sono stati persi.

Come già specificato si tratta di uno studio multicentrico, al quale, tutti i Centri nazionali che seguono bambini con infezione da HIV o nati da donne sieropositive, possono partecipare. L'elaborazione dei dati, che consente l'approfondimento di tematiche specifiche e fornisce risposte su problematiche mirate, avviene con cadenza annuale e permette un aggiornamento della situazione epidemiologica, clinica, laboratoristica e terapeutica dell'infezione da HIV in età pediatrica in Italia. I dati aggiornati vengono raccolti in una brochure distribuita e discussa con tutti i Centri partecipanti in occasione del Workshop e inviata altresì alle autorità istituzionali nazionali e a coloro che ne fanno richiesta e rappresenta una mappa completa ed esaustiva della situazione dell'infezione in campo pediatrico.

Punto cruciale della presente ricerca è costituito infine dalla possibilità di riunioni periodiche fra tutti i centri partecipanti, che permette la standardizzazione dei metodi e dei criteri diagnostici e terapeutici, la verifica del lavoro svolto e l'analisi critica dei dati raccolti, nonché di delineare le future strategie di lavoro. Inoltre, negli ultimi anni, nel corso del Workshop annuale sono stati invitati esperti in campo epidemiologico, virologico, immunologico, clinico e terapeutico che hanno relazionato sulle novità legate all'infezione da HIV e sulle esperienze con i soggetti adulti. Pertanto, oltre ad essere un momento di condivisione dell'esperienza maturata, l'incontro ha altresì assunto le caratteristiche di un momento di aggiornamento, di formazione e di divulgazione con grande interattività tra gli esperti e i pediatri/infettivologi dei Centri partecipanti.
Il progetto si inserisce nelle strategie nazionali di lotta all'AIDS.

OBIETTIVO GENERALE: L'obiettivo principale del Registro Italiano è quello di delineare le peculiarità epidemiologiche dell'infezione da HIV nella popolazione pediatrica, ovvero in soggetti con caratteristiche profondamente diverse da quelle dell'adulto.
La vastità della casistica raggiunta nel corso degli anni, costituita da soggetti seguiti prospetticamente, offre la possibilità di studiare in dettaglio l'andamento nel tempo delle nascite da madre HIV+, dei fattori di rischio materni in bambini che hanno acquisito l'infezione nonostante la larga diffusione delle strategie di prevenzione, dei bambini diagnosticati come affetti da infezione da HIV tardivamente, degli adolescenti che acquisiscono l'infezione da HIV per via orizzontale, attraverso rapporti a rischio non protetti.

OBIETTIVO SPECIFICO 1: valutare i cambiamenti temporali e geografici delle nascite da madre HIV+ in Italia, e dei fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione, delle diverse strategie impiegate per la prevenzione della trasmissione madre-bambino dell'HIV e della loro applicabilità nelle donne HIV+ immigrate nei bambini nati da madri HIV+ o con infezione perinatale da HIV.

OBIETTIVO SPECIFICO 2: valutare il tasso di trasmissione attuale in Italia dei bambini nati da madre HIV+

OBIETTIVO SPECIFICO 3: Comunicare i risultati in ambito istituzionale (Ministero, ISS) e diffondere i risultati in ambito socio-sanitario e nell'ambito delle società scientifiche pediatriche.

Relativamente all'Obiettivo specifico n° 1: Il tasso di trasmissione dell'infezione madre-figlio nell'intera casistica negli ultimi 5 anni è risultato del 1,14% (95%LC: 0,14-2,13%). In 100 casi (negli ultimi 10 anni) la sieropositività è stata riscontrata per la prima volta in gravidanza o peri-partum. In questo sottogruppo il tasso di trasmissione dell'infezione madre-figlio è risultato del 6%, suggerendo che, in sottogruppi a rischio, il test per HIV dovrebbe essere ripetuto in gravidanza.

In 4/6 (66,67%) non era stato intrapreso alcun trattamento antiretrovirale per prevenire la trasmissione. Nella maggior parte delle situazioni (65%) si trattava di donne partorienti in Italia, ma provenienti da aree con alta endemia di infezione (prevalentemente Nigeria, Africa sub Sahariana, paesi dell'Est europeo).

Inoltre, nella casistica del Registro Italiano, negli ultimi 5 anni, rispetto agli anni precedenti, è diminuita la proporzione di donne (attualmente circa il 60%) che partoriscono mediante cesareo elettivo, in particolare per l'elevata proporzione (> 90% di donne con carica virale (VL) *undetectable* al parto). Particolare attenzione si è posto nel valutare l'uso intrapartum della zidovudina (AZT) nelle donne HIV positive in Italia, strategia ancora utilizzata nell'era dell'U=U (*undetectable*=untransmissible). Quest'approccio non fornisce una protezione aggiuntiva se il VL materno al parto sia <50 copie/mL. Su 796 gravidanze, l'uso di AZT e.v. era riscontrato nel 60.5% delle donne nelle quali la carica virale non era disponibile, mentre, in rapporto ai valori dell'HIV RNA, è stato registrato un utilizzo del 88%, 100%, 77% and 80%, rispettivamente in caso di >1000, tra 400 e 1000, tra 50 and 399, e <50 copie/mL, indicando che la profilassi con AZT e.v. durante il parto/travaglio è ancora troppo utilizzata, soprattutto nelle donne con VL indosabile.

Nel 2020 non è stato possibile richiedere ed ottenere la segnalazione dei casi da parte dei centri partecipanti sparsi su tutto il territorio nazionale, a causa della pandemia COVID (che ha visto particolarmente impegnati i medici che operano nei reparti di infettivologia pediatrica in Italia).

A maggio 2021 è stato predisposto l'invio della richiesta ai centri delle nuove segnalazioni dei casi di bambini nati da madre HIV+ o dei bambini con infezione da HIV.

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Unità Operativa: ***Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze***		
Risorse	**Razionale della spesa**	**EURO**
Personale	- 2 segretari esperto nell'input dei dati x 6 mesi - 1 medico per verifica dati e contatti con centri per 3mesi	*18.000* *3.500*
Beni	*-1 PC* *-stampante*	2500
Servizi	*Organizzazione Workshop centri partecipanti e pubblicazioni*	*10.000*
Missioni	contatti con centri partecipanti	952,50
Spese generali	materiale di consumo-	500
totale		**35.452,50**

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)"* finanziato nel 2018, affidato agli Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma, a causa dell'emergenza COVID-19, la durata prevista di 24 mesi è stata prorogata di ulteriori 6mesi; il costo dell'iniziativa è di **Euro 30.000,00.**

Questo progetto è stato avviato con obiettivo di superare le barriere allo screening per IST delle popolazioni più a rischio e per valutare la percorribilità di sistemi di diagnosi rapida per le principali infezioni, posti in corner diagnostici temporanei (point-of-care-test o POC) individuati fuori dall'ospedale e in spazi propri dei luoghi di incontro della comunità MSM, come circoli, saune, bar, ecc.

La pandemia da COVID-19 ha pesantemente influito sulle attività del progetto e sul raggiungimento dei suoi obiettivi. Questa crisi si è dimostrata un ostacolo quasi insormontabile per un progetto che spostava attività di screening e fino a poco tempo fa erano appannaggio dei soli ambienti sanitari, fuori dai confini dell'ospedale e dentro i luoghi di vita sociale della popolazione target dell'intervento. Proprio in quei luoghi di incontro che la pandemia avrebbe reso infrequentabili e oggetto di prolungata chiusura forzata. Probabilmente la pandemia ha avuto sul progetto anche un'altra influenza. La scarsa copertura dello screening, evidenziata dalla bassa numerosità dei testati raggiunta dopo la ripresa post-pandemia, suggerisce che latri fattori potrebbero aver influito sulla disponibilità della comunità MSM romana ad accedere allo screening:

i) Una diversa percezione del rischio sessuale personale indotto dalle restrizioni anti-COVID-19:

ii) Una sfiducia verso iniziative di carattere sanitario che non fossero dirette verso il solo rischio COVID-19;

iii) Un allontanamento delle persone più a rischio sessuale dalle iniziative promosse dalle ONG vicine alla comunità LGBTQ.

Alla luce degli scarni dati disponibili sulle ripercussioni della pandemia sui comportamenti sessuali della popolazione generale non è stato possibile trarre delle conclusioni definitive.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2018[18] e 2019[19].

[18] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2991_allegato.pdf
[19] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3099_allegato.pdf

PIANO FINANZIARIO GENERALE

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

La somma complessiva spesa ammonta ad € 18.613,80.

Programma CCM – Area Progettuale 2021[20]

È stato adottato con DM 29 settembre 2021[21] il Programma annuale di attività per il 2021 del CCM.
In considerazione della mission prioritaria del CCM, volta a contrastare le emergenze di salute pubblica legate anche alle malattie infettive e diffusive e al bioterrorismo, nell'attuale scenario emergenziale, si è ritenuto opportuno, anche per il 2021, orientare l'intera programmazione alla promozione di interventi correlati alla pandemia da SARS-CoV-2.
Il programma 2021, coerentemente con il nuovo Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025, adottato con Intesa Stato Regioni il 6 agosto 2020, intende supportare e sostenere le Regioni nel promuovere interventi mirati a dare risposte e soluzioni concrete finalizzate al superamento dell'emergenza che favoriscano un ritorno alla normalità. Occorre pertanto avviare sia interventi che, in continuità con il programma 2020, potenzino le attività di sorveglianza e controllo nonché di contenimento della circolazione del virus, sia interventi di prevenzione e promozione della salute a sostegno degli effetti sulla salute correlati al COVID-19.
Nell'ambito dell'Area Progettuale, in considerazione dell'emergenza Covid-19 si è ritenuto opportuno, come per la precedente annualità, assicurare una forte coesione tra tutti gli stakeholder al fine di creare, sul fronte emergenziale, delle esperienze il più possibile condivise e di promuovere l'utilizzo di linguaggi e strumenti comuni nella risposta e nel contrasto all'attuale pandemia.

In tale area i comitati hanno pertanto identificato sette macro-progettualità, identificando l'Ente capofila che dovrà assicurare il pieno coinvolgimento il coinvolgimento delle Regioni individuate e degli Istituti centrali definendo, in accordo con i medesimi, compiti, ruoli e finanziamenti.

Della disponibilità economica per il 2021, pari a 7.847.600,00€ salvo accantonamenti, circa il 61% è stato ripartito a favore delle linee progettuali e il restante 39% sulle cosiddette Azioni Centrali[22].

Nel 2018 è stato finanziato 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 prevista di 24 mesi, è stato prorogato di ulteriori 6 mesi a causa dell'emergenza COVID-19; 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,

[20] https://www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/2375&idP=740&idF=1350
[21] https://www.ccm-network.it/imgs/C_27_MAIN_page_1460_1_file.pdf
[22] https://www.ccm-network.it/imgs/C_27_MAIN_page_1460_2_file.pdf

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.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2018[23].

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
*Personale** - -	*180.000*
Beni - -	*47.600*
Servizi - -	*159.000*
Missioni - -	*34.800*
Spese generali -	*28.600*
Totale	*450.000*

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

È stato finanziato, nel 2019, dal Ministero della salute il Progetto: ***Sperimentazione di nuovi modelli organizzativi integrati ospedale-territorio per la prevenzione e il controllo delle IST: percorsi diagnostico-assistenziali agevolati ed offerta di screening gratuiti mirati***, affidato all'Istituto Superiore di Sanità, della durata di 24 mesi, prorogata di 6 mesi causa COVID-19; il costo dell'iniziativa è di **Euro 320.000,00**[24]**.**

L'obiettivo generale del progetto è lo sviluppo di nuove reti multidisciplinari integrate ospedale-territorio (hub-spoke), finalizzate all'attuazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati e all'offerta di screening gratuiti mirati per le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST).

Obiettivo specifico 1: Sviluppare modelli innovativi per la creazione di reti basate su centri ospedalieri/universitari multidisciplinari ad alta qualità di cura per le IST (hub) integrati con le strutture del territorio (spoke), che riducano le barriere all'accesso ai servizi, e che siano potenzialmente flessibili sulla base delle diverse realtà socio-demografiche e regionali

[23] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2991_allegato.pdf
[24] http://www.ccm-network.it/imgs/C_27_MAIN_progetto_597_0_file.pdf

Obiettivo specifico 2: Individuare i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità di cura ad impronta multidisciplinare.
Obiettivo specifico 3: Pianificare e sperimentare l'attivazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati per le IST.
Obiettivo specifico 4: Valutare la fattibilità e la sostenibilità di interventi di prevenzione, quali: campagne gratuite di screening (dirette in particolare a popolazioni chiave quali giovani, MSM, migranti, donne, persone a rischio per HIV, ecc.), offerta gratuita di selezionate prestazioni diagnostiche ad alto impatto clinico-preventivo, interventi di informazione mirata a popolazioni target.
Obiettivo specifico 5: Elaborare un documento tecnico finale di riferimento che definisca modelli organizzativi per la prevenzione e il controllo delle IST, di facile trasferibilità ad altre realtà geografiche. Divulgare i risultati sia tramite pubblicazioni scientifiche nazionali ed internazionali, sia attraverso l'organizzazione di un evento finale aperto al pubblico.
Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2019[25]

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale*	100.500,00
Beni	41.700,00
Servizi	115.400,00
Missioni	42.900,00
Spese generali	19.500,00
Totale	320.000,00

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

[25] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3099_allegato.pdf

Riassegnazioni 2019 – spese per attività di programmazione e sorveglianza a tutela della salute umana

Nel 2019, è stato finanziato dal Ministero della salute il Progetto: '***Sviluppo di strumenti tecnici e pratici per lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST nel contesto scolastico***' affidato all' Università di Pisa, della durata di 27 mesi, incluso un periodo di *inception* di 3 mesi per la gestione delle pratiche amministrative, prorogato di ulteriori 6 mesi causa COVID-19; il costo dell'iniziativa è di **Euro 300.000,00.**

L'Obiettivo generale del progetto è di promuovere, anche in relazione agli aspetti affettivi ed emozionali, la salute sessuale e di prevenire la trasmissione di malattie sessualmente trasmesse nei giovani attraverso lo sviluppo di un modello di intervento educativo da attuare nelle scuole.

Alcune delle attività previste si basano sul coinvolgimento di una o più associazioni, che abbiano comprovata esperienza nella attuazione di interventi nelle scuole nelle regioni individuate, da identificare all'avvio del progetto. In particolare si farà riferimento alla rete di associazioni radicata a livello nazionale e afferente alla sezione M del Comitato Tecnico Sanitario (CTS), quali Caritas Italiana, LILA ONLUS- Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS, AnlAIDS Onlus, C.I.C.A. Coordinamento Italiano Case Alloggio per persone con HIV/AIDS, CNCA – Coordinamento Nazionale Comunità di Accoglienza, NPS Italia Onlus, ASA (Associazione Solidarietà AIDS), DIANOVA, Associazione Essere Bambino, Centro Nazionale per il Volontariato – CNV, ARCIGAY, Croce Rossa Italiana, Forum AIDS Italia - Gruppo Pro-positivo BETA 2, e Circolo di cultura omosessuale Mario Mieli.

Le aree geografiche selezionate per la conduzione del progetto sono regione Lombardia (Nord); regione Toscana (Centro-Nord); regione Lazio (Centro); regione Puglia (Sud). Tuttavia le attività di *desk review* e *call for good practice* potranno essere rivolte anche ad altre regioni/aree del territorio nazionale, assicurando così una maggiore rappresentatività e inclusività delle attività progettuali.

Il progetto prevede lo sviluppo di un documento tecnico di riferimento che definisca le linee di indirizzo e strumenti didattici per l'attuazione attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST nel contesto scolastico. Tale documento sarà di interesse nazionale e come tale trasferibile a tutte le aree del territorio nazionale. In particolare, si prevede anche l'attuazione di interventi pilota, sulla base dei contenuti sviluppati durante il progetto, che possano quindi assicurare la validità e l'efficacia degli strumenti proposti in una varietà di contesti scolastici sia nel nord, che nel centro e sud Italia

Obiettivo specifico 1: Identificazione di opportuni riferimenti documentali nazionali ed internazionali e identificare buone pratiche nel territorio

Obiettivo specifico 2: Elaborazione di un documento di riferimento per lo sviluppo di interventi educativi da attuare nelle scuole

Obiettivo specifico 3: Sviluppo di un pacchetto di strumenti per l'implementazione degli interventi educativi da attuare nelle scuole

Obiettivo specifico 4: Divulgazione dei risultati sul territorio nazionale.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2019[26]

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
*Personale**	114.500,00
Beni	7.200,00
Servizi	136.863,00
Missioni	23.737,00
Spese generali	17.700,00
Totale	300.000,00

** Le spese complessive della voce di personale non potranno essere superiori al 40% del costo totale del progetto. In tale voce per il personale di ruolo di tutte le unità operative non è previsto costo.*

[26] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3099_allegato.pdf

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

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

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

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

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

È possibile consultare l'elenco dei progetti e degli enti pubblici che li hanno realizzati alla pagina:
http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=200&area=AIDS&menu=vuoto

Nel 2021 la Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute ha pubblicato l'Avviso pubblico[27] per individuare enti pubblici interessati al comune svolgimento delle rispettive competenze nel settore della lotta all'AIDS, quali istituti di ricerca od università, tramite la conclusione di accordi di collaborazione su uno specifico progetto. In considerazione dei fondi disponibili per l'esercizio finanziario 2021 pari a € 115.911,00, da erogare quale contributo alle spese sostenute dagli enti proponenti/esecutori dei progetti, la Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS ha individuato un'area tematica sulla quale concentrare l'intero contributo economico del Ministero, dal titolo: "Sperimentazione e valutazione di una strategia informativa e comunicativa di prevenzione HIV rivolta ai giovani realizzata mediante social media". Il Comitato di valutazione (composto da rappresentanti del Ministero della Salute e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario), previsto nell'avviso pubblico dell'8 luglio 2021 e istituito con decreto dirigenziale del 20 settembre 2021, ha valutato l'unica proposta progettuale pervenuta "***StInGS- Stop «aidiesse»: informazione giovane per la salute dei giovani. Sperimentare e valutare nuove strategie via social media***" Dipartimento Scienze Politiche e Sociali, Alma Mater Studiorum Università di Bologna – www.dsps.unibo.it.

Uno dei problemi più rilevanti, nel quadro nazionale, è che in Italia tra il 40-60% delle persone sieropositive riceve una diagnosi tardiva, apprendendo di essere state contagiate solo quando è loro

[27] https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=267

diagnosticata una fase avanzata dell'infezione da HIV: la proporzione di queste diagnosi tardive non sembra diminuire sostanzialmente dal 2010.

Un'ipotesi potrebbe essere quella che uno dei fattori principali del fenomeno discenda da una diminuita visibilità pubblica e sociale (Thompson 2020) del rischio HIV, che influenza una bassa percezione del rischio nella popolazione generale e soprattutto in quella giovanile. È come se la consapevolezza del contagio HIV rispetto ad altri temi socio-sanitari abbia subìto il ritmo dei processi socio-culturali che Hilgartner e Bosk (1988) studiano nei termini di "ascesa e declino dei problemi sociali", in cui gli attori che abitano diverse arene nello spazio pubblico influenzano la salienza gerarchica delle tematiche poste all'ordine del giorno dell'attenzione di gruppi e individui. Può quindi darsi, nella fattispecie, che molti abbiano ritenuto - a fronte della minore visibilità del problema HIV rispetto all'ultimo ventennio del secolo scorso – che il virus sia stato eradicato grazie all'elevata efficacia dei trattamenti, o che comunque il rischio di contagio sia basso grazie ad essi, facendo rilevare disinformazione sull'importanza temporale del loro avvio. Anche altri fattori potrebbero influire, legati al timore di incappare nello stigma che soprattutto all'inizio lo ha caratterizzato (Herzlich 1989) e che per molti potrebbe ancora caratterizzarlo riducendo l'adesione a comportamenti di prevenzione (Turan et al. 2017). Vanno inoltre considerati i cambiamenti culturali che caratterizzano soprattutto le fasce giovani della popolazione a proposito di rappresentazione della sessualità e comportamento sessuale, rendendo più agevole la pratica del sesso e gli incontri in generale, ma non sempre altrettanto loro accessibile-applicabile l'informazione che le istituzioni offrono (Scarcelli et al. 2021).

Questi elementi inducono a ritenere che oggi sia quanto mai importante rendere raggiungibile e accessibile in canali adeguati per i giovani una tematizzazione informativa sull'HIV (e sulle IST in genere), che porti alla loro attenzione e restituisca adeguata visibilità pubblica ad un problema per loro saliente: come praticare una sessualità piacevole, capace di ridurre al minimo, con le varie forme di prevenzione o di diagnosi precoce, il rischio di malattie infettive come HIV e IST, contrastando l'idea che si tratti di malattie infettive poco pericolose, mentre sono molto diffuse e costituiscono un problema rilevante per la loro salute e la salute pubblica in generale, anche secondo l'OMS. Diventa quindi essenziale prevedere uno strumento informativo che aumenti la consapevolezza dei giovani circa la possibile prevenzione dei rischi connessi a comportamenti sessuali.

Esistono dunque accanto ai dati e problemi generali circa l'andamento dell'infezione HIV due temi di fondo che meritano approfondimento in relazione alle caratteristiche di questo specifico progetto:

a) la scarsa visibilità-accessibilità pubblica del problema, a cui si accompagna una scarsa sensibilità in termini di considerazione e conoscenza approfondita delle IST e dell'HIV, particolarmente

preoccupante nelle fasce di età più giovani, con riferimento soprattutto alle vie di trasmissione sessuale;

b) la tendenza ad effettuare il test in modo tardivo, con effetti negativi, oltre che sulla conoscenza della propria sieropositività e contagiosità, anche sulla possibilità di trattamento.

Sia in una ricerca di Gfk Eurisko (2014) sia nella survey a suo tempo realizzata per il Ministero della salute da Zani e Lalli (2009) si evidenziavano la contraddittorietà delle conoscenze e la bassa percezione del rischio: ad esempio poco meno della metà degli intervistati tende a mostrare una conoscenza superficiale o persino inesistente; la stragrande maggioranza (85% nei dati Eurisko) ritiene che il problema non riguardi gli eterosessuali, ma poi una parte rileva comunque la pericolosità di rapporti con persone sieropositive; inoltre, significativamente, le percentuali di scarsa o nulla conoscenza tendono ad aumentare al diminuire del titolo di studio e risultano basse per i più giovani e gli adulti di mezza età, quasi a segnalare un effetto "coorte" per il tipo di sensibilizzazione a cui si era stati esposti nei periodi precedenti (Zani e Lalli 2009: 62). Circa il fenomeno della diagnosi tardiva, utile è stato anche il lavoro curato da Borghi et al. (2009) che, considerando sia i *late testers* (effettuano il test con esiti associati ad elevata probabilità di evoluzione in AIDS conclamato) sia gli Aids *presenters* ritenuti in condizioni di AIDS conclamato, già segnalava la tendenza ad un andamento rivelatosi in pratica costante nel tempo. Ora, tenuto conto che le terapie antiretrovirali hanno registrato progressi, e che la trasmissione in via sessuale si stima influenzata da mutamenti sociali e culturali, proprio tale costante di situazione immunitaria compromessa in troppe diagnosi tardive richiede prevenzione. I problemi di salute che l'AIDS conclamato crea sono molteplici e, in mancanza di ulteriori farmaci o vaccini risolutivi, l'unica possibilità per frenarne la diffusione è favorire una prevenzione che si basi su alti livelli di conoscenza sulle modalità di trasmissione, sui comportamenti idonei e sulle effettive, non miracolose possibilità terapeutiche disponibili. Occorre quindi intervenire per aumentare lo scarso orientamento informativo sull'AIDS, soprattutto facendo riferimento ad una fascia d'età giovanile post-adolescenziale (18-25 anni) che - ipotizziamo - non solo rileva maggiore probabilità di pratica sessuale ma può anche costituire un *relais* informativo importante per gli adolescenti e i cosiddetti Millennials; occorre fare riferimento in questa medesima fascia d'età anche a variabili relative a genere, orientamento sessuale, titolo di studio, condizione lavorativa o scolastica, tipo di utilizzo e credibilità attribuita a fonti informative algoritmiche (Lalli 2015; AgCom 2020), distribuzione e origine territoriale, orientamento religioso.

Se assumiamo l'ipotesi che anche il maggiore o minore "*priming*" del problema nell'agenda del dibattito pubblico e di quello mediatico influisca sia sulla percezione di rilevanza sia sulla diffusione delle conoscenze relative, potremmo chiederci se la molteplicità e l'ibridazione oggi esistente fra i canali d'informazione classici e le fonti algoritmiche costituite dai social media non possano essere

efficacemente utilizzate per far sì che i giovani di oggi acquisiscano una conoscenza dei rischi legati all'HIV/AIDS superiore anche agli adulti di oggi. Sembrerebbe sia in gran parte diminuito – sebbene non del tutto sparito - il *digital* divide soprattutto fra le classi d'età giovanili, se si guarda ai dati più recenti di Audiweb di giugno 2021 secondo cui l'84,5% circa delle persone fra 18 e 24 anni ha fatto uso almeno una volta in un mese di internet (e fra questi l'81% lo fa attraverso smartphone o altro device mobile). Tuttavia, esiste un divario fra le diverse parti del paese, registrando maggiore frequentazione di internet al Nord e minore nel Sud e le isole, con una differenza pari a poco meno del 10%. Inoltre, i dati AgCom (2020) sulla fruizione dell'informazione fra i giovani, fanno rilevare un fenomeno di «*information divide*», nel senso che il forte orientamento giovanile alla ricerca di informazione si rivolge soprattutto alle fonti dette algoritmiche (il web 2.0); l'ipotesi è che l'informazione tradizionale «rischi di deprimere, invece di stimolare, le nuove generazioni che non si sentono rappresentate, per tipologia di contenuti […], per punti di vista, per stili di comunicazione. […] In definitiva, l'elevata domanda di informazione tra i giovani si scontra, di fatto, con i molteplici limiti derivanti dall'attuale offerta, innescando una specie di ghettizzazione dei giovani nel mondo della rete, spesso unico medium in grado di dare voce alle loro esigenze informative (e non solo). Le diverse combinazioni di media utilizzati per informarsi indicano la maggiore dipendenza delle coorti più giovani da una sola fonte informativa, quasi sempre internet». Si rischierebbe, secondo gli esperti dell'Autorità Garante della Comunicazione, una frattura generazionale nell'accesso all'informazione: «Ciò fa venir meno un collante sociale derivante da una narrazione più condivisa di ciò che succede nel mondo». Tale distanza dei giovani da fonti informative tradizionali è tanto più probabile quando si parla di temi che considerano tipicamente connessi alla loro subcultura, come per la sessualità (Scarcelli et al. 2021). Inoltre, la mancanza di strumenti ed esperienze, specie nelle fasce economicamente più svantaggiate, esacerba il rischio di dipendere da un solo canale o fonte informativa, diminuendo ancor più l'accessibilità effettiva al capitale di conoscenze potenzialmente disponibili. Il dato Agcom (2020) indica anche che quasi un quarto dei cittadini con meno di 35 anni appartenenti a famiglie con reddito basso (il 22,5%) non si informa affatto, di contro meno del 10% nella fascia di reddito superiore.

Oltre a queste importanti differenze, quasi tutti gli studi, incluso il Digital News Report del Reuters Institute (2020), ritengono ormai evidente che le coorti giovanili si informano in modo diverso rispetto ai loro genitori, poiché per aggiornarsi utilizzano prevalentemente i social media. Guardando ai dati Audiweb del giugno 2021 (anno in cui, come nel 2020 la pandemia Covid-19 ha un po' rivoluzionato la dieta mediatica di tutti, facendo certo aumentare l'utilizzo dei social network e degli Instant messaging, ma anche quello di mezzi più tradizionali come il telegiornale), scopriamo che quasi l'87% degli utenti del web accedono ai social media, trascorrendo in media quasi 17 ore in un mese (ore che

verosimilmente aumenterebbero se potessimo rilevarli per le coorti giovanili), mentre l'85% circa dedica mediamente soltanto un'ora ai siti specializzati di informazione.

Un ultimo aspetto riguarda la differenza nel tipo di piattaforma social privilegiata per fascia d'età, sebbene dati precisi e coincidenti siano di difficile utilizzo comparativo, per modalità di rilevazione differenti. FEICOM (2016) conferma la centralità dei social media e della messaggistica istantanea specie fra i più giovani, evidenziando un leggero arresto di Facebook fra i giovani, nonostante risulti essere il SM più utilizzato dai maschi (39,9%) e dagli adolescenti (37,8%).

In generale, possiamo affermare che se Facebook e YouTube appaiono i canali social con la più diffusa e distribuita frequentazione, il primo sembra diventare sempre più popolato di adulti, mentre Tik Tok ha subìto un'ascesa sorprendente nel nostro paese nelle coorti giovani, ma certamente Instagram resta ben saldo al terzo posto come diffusione e sembra al momento uno dei social media più frequentati dai 18-24nni. Instagram ha visto nascere al suo interno anche nuovi *digital born outlets*, vere e proprie agenzie di informazione e comunicazione rivolte ai giovani e fatte da giovani appositamente per Instagram (ad es. Will_ita o Torcha, che si sono aggiunte di recente a The vision, Freeda, Fanpage ed altri già esistenti su siti web, a differenza di questi ultimi Insta-neonati) (Lalli e Capelli 2021).

L'ipotesi di lavoro proposta è seguire l'esempio di queste "agenzie giovani" e cercarne eventuali possibili partnership, privilegiando in questa fase un canale social – verosimilmente Instagram – per costruire un discorso sulla sessualità giovane che sappia prevenire e ridurre il più possibile i rischi di contagio e/o di diagnosi tardiva. L'obiettivo: dare rinnovata visibilità pubblica ad un tema di grande interesse per i giovani, aumentando l'accessibilità e l'applicabilità dell'informazione (Scheufele e Tewksbury 2007) su HIV (e IST) per quei pubblici giovani che si sono allontanati (o sono stati allontanati) dalle fonti tradizionali. In altre parole, ci si propone di:

a) costruire una pagina social che in collaborazione con comunicatori professionisti offra contenuti fruibili in particolare dalla fascia giovanile 18-25nne, attirandone l'attenzione sul tema di una sessualità piacevole e proprio per questo attenta a ridurre il più possibile i rischi di contagio HIV e IST; essa dovrà utilizzare modalità informative dotate di innovazione e apertura ai linguaggi visivi e testuali a cui i giovani sono abituati; piattaforme come Instagram, forniscono ad esempio, opportunità di tipologie diverse di contenuti, diversi per i post, i Reels o le Stories;

b) realizzare reti di partnership, anche mediante *branded content*, con una o più agenzie info-comunicative presenti sul social utilizzato, per ridare diritto di *priming* nell'agenda informativa sulle IST e l'HIV, facendo leva sull'indubbia salienza per i giovani e per la loro salute e benessere e non escludendo che grazie ai fenomeni di ibridazione fra media ciò favorisca ulteriore visibilità al problema anche su altre piattaforme e ad altri canali informativi.

La nozione di rischio andrà declinata non su toni negativi, che deprimerebbero l'interesse invece di coltivarlo, ma rinforzando l'idea che 'tanto meglio si sa praticare il sesso' quanto più si pratica prevenzione. Desiderio di sapere e accesso-visibilità-applicabilità dell'informazione per i giovani sono dunque i due pilastri cruciali del progetto, ritenendo che quanto più alta è una consapevolezza riconosciuta come propria (il cosiddetto *empowerment*) tanto più idonei saranno i comportamenti anche in termini di ricaduta positiva sulla salute individuale e collettiva.

Inoltre la sperimentazione di una pagina social per i giovani e con i giovani e di una *partnership* con quelle agenzie d'informazione giovane che coprono pubblici diversi della medesima fascia d'età potrebbe costituire un tassello concreto di una strategia comunicativa integrabile, replicabile e in grado di proseguire nel tempo.

Per esplorare e individuare contenuti specifici, tipo di piattaforma più idonea e opportunità di *partnership* per un *branded content* inserito in precisi piani editoriali (da non confondere con singole 'puntate pubblicitarie'), si prevede una prima fase di approfondimento-insight dello scenario di riferimento, facendo tesoro anche degli eventuali risultati della ricerca compiuta dal Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio, in collaborazione con alcune Associazioni, componenti della Sezione M del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute, con capofila il CNCA.

L'analisi esplorativa, prevista per un massimo di 6 mesi, consiste: a) nell'elaborazione secondaria di dati di ricerca anche in riferimento alle modalità informative sui social media; b) nella rilevazione mediante alcune interviste ai gestori di piattaforme social di informazione *digital born* rivolte ai giovani, in qualità sia di testimoni privilegiati sia di eventuali futuri interlocutori di partnership; c) conversazioni di gruppo in presenza o online (*focus corpus* o *world café*, a seconda degli interlocutori e delle contingenze richieste dall'andamento pandemico) con almeno 30 giovani 18-25nni di genere e orientamento sessuale diverso, e con titolo di studio, status lavorativo o scolastico, reddito e distribuzione territoriale differenti (distribuiti in regioni del nord, centro e sud-isole). Tale esplorazione potrebbe anche fornire spunti per l'elaborazione di contenuti, oltre che offrire utile comprensione qualitativa dei livelli di accesso all'informazione e di consapevolezza del rischio manifestati. Il nucleo centrale del progetto consiste nell'implementazione della campagna per 12 mesi attraverso una piattaforma social, come sopra indicato. La verifica di efficacia costituisce il lavoro negli ultimi 6 mesi come esame complessivo, ma accompagnerà man mano anche il percorso di implementazione dei contenuti, in quanto si servirà di strumenti di rilevazione collegati alla struttura stessa dei social: analisi quantitativa delle metriche e dell'engagement; analisi quali-quantitativa dei commenti selezionando dei periodi/campione e dei contenuti/campione per testarne progressivamente l'efficacia; selezione di un piccolo gruppo composto dagli utenti più attivi, per intervistarli mano a

mano rendendoli partecipi e invitandoli a diventare co-costruttori e *peer-ambassadors* (o *peer-to-peer opinion influencers*) dei contenuti della pagina.

L'uso dei SM risulta essere estremamente diffuso tra i giovani. Per questo motivo può rappresentare a pieno titolo un canale preferenziale per raggiungere e dialogare con questo ampio gruppo target. La fruizione di piattaforme e specifici contenuti può influenzare la messa in atto di comportamenti a rischio e, in tal senso, anche interventi mirati sulle suddette piattaforme potrebbero risultare efficaci per l'adozione di stili di vita più salutari (Albalawi e Sixsmith 2015; Ilakkuvan et al., 2019). Ad esempio, uno studio su 204 adolescenti e giovani ha evidenziato come il 25% ritenesse che i SM potessero fornire loro utili informazioni e modelli di salute (Hausmann et al. 2017). Vi è un crescente numero di evidenze che suggerisce come i SM possano essere uno strumento di coinvolgimento per progetti sulla salute nei giovani; inoltre, rispetto ai metodi di reclutamento tradizionali i vantaggi includono costi in parte ridotti e selezione sulla base di dati sociodemografici, con la possibilità di raggiungere gruppi target più specifici (ad esempio giovani LGBT+). Anche CNCA indica quale risultato della Consensus Conference svolta nel progetto Newtech che l'analisi e gli esperti tendono a concordare sul fatto che i SM possano essere validi canali di comunicazione e coinvolgimento dei giovani anche per quanto riguarda la salute (Whitaker et al. 2017).

Il progetto considera importante prevedere, per un'attenta verifica di fattibilità e per maggiori evidenze scientifiche, una fase esplorativa per valutare se e quanto privilegiare una pagina di questo o quel social media per la fascia d'età 18-25 anni sul tema prescelto, o se orientare maggiore sforzo e maggiori risorse nella costruzione di una rete di partnership con pagine informative per i giovani che già abbiano pubblici di riferimento affini al nostro target.

Le due maggiori criticità riguardano, infatti: a) il rischio di contenuti testuali o visivi che catturino solo effimero intrattenimento o cadano nelle trappole tipiche della spettacolarizzazione social che si chiuderebbe entro opposti orizzonti polemici senza sollevare effettivo interesse e dibattito informativo; b) l'utilizzo delle risorse umane e finanziarie necessarie per realizzare sia una pianificazione editoriale di lungo periodo per una propria pagina social sia per le partnership collegate al *branded content*. In entrambi i casi, per trovare soluzione si conta molto, oltre che sulla fase esplorativa, su una verifica costante e sui primi passaggi d'implementazione della pagina social: il funzionamento dei SM, degli *analytics* e la considerazione accurata delle rispettive opportunità di contenuti propri e di contenuti branded, insieme al percorso di valutazione in itinere intrapreso con i co-costruttori dovrebbero permettere verifiche attente e dati rilevanti sulla cui base assumere le decisioni migliori lungo tutto il progetto.

Le associazioni coinvolte che si riconoscono nell'Unità Operativa 2 con capofila CNCA (Anlaids, Arcigay, CICA, LILA, Circolo Mario Mieli, Comunità San Benedetto al Porto, Gruppo Abele), 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 prevenzione HIV.
La stessa trasferibilità degli interventi e dei contenuti sarà verificata e garantita dai social media gestiti dalle 8 associazioni coinvolte nel progetto che, attive sia sul territorio sia sul web (attraverso siti, social media e fora), possono facilmente trasferire *outputs* ed *outcomes* progettuali.
Il progetto si colloca in continuità con le azioni del Piano Nazionale AIDS relativamente alla comunicazione rivolta ai giovani con strumenti via web e con il Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025; esso, pur essendo delineato a livello nazionale e ancora in fase di definizione a livello regionale, sottolinea l'importanza di consolidare l'attenzione alla centralità della persona, la consapevolezza e l'agire responsabile.
OBIETTIVO GENERALE: Favorire tra giovani adulti 18-25nni visibilità al rischio HIV (e IST) per promuovere consapevolezza e orientare il comportamento alla prevenzione

OBIETTIVO SPECIFICO 1: Esplorare la fattibilità di a) una pagina social sui temi della sessualità giovane per favorire informazione sui modi di ridurre i rischi di contagio o di mancato riconoscimento dell'infezione HIV (e IST); b) una rete di *partnership* con *branded content* in agenzie informative *digital born* sui social media e rivolte ai giovani; c) evocazione di fonti e contenuti informativi legati alla sessualità e all'HIV da parte di un piccolo campione di convenienza composto da 18-25nni di diversa estrazione e orientamento

OBIETTIVO SPECIFICO 2: Implementare una strategia comunicativa volta a sperimentare l'uso di almeno una piattaforma social (es.: Instagram) con proprio profilo e/o con la partnership di agenzie *digital born* rivolte a diversi pubblici 18-25nni per attirare l'interesse dei giovani 18-25nni al fine di garantire accessibilità e applicabilità delle informazioni che collegano HIV e IST ai comportamenti sessuali dei giovani (con attenzione al genere e ai diversi orientamenti sessuali)

OBIETTIVO SPECIFICO 3: Verificare l'efficacia comunicativa e l'effettivo accesso all'informazione e alla sua applicabilità in termini di *engagement* e saperi prodotti e rilevati, orientando la valutazione anche verso la capacità della sperimentazione di essere integrabile e replicabile nel più lungo periodo da parte di associazioni o istituzioni interessate, con la medesima strategia o mediante integrazione di più strumenti; la verifica è svolta attraverso una valutazione in itinere e finale (con studio attento degli *analytics*, coinvolgimento di un campione selezionato di utenti attivi, invitati a commentare e co-costruire contenuti, trasformandoli in "*peer-to-peer opinion*

influencer" del brand StIngS e dei suoi contenuti, realizzazione di analisi quali-quantitativa di un campione mirato di commenti e interventi)

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale* - UO1: 1 Docente ricercatore di ruolo; 1 ricercatore senior assistente alla ricerca 3 addetti Segreteria tecnico-amministrativa - UO2: 1 Coordinatore comunicazione - 1 Coordinatore gruppo associazioni, 2 Addetti di segreteria tecnico-amministrativa.	€ 44.000,00
Beni	----------
Servizi - UO1: 1 borsa di studio e ricerca per rilevatore junior - UO2: costi per l'implementazione delle strategie di social marketing e contributo alle altre associazioni coinvolte	€ 62.798,00
Missioni - Personale UO2	€ 1.000,00
Spese generali - UO1 - UO2	€ 8.113,00
Totale	**€ 115.911,00**

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

Nel 2020 la Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute ha pubblicato l'Avviso pubblico[28] per individuare enti pubblici interessati al comune svolgimento delle rispettive competenze nel settore della lotta all'AIDS, quali istituti di ricerca od università, tramite la conclusione di accordi di collaborazione su uno specifico progetto. In considerazione dei fondi disponibili per l'esercizio finanziario 2020 pari a **€ 115.911,00**, da erogare quale contributo alle spese sostenute dagli enti proponenti/esecutori dei progetti, la Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS ha individuato un'area tematica sulla quale concentrare l'intero contributo economico del Ministero, dal titolo: "*Analisi dell'impatto dell'emergenza COVID-19 sui servizi per le persone con HIV, ospedalieri ed extra-ospedalieri, anche gestiti dalle associazioni. Studio per l'individuazione, nello scenario attuale e futuro, di modelli e strumenti per una nuova presa in carico congiunta della persona con HIV*". Il Comitato di valutazione (composto da rappresentanti del Ministero della Salute e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario), previsto nell'avviso pubblico del 4 agosto 2020 e istituito con decreto dirigenziale del 9 ottobre 20120, ha valutato l'unica proposta progettuale pervenuta **"*L'impatto di COVID-19 sui processi e gli esiti della***

[28] https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=223

***cura delle persone con HIV*"** presentata dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS.

Le attività del progetto prevedono di indagare l'impatto della pandemia sul CoC di HIV in maniera estesa sul territorio nazionale. Verranno interessati almeno 6 centri ospedalieri in alcune regioni del Nord (Lombardia, Emilia Romagna), del centro (Lazio e Toscana) e Sud Italia (Campania, Puglia) che si occupano della gestione delle PLWHIV su cui fare una valutazione oggettiva dell'impatto della pandemia sui servizi offerti alle PLWHIV. Come indicato nel bando, sono state già coinvolte 10 Associazioni con specifica competenza nel campo della lotta all'AIDS, radicate nel territorio, di cui 6 (AnlAIDS, LILA, Caritas, CICA, CNCA e SIMM) con presenza nazionale nelle 3 aree geografiche citate ed in più di 5 regioni.

OBIETTIVO GENERALE: Analisi e valutazione dell'impatto dell'emergenza COVID-19 sui servizi per le persone con HIV e valutazione per l'individuazione di un nuovo modello condiviso di presa in carico delle PLWHIV.

Obiettivo specifico 1: Valutazione oggettiva dell'impatto dell'emergenza COVID-19 sui servizi per le persone con HIV in coorti cliniche.

Obiettivo specifico 2: Survey qualitativa in operatori sanitari sull'impatto dell'emergenza COVID-19 nella gestione dei PLWHIV.

Obiettivo specifico 3: Valutazione dell'impatto in PLWHIV dell'emergenza COVID-19 (questionario).

Obiettivo specifico 4: Censimento delle attività effettuate dalle Associazioni di vicariato nell'assistenza e mantenimento in Care delle PLWHIV, con analisi dei risultati ottenuti.

Obiettivo specifico 5: Censimento delle attività di telemedicina effettuati per mitigare l'impatto dell'emergenza COVID-19 nella gestione dei PLWHIV.

Obiettivo specifico 6: Survey sulla conoscenza e propensione all'impiego della telemedicina in operatori e PLWHIV (e Associazioni).

Obiettivo specifico 7: Proposta/individuazione di un nuovo modello congiunto di presa in carico delle PLWHIV per mezzo dell'analisi delle attività precedentemente svolte.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2020[29].

[29] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3197_allegato.pdf

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale	46.000,00 €
Beni e servizi	54.700,00 €
Missioni	7.100,00 €
Spese generali	8.111,00 €
TOTALE	**115.911,00 €**

Nel 2019 è stato finanziato il progetto "***Definizione di una metodologia standardizzata per il monitoraggio del Continuum of Care di HIV in Italia***", coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS.

In considerazione dei fondi disponibili per l'esercizio finanziario 2019 pari a **€ 115.911,00**, da erogare quale contributo alle spese sostenute dagli enti proponenti/esecutori dei progetti, la Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS ha individuato un'area tematica sulla quale concentrare l'intero contributo economico del Ministero, dal titolo: '*Studio di fattibilità per mettere a sistema una procedura di raccolta dati sulla popolazione con HIV in grado di descrivere la "cascade" non solo in termini generali, ma anche per genere e età e per popolazioni chiave'*.

L'Avviso Pubblico[30] è stato pubblicato sul Portale ministeriale. Il Comitato di valutazione (composto da rappresentanti del Ministero della Salute e della Sezione del volontariato per la lotta contro l'AIDS del Comitato Tecnico Sanitario), previsto nell'avviso pubblico del 6 agosto 2019 e istituito con decreto dirigenziale del 14 ottobre 2019, ha valutato l'unica proposta progettuale pervenuta. La proposta, che ha rispettato i requisiti di ammissibilità, è stata valutata positivamente dal Comitato che le ha assegnato un punteggio di 80 e ne ha pertanto approvato il finanziamento.

Come indicato nel bando, sono state già coinvolte sette associazioni con specifica competenza nel campo della lotta all'AIDS, radicate nel territorio, di cui tre (LILA, CARITAS e CNCA) con presenza nazionale nelle tre aree geografiche citate ed in più di cinque regioni.

Il progetto appare coerente con le azioni previste dal Piano Nazionale di Interventi contro HIV e AIDS che si articolano anche in una serie di azioni a livello regionale. In particolare, il progetto si propone di fornire una serie di strumenti di monitoraggio in accordo a quanto in merito a "Continuità di cura. Inizio della terapia antiretrovirale, aderenza e mantenimento in cura" e più in generale alle diverse azioni finalizzate al miglioramento del continuum of care in HIV.

OBIETTIVO GENERALE: Definire delle metodologie standardizzate per l'analisi del Continuum of Care (CoC) a diversi livelli ed utilizzando diverse fonti di dati per la produzione routinaria di stime aggiornate.

[30] http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=207

Obiettivo specifico 1: Definire una metodologia standardizzata a livello nazionale per la stima del CoC globale e per sottogruppi di popolazione, basata sui dati di sorveglianza nazionale e sui dati di coorti cliniche.

Obiettivo specifico 2: Definire l'applicabilità a livello regionale della metodologia sviluppata a livello nazionale per la stima del CoC.

Obiettivo specifico 3: Definire di una metodologia standardizzata per la stima della Retention in Care delle persone con HIV a livello regionale, basata su dati Amministrativi

Obiettivo specifico 4: Definire di una metodologia standardizzata per la stima della Retention in Care delle persone con HIV in centri clinici sentinella.

Obiettivo specifico 5: Valutare la fattibilità di produzione di stime del CoC in popolazioni chiave che restano "invisibili" nei sistemi/coorti (es: sex-workers, transgender, IDU attivi) attraverso indagini gestite da associazioni.

Per approfondimenti su Razionale, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2019[31].

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
Personale	45.000,00 €
Beni e servizi	55.600,00 €
Missioni	7.211,00 €
Spese generali	8.100,00 €
TOTALE	**115.911,00 €**

Nel 2018, il Ministero della salute ha finanziato il progetto: "*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 la pagina dedicata[32]

[31] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3099_allegato.pdf
[32] http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_10_1_1_atti_1_1.jsp?lingua=italiano&id=191

L'Obiettivo generale del progetto è quello di 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. L'analisi delle conversazioni web, da un punto di vista computazionale, può offrire nuovi spunti informativi intorno alla percezione del tema HIV: i risultati (convalidati da un panel di esperti e basati su evidenze scientifiche) saranno da considerarsi integrativi di precedenti survey. Nella pratica, gli interventi potranno avere una natura sperimentale ed essere veicolati ai medesimi canali web da cui provengono le informazioni; potrà essere valutata un'efficace campagna informativa ad hoc, diretta a un pubblico specifico, mediante opportune tecniche di storytelling.

Per approfondimenti su Dati relativi al fenomeno, Obiettivi, Metodi e Risultati attesi, consultare la Relazione al Parlamento 2018[33].

Per la relazione finale consultare la pagina dedicata[34]

PIANO FINAZIARIO GENERALE

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

[33] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2991_allegato.pdf
[34] https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_200_12_file.pdf

Ricerca Finalizzata e Ricerca Corrente[35]

Il Ministero della salute finanzia progetti triennali di ricerca finalizzata nell'ambito di un periodico bando, di solito concernente risorse cumulate di due esercizi finanziari, rivolto ai seguenti destinatari istituzionali individuati dall'art. 12-bis, comma 6, del D. Lgs. 502/1992: Regioni e Province Autonome; Istituto superiore di sanità; Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali; Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici e privati; Istituti zooprofilattici sperimentali; Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro.

In relazione ai progetti di **ricerca finalizzata**, è tutt'ora in corso la fase di valutazione dei progetti da selezionare nell'ambito dell'ultimo bando pubblicato, avente ad oggetto anche le risorse finanziarie imputabili all'anno 2021.

Per quanto concerne, inoltre, l'attività di **ricerca corrente** realizzata dagli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico nell'anno 2021 con l'apposito finanziamento ministeriale, così come in generale per i progetti finanziati con tutti i finanziamenti ministeriali erogati, i relativi dati sono disponibili e direttamente consultabili al link https://areapubblica.cbim.it/areapubblica/home, nell'apposita sezione del sito del Consorzio di bioingegneria e informatica medica.

[35] http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=793&area=Ricerca%20sanitaria&menu=finalizzata
https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4234&area=Ricerca%20sanitaria&menu=corrente

Finanziamenti Legge 5 giugno 1990, n. 135

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 riconfluiscano 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.

Attività dell'Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

Le attività dell'Istituto Superiore di Sanità (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 nazionale e internazionale ((Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri, Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca, Istituzioni private italiane, Comunità Europea, OMS, Global Fund, Global Vaccine Enterprise, Bill & Melinda Gates Foundation, e istituzioni governative o private di altri paesi).

I. **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 stati molto ridotti e non corrispondono alle esigenze necessarie alla lotta contro questa malattia, anche al fine di ridurre il carico economico sul Sistema Sanitario Nazionale.

Ci sono, infatti, ancora molti aspetti della malattia che non sono chiari e che devono essere indagati e/o richiedono interventi decisi di sanità pubblica. Per citarne solo alcuni:

- Sempre più evidenze indicano che, nella popolazione generale italiana, la frequenza di forme genetiche di HIV differenti da quella che per anni è stata la prevalente in Italia e di forme portatrici di mutazioni, che conferiscono resistenza all'azione dei farmaci, è in costante e deciso aumento. Queste forme possano essere trasmesse ad individui non ancora in terapia e quindi diffondersi nella popolazione. Per questo motivo un continuo monitoraggio delle varianti genetiche di HIV è un'azione di sanità pubblica necessaria e fondamentale per limitare la diffusione di nuove forme genetiche di questo virus.
- Recenti indagini epidemiologiche ed epidemiologico/molecolari di sorveglianza dell'infezione da HIV e più in generale delle malattie sessualmente trasmesse o trasmesse attraverso il sangue (es. epatite B ed epatite C) in popolazioni fragili, quali immigrati, tossicodipendenti, uomini che fanno sesso con uomini e nella comunità dei detenuti (una comunità chiusa e sovraffollata in strutture spesso fatiscenti), dimostrano che la probabilità di trasmettere queste infezioni e la tubercolosi in queste popolazioni è estremamente elevata.

- È necessario implementare nuove strategie per prevenire l'infezione o ridurre la velocità di progressione della malattia, 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.
- È fondamentale migliorare le strategie di gestione dei pazienti in terapia antiretrovirale da molti anni, poiché questi 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, osteopatie, dislipidemie e disturbi della salute mentale. L'aumentata frequenza di queste patologie viene complessivamente inquadrata come la risultante dell'invecchiamento precoce, a cui vanno incontro anche le persone che rispondono bene alla terapia.
- I dati epidemiologici continuano a dirci che si deve 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.
- Alcuni meccanismi patogenetici ed immunopatogenetici dell'infezione da HIV non sono assolutamente chiari. Si pensi, ad esempio, 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.
- Sono ancora enormi i problemi legati all'aderenza alla terapia contro l'HIV a cui conseguono una ridotta efficacia dei farmaci ed un aumento delle resistenze agli stessi. Per questo è pressante la necessità di implementare nuovi interventi terapeutici.
- Infine, esiste la 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.

Si deve, inoltre, sottolineare, l'impatto che la pandemia da COVID-19 ha avuto, e sta avendo, sia sulla gestione del paziente HIV infetto, che sulla prevenzione dell'infezione o malattia, come anche sulla ricerca sull'HIV/AIDS. In particolar modo, la pandemia da COVID-19 ha determinato un effetto disastroso e che sarà difficilmente superabile su sistemi sanitari già fragili, quali, per esempio, quelli dei Paesi in via di sviluppo, sebbene varie organizzazioni internazionali stiano collaborando con i

governi e le organizzazioni locali per migliorare i servizi alle persone HIV-infette. Per esempio, l'introduzione di strategie di quarantena, distanziamento sociale e autoisolamento ha portato all'impossibilità di accedere con continuità ai test per la diagnosi di HIV/AIDS. In aggiunta, nei pazienti trattati, i regimi terapeutici per l'HIV/AIDS hanno subito modifiche e ritardi durante la pandemia da COVID-19, a causa dello spostamento di interi settori ospedalieri verso il trattamento dei pazienti con COVID-19 (Jiang et al., 2020). È anche da notare che, per controllare la trasmissione della pandemia COVID-19 e per la produzione o acquisto di vaccini contro Sars-CoV-2, una rilevante quota dei fondi di sanità pubblica è stata destinata a questi obiettivi, riducendo così le risorse stanziate per i servizi di cura dell'HIV/AIDS (Von Bogdandy e Villarreal, 2020). Infine, anche la ricerca nel campo dell'HIV/AIDS ne ha risentito, poiché molti laboratori di ricerca hanno preferito spostare i loro interessi nel campo della ricerca su Sars-Cov-2/COVID-19, a causa degli ingenti fondi stanziati in questo campo.

Quanto sopra esposto indica che l'HIV/AIDS non è assolutamente una malattia sotto controllo, per ottenere il quale sono invece necessari impegni economici adeguati per 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 migliorare la qualità di vita dei pazienti e di limitare i costi futuri per la Sanità Pubblica.

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 2021 relativi alle diagnosi effettuate entro il 31 dicembre 2020.

In questa relazione il numero delle nuove diagnosi di infezioni da HIV relative al 2020 può essere sottostimato a causa delle ripercussioni della pandemia di COVID-19. La diminuzione dei casi potrebbe dipendere da uno o più dei seguenti fattori: ridotto numero di test effettuati (minore accesso spontaneo al test, minore offerta del test da parte dei servizi sanitari, minor numero di iniziative di screening), maggior ritardo di notifica e, in ultimo, una reale diminuzione dell'incidenza da HIV dovuta alle restrizioni governative per contrastare la pandemia da COVID-19.

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. Dal 2017 la scadenza per l'invio dei dati dalle regioni al COA è stata anticipata a maggio al fine di allinearsi alle scadenze stabilite dall' European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Si sottolinea che i dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV relativi agli ultimi anni e in modo particolare al 2020 possono essere sottostimati a seguito di un ritardato invio di alcune schede dai centri clinici ai centri di coordinamento regionale. Tale fenomeno, che è comune ai sistemi di sorveglianza delle malattie infettive, può essere particolarmente accentuato per l'ultimo anno e per singola regione. Il ritardo di notifica dell'anno 2020 potrebbe essere ancora più accentuato rispetto ai tre anni precedenti a causa dell'impatto del COVID-19 sulla sorveglianza HIV.

Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Nel 2020, l'incidenza dell'infezione HIV è di 2,2 nuove diagnosi per 100.000 residenti. Rispetto all'incidenza riportata dai Paesi dell'Unione Europea, l'Italia si posiziona al di sotto della media europea (3,3 nuovi casi per 100.000 residenti).

L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è aumentata nella seconda metà degli anni '80, raggiungendo un picco di 26,8 nuovi casi per 100.000 residenti nel 1987 per poi diminuire gradualmente negli anni '90 fino a stabilizzarsi dal 2000 intorno ad un'incidenza media di 6-7 casi per 100.000 residenti. Dal 2012 l'incidenza mostra un andamento in 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 anni 2015-2017.

Nel 2020, le incidenze più alte sono state registrate nelle regioni:Valle D'Aosta (4,0 per 100,000 abitanti), Liguria (3,9 per 100,000 abitanti), Provincia Autonoma (PA) di Trento (3,7 per 100,000 abitanti) e Lazio (3,6 per 100,000 abitanti). Le incidenze più alte si presentano nelle regioni e province del Centro-Nord.

Distribuzione geografica delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Nel periodo 2012-2020 sono state segnalate 29.513 nuove diagnosi di infezione da HIV, relative agli anni e alle regioni che raccoglievano tali segnalazioni. La regione che nel 2020 ha segnalato il maggior numero di casi è stata il Lazio, a seguire l'Emilia Romagna e la Toscana.

Dal 2012 si osserva una diminuzione delle nuove diagnosi HIV, che appare più evidente nel 2018 (3.012) e 2019 (2.473) e ancora più rilevante nel 2020 (1.303).

Le regioni che hanno un numero di casi residenti maggiore rispetto ai casi segnalati hanno "esportato" casi in termini assistenziali e sono state nel 2020: Piemonte, Lombardia, le Province Autonome di Trento e Bolzano, Marche, Calabria, Sicilia e Sardegna. Le regioni che presentano più casi segnalati rispetto ai casi residenti hanno "importato" casi da altre regioni; nel 2020 sono state: Liguria, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Abruzzo e Puglia.

Genere ed età alla diagnosi di infezione da HIV.

Dal 2012 al 2020 il rapporto M/F alla diagnosi HIV è aumentato passando da 3,7 a 4 casi in maschi per ogni caso in femmine.

Escludendo le persone di età inferiore ai 15 anni diagnosticate con HIV, soltanto per le femmine si osservano ampie variazioni dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione, che passa da 36 anni (range interquartile - IQR: 29-45 anni) nel 2012 a 40 anni (IQR: 32-51 anni) nel 2020; per i maschi l'età mediana passa da 38 anni (IQR: 31-47 anni) nel 2012 a 40 anni (IQR: 31-51 anni) nel 2020.

L'andamento dell'età mediana alla diagnosi di infezione da HIV cambia in base alle principali modalità di trasmissione (MSM, eterosessuali maschi, eterosessuali femmine e IDU). Dal 2012 al 2020 per gli MSM l'età mediana aumenta lievemente passando da 36 a 38 anni, per gli eterosessuali maschi aumenta da 41 a 45 anni, per le eterosessuali femmine da 35 a 41 anni e per i consumatori di sostanze per via iniettiva (Injecting Drug Users- IDU) si osserva una diminuzione da 40 a 36 anni. 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 la classe 60-69 anni con 86,5% di maschi e 13,5% di femmine. Nel 2020, l'età mediana è superiore tra gli italiani (44 anni - IQR: 34-53) rispetto agli stranieri (34 anni -IQR: 28-43).

Le più alte proporzioni di MSM si riscontrano nella fascia di età 25-29 anni (63,2%). Le più alte proporzioni di eterosessuali maschi si osservano invece nella classe di età 60-69 anni (41,9%). La classe con la più alta proporzione di eterosessuali femmine è 50-59 anni (21,1%). Nel 2020 sono riportate 7 diagnosi in età pediatrica (0-14 anni) di cui 6 bambini di nazionalità stranierà e 1 bambino italiano con madre straniera.

La classe di età 25-29 anni (13,1% dei casi delle nuove diagnosi di infezione da HIV) ha riportato l'incidenza più alta (5,5 nuovi casi per 100.000 residenti). Le incidenze per classi di età presentano valori di circa quattro volte superiori nei maschi rispetto alle femmine.

Modalità di trasmissione.

La distribuzione delle nuove diagnosi di infezione da HIV per modalità di trasmissione mostra, come da almeno 10 anni, la proporzione maggiore di casi è attribuibile alla trasmissione sessuale, che nel 2020 si è attestata 88,1%. Dal 2012 la percentuale dei casi attribuibili a trasmissione eterosessuale (maschi e femmine) è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 42%, mentre la proporzione di casi attribuibili a trasmissione tra MSM nello stesso periodo è gradualmente aumentata dal 38,2% nel 2012 al 45,7% nel 2020.

La modalità di trasmissione risulta "non riportata" per il 7,9% (103 casi) delle diagnosi segnalate nel 2020.

Nel 2020, la modalità "trasmissione verticale" ha contribuito per lo 0,5% (7 casi) del totale delle diagnosi.

Dal 2012 il numero più elevato di diagnosi è riportato ogni anno negli MSM. Per tutte le modalità di trasmissione si osserva, dal 2012, una costante diminuzione del numero di casi.

La proporzione maggiore di MSM si osserva nel Lazio (56,5 %), quella di eterosessuali maschi in Lombardia (33,3%) e di eterosessuali femmine in Emilia-Romagna (30%).

Nei capoluoghi di regione la proporzione più alta di MSM si osserva a Firenze (66,7%) a seguire la proporzione più elevata di eterosessuali maschi è riportata a Roma (29,7%), mentre la proporzione più elevata di eterosessuali femmine si riscontra a Bologna (32,1%). Per gli IDU la proporzione più alta è nella regione Campania e nel suo capoluogo (rispettivamente 5,5% e 7,8%)

L' incidenza più elevata di nuove diagnosi di infezione da HIV è stata osservata nella Provincia di Roma (4,4 casi per 100.000 residenti) e Bologna (3,8 casi per 100.000 residenti).

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

I dati sul numero dei linfociti CD4 alla prima diagnosi di infezione da HIV sono stati riportati nell'93,9% delle segnalazioni, con un miglioramento rispetto all'87,9% del 2019. Questo aumento è da attribuire probabilmente all'istituzione del nuovo Sistema di sorveglianza nella Regione Lazio, che ha inserito nel 2019 l'informazione dei CD4 nella scheda di sorveglianza. Dal 2015 aumenta la quota di persone a cui viene diagnosticata tardivamente l'infezione da HIV cioè con bassi CD4.

Nel 2020, la proporzione delle persone con un'infezione da HIV diagnosticate con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/µl è stata del 41%, mentre quella di coloro che avevano un numero di CD4 inferiore a 350 cell/µl era del 60%.

Nel 2020, il 59,1% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età > 50 anni ha riportato un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/µl, mentre il 45,5% delle nuove diagnosi di infezione da HIV con età < 25 anni ha riportato un numero di linfociti CD4 maggiore di 500 cell/µl. Nel 2020, il 67,6%

degli eterosessuali sia maschi che femmine riportava alla diagnosi un numero di linfociti CD4 inferiore a 350cell/µl, mentre il 27% degli MSM ha riportato un numero di linfociti CD4 maggiore di 500 cell/µl.

La percentuale di diagnosi tardive cresce nell'ultimo triennio specialmente negli MSM e negli eterosessuali maschi.

Stranieri con nuova diagnosi di infezione da HIV.

Dal 2017, si osserva una diminuzione del numero di nuove diagnosi HIV in stranieri (1249 casi nel 2017 e 413 nel 2020). La proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi oscilla da un minimo di 27,5% nel 2019 fino a 35% nel 2017, nel 2020 è pari a 32,6%.

Nel 2020, il 67,6% degli stranieri con nuova diagnosi HIV è costituito da maschi; l'età mediana alla prima diagnosi di infezione da HIV era di 34 anni (IQR 28-43). I rapporti eterosessuali rappresentano la modalità di trasmissione più frequente, il 28,1% degli stranieri era composto da eterosessuali femmine e il 24,7% da eterosessuali maschi. Gli MSM rappresentavano il 35,4% e gli IDU 1,9% delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri. Queste proporzioni sono rimaste più o meno stabili tra il 2012 e il 2020 con un leggero aumento per gli MSM nell'ultimo anno.

Motivo di effettuazione del test.

Le percentuali di nuove diagnosi HIV per motivo di effettuazione del test sono state calcolate su 1.240 segnalazioni (95,2%) per le quali è stato riportato il motivo di effettuazione del test.

Nel 2020, più di un terzo delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test per sospetta patologia HIV correlata o presenza di sintomi HIV (37,1%). Altri principali motivi di esecuzione del test sono stati: rapporti sessuali senza preservativo (17,2%), comportamenti a rischio generico (10 %), iniziative di screening/campagne informative (6,5%), diagnosi IST (infezioni sessualmente trasmesse)/sospetta IST (6%), controlli di routine (3,6%).

Confrontando tutte le modalità di trasmissione, la sospetta patologia HIV correlata rimane il motivo di effettuazione del test più frequente, con la percentuale più alta negli eterosessuali maschi (44,5%). I rapporti sessuali senza preservativo sono riportati più frequentemente negli MSM (22,6%) e nelle femmine eterosessuali (17,5%).

Infezioni recenti

Il Sistema di sorveglianza HIV è basato sulla notifica delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che non includono unicamente infezioni acquisite da poco tempo (infezioni recenti). Infatti, una persona può scoprire di essere HIV positiva anche molto tempo dopo il momento dell'infezione, come peraltro si evince dall'elevata proporzione di diagnosi in fase avanzata di malattia (persone con meno di 350

CD4 o con diagnosi di AIDS al primo test HIV positivo). La possibilità di identificare le infezioni recenti consente di: ottenere un quadro più realistico dell'epidemiologia attuale dell'infezione da HIV (non distorto dai casi di infezione avvenuti tempo addietro), stimare in modo più affidabile l'incidenza HIV, individuare i gruppi di popolazione maggiormente esposti all'infezione nel periodo recente, mirare efficacemente le azioni di prevenzione alle aree di rischio corrente.

Per individuare le infezioni recenti, varie Regioni si sono attivate utilizzando test e metodi diversi; alcune Regioni utilizzano il test di avidità anticorpale (AI), che permette di identificare le infezioni acquisite nel semestre precedente la diagnosi di sieropositività, mentre altre usano metodi differenti.

L'identificazione delle infezioni recenti fornisce indicazioni attendibili sulla diffusione attuale dell'epidemia, permette di ottenere una stima più precisa della reale incidenza HIV e consente di monitorare la quota di persone con nuova diagnosi HIV che hanno effettuato il test precocemente dopo un'esposizione a rischio.

Nel 2020, il 27,6% delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stato testato per infezione recente (n. 360) e la maggior parte di esse (90%) è stata testata in Piemonte, Emilia-Romagna e Lazio.

In queste tre Regioni è stato eseguito un test per infezione recente, rispettivamente nel 76,4%, 30,8% e 97,4% delle segnalazioni del 2020.

Tra le 360 nuove diagnosi valutate per identificare le infezioni recenti nel 2020, il 14,2% presenta un'infezione recente. La proporzione più alta di infezioni recenti è stata osservata negli MSM (22%) e negli IDU (15,4%). Le quote più basse sono state riscontrate negli eterosessuali nei maschi (2,4%) nelle femmine (8,8%).

Differenze si evidenziano anche tra italiani e stranieri, per i quali la quota di infezioni recenti è 15,7% nei primi e 10,7% nei secondi.

I dati sulle infezioni recenti possono essere condizionati da vari fattori quali: l'offerta del test HIV sul territorio, le campagne di sensibilizzazione o la percezione del rischio del singolo individuo. Una valutazione più robusta sulla percentuale e sulla distribuzione delle infezioni recenti richiederebbe che il test per identificarle venisse effettuato non in una parte ma in tutte le persone con una nuova diagnosi di HIV.

Nel 2020 si osserva che tra le persone che hanno seguito il test HIV per comportamenti sessuali a rischio o per adesioni ad iniziative di screening la proporzione di infezione recente è più alta (20,3%) rispetto a chi si è testato per sintomi o sospetta patologia HIV (11,6%).

Impatto dell'epidemia COVID-19 sulle nuove diagnosi di HIV in Italia

La pandemia globale di COVID-19 ha gravato fortemente sul sistema sanitario nazionale, provocando spesso delle discontinuità dell'attività dei servizi medici di routine. In Italia, al momento, non ci sono

dati sull'effetto della pandemia sull'andamento delle nuove diagnosi di infezioni da HIV. Per stimare l'effetto della pandemia, sono state analizzate le nuove diagnosi HIV segnalate nel 2020 al sistema di sorveglianza nazionale, confrontandole con i dati degli ultimi tre anni 2017-2019. In questo approfondimento le nuove diagnosi HIV segnalate negli ultimi quattro anni dal 2017 al 2020 vengono confrontate con quelle del 2020 evidenziando in tal modo per ogni anno una diminuzione delle nuove diagnosi HIV. Confrontando il 2020 con ciascuno gli anni precedenti, si è calcolato un decremento percentuale che andava dal 63,67% nel 2017 al 47,31% nel 2019, in media del 55,91%. Questa diminuzione è risultata: leggermente più accentuata nelle femmine, più elevata nei giovani di età inferiore ai 25 anni (in media: -62,99%) e nel Nord Italia (in media: -61,39%). La diminuzione percentuale delle nuove diagnosi HIV rispetto al 2020 è, invece, risultata più bassa nell'Italia centrale (in media: -52,79%) e in quella meridionale (in media: -58,03%). I "Late Presenters", ovvero i pazienti con CD4<350 o AIDS alla diagnosi, hanno presentato un calo inferiore rispetto alle diagnosi con CD4≥350: in media del -48,68% vs. -54,84%. In questo lavoro sono stati analizzati gli andamenti mensili delle nuove diagnosi HIV segnalate nel 2020 e confrontate con la media dei tre anni precedenti (2017-2019). Il decremento maggiore dei casi segnalati nel 2020 è avvenuto durante i mesi del primo "lockdown" (decremento medio Marzo - Maggio 2020: -71.99%). Durante la seconda ondata dell'epidemia COVID-19 (Ottobre-Dicembre 2020) si è osservata un'elevata riduzione dei casi segnalati (in media: -60,97%), se pur inferiore rispetto al primo "lockdown". Analizzando l'andamento delle diagnosi per mese e per area geografica si osserva che durante i mesi del primo "lockdown" nel Nord e nel Sud-isole si sono verificati i decrementi maggiori, rispettivamente in media di -76,63% e -75,33%. In sintesi, durante l'anno di pandemia COVID-19 vi è stato un calo delle nuove diagnosi HIV di circa il 56% rispetto ai tre anni precedenti. Tale diminuzione è risultata più elevata nei giovani, nel Nord Italia e minore al Centro. I "Late Presenters" hanno mostrato un decremento meno rilevante rispetto al resto delle diagnosi. La riduzione delle nuove diagnosi nel 2020 sembra essere stata più elevata durante il primo "lockdown".

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 annuale 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 World Health Organization (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.

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 2017 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'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) e il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (IRCCS) 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 2018 sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di "record linkagé", con quelli del Registro di mortalità dell'ISTAT. I dati sulla mortalità in persone con AIDS sono stati validati fino al 2018, ultimo anno disponibile nel database di mortalità dell'ISTAT. I dati di mortalità successivi al 2018 non vengono qui riportati perché non sono ancora disponibili i dati di mortalità dell'ISTAT.

Distribuzione temporale dei casi di AIDS

Nel 2020, sono stati diagnosticati 352 nuovi casi di AIDS segnalati entro maggio 2021, pari a un'incidenza di 0,7 per 100.000 residenti.

Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 dicembre 2020 sono stati notificati al COA 71.591 casi di AIDS. Di questi, 55.200 (77,1%) erano maschi, 812 (1,1%) in età pediatrica (< 13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio e 8.082 (11,3%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti (≥ 13 anni), era di 36 anni (min: 13; max: 88 anni) per i maschi e di 33 anni (min: 13; max: 84 anni) per le femmine.

L'andamento del numero dei casi di AIDS segnalati al RNAIDS, corretti per ritardo di notifica e l'andamento dell'incidenza di AIDS per anno di diagnosi evidenzia un incremento dell'incidenza dall'inizio dell'epidemia sino al 1995, seguito da una rapida diminuzione dal 1996 fino al 2000 e da una successiva costante lieve diminuzione.

Il numero dei casi di AIDS e dei deceduti per anno di decesso risulta essere in totale 46.366 persone al 31 dicembre 2018. Il numero annuale di nuovi casi corretto per ritardo di notifica e la stima dei casi cumulativi (viventi e deceduti) di AIDS al 31 dicembre 2020 è in totale 71.693 casi.

Casi prevalenti di AIDS

I casi prevalenti in un determinato anno sono tutti i casi diagnosticati in quell'anno, più quelli diagnosticati negli anni precedenti e vivi (anche per un solo giorno dell'anno considerato). I casi prevalenti rappresentano il numero dei casi ancora viventi nell'anno considerato. Il numero dei casi prevalenti è riportato fino al 2018. Gli anni successivi non sono riportati in quanto i dati del Registro di mortalità dell'ISTAT non sono ancora disponibili.

Distribuzione geografica

Nell'ultimo biennio 2019-2020 le Regioni che hanno presentato il maggior numero di diagnosi sono state, nell'ordine: Lombardia, Lazio e Emilia-Romagna.

L'incidenza di AIDS per Regione di residenza nell'anno di diagnosi 2020 permette il confronto tra aree geografiche a diversa densità di popolazione. Le Regioni più colpite sono, nell'ordine: PA di Trento, Lazio, Liguria, Marche, Lombardia e Toscana. 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.

La distribuzione dei casi cumulativi segnalati dall'inizio dell'epidemia, per Provincia di segnalazione e di residenza, indica che 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

2020. Tassi di incidenza particolarmente elevati si riscontrano a: Pistoia, Ascoli Piceno, Brescia, Lodi, Rovigo, Prato, Gorizia, Parma, Roma, Genova, Rieti Trento.

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 2001 la mediana era di 39 anni per i maschi e di 36 per le femmine, nel 2020 le mediane sono salite rispettivamente a 48 e 46 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di casi di AIDS in femmine tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-26%. La distribuzione dei casi per classe d'età e genere indica che il 65% del totale dei casi si concentra nella classe d'età 30-49 anni. In particolare, rispetto al 2000, è aumentata in modo rilevante la quota di casi di età ≥ 40 anni: per i maschi dal 44,1% nel 2010 al 71,8% nel 2020 e per le femmine dal 27,0% nel 2000 al 69,0% nel 2020.

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 49,9% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2020 sia attribuibile a persone che fanno uso di droghe per via iniettiva (IDU). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

Si osserva che in un decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dal 1,2% nel 2009-2010 allo 0,3% nel 2019-2020 per i maschi e dal 8,2% nel 2009-2010 all'1,1% nel 2019-2020 per le femmine) mentre è aumentata la quota degli eterosessuali con partner promiscuo (dal 96,5% nel 200-2010 al 98,7% nel 2019-2020 per i maschi e dal 88,3% nel 2009-2010 al 96% nel 2019-2020 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 2009, 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, di Wasting syndrome e di polmonite da Pneumocystis carinii.

Le tre patologie incluse nella definizione di caso del 1993 (carcinoma cervicale invasivo, polmonite ricorrente, tubercolosi polmonare) hanno contribuito per il 4,1% del totale delle patologie indicative di AIDS segnalate nel biennio 2019-2020.

Dal 2001 al 2020, si osserva che le infezioni parassitarie (criptosporidiosi intestinale cronica, isosporidiosi intestinale cronica, polmonite da Pneumocystis carinii, toxoplasmosi cerebrale) 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 delle infezioni fungine (candidosi polmonare ed esofagea, criptococcosi extrapolmonare, coccidioidomicosi disseminata, istoplasmosi disseminata) e un aumento delle infezioni virali (malattia sistemica da Cytomegalovirus inclusa retinite, infezione grave da Herpes simplex, leucoencefalopatia multifocale progressiva, polmonite interstiziale linfoide) mentre la proporzione delle infezioni batteriche (micobatteriosi disseminata o extrapolmonare, sepsi da salmonella ricorrente, tubercolosi polmonare, infezioni batteriche ricorrenti) è rimasta sostanzialmente stabile.

Trattamenti precedenti alla diagnosi di AIDS

Dal primo gennaio 1999 la scheda di notifica AIDS raccoglie alcune informazioni sul test HIV, carica virale e trattamento (ultimo test HIV negativo, viremia plasmatica alla diagnosi di AIDS, terapia antiretrovirale effettuata prima della diagnosi di AIDS, profilassi delle infezioni opportunistiche effettuata prima della diagnosi di AIDS). Il 64,3% dei casi diagnosticati nel 2001 non aveva ricevuto alcun trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS, mentre nel 2020 tale proporzione è salita al 78,4%. Dal 2001 al 2020 la proporzione dei casi non trattati per nazionalità è sostanzialmente stabile per gli stranieri, mentre per gli italiani si evidenzia un trend in crescita. Nel 2019-2020, il 15,3% dei pazienti con modalità di trasmissione sessuale (cioè attraverso contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, mentre tra gli IDU il dato è di circa il 55,0%.

Il quadro delle patologie di esordio è differente tra trattati e non trattati prima della diagnosi di AIDS. In particolare, si evidenzia tra i trattati una proporzione maggiore di candidosi (Polmonare ed esofagea) Wasting syndrome, linfomi (Burkitt, immunoblastico, cerebrale) e una percentuale minore di polmonite da Pneumocystis carinii, infezioni da Cytomegalovirus, toxoplasmosi cerebrale e Sarcoma di Kaposi.

Nel biennio 2019-2020 la principale patologia indicativa di AIDS per gli MSM e per gli eterosessuali è stata polmonite da Pneumocystis carinii, mentre per gli IDU è stata la candidosi (polmonare ed esofagea); il Sarcoma di Kaposi è la seconda patologia più riportata per gli MSM, la Pneumocystis carinii per gli IDU e le candidosi (polmonare ed esofagea) 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 48,2% nel 2000 al 80,4% nel 2020. Nell'ultimo quinquennio si è stabilizzata intorno al 70% dei casi. Nel periodo 2000-2020 tale proporzione è stata più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti sessuali (eterosessuale 69,7%, MSM 65,0%) e tra gli stranieri (72,2%). Questi risultati indicano che molti soggetti ricevono una diagnosi di AIDS avendo scoperto da poco tempo la propria sieropositività.

Casi di AIDS pediatrici

Nel 2020, non è stato diagnosticato alcun caso di AIDS nella popolazione pediatrica, cioè di età inferiore ai 13 anni. Dall'inizio dell'epidemia e fino al 31 dicembre 2020, fra i 71.591 casi di AIDS diagnosticati, 812 (1,1%) sono stati i casi pediatrici, ossia pazienti con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS (758 casi), o con età superiore ai 13 anni, ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (54 casi); complessivamente, dall'inizio dell'epidemia a oggi, sono stati riportati 740 (91,1%) casi a trasmissione verticale, 27 (3,3%) casi attribuibili a infezione tramite sangue e/o derivati e 45 (5,5%) 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 attribuirsi all'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 HIV positivi, che ritarda la comparsa dell'AIDS conclamato. Dei 740 casi pediatrici a trasmissione verticale, 362 (48,9%) sono figli di madre IDU, mentre 276 (37,3%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via sessuale.

I dati completi sulla sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS sono disponibili online sul sito del Ministero della salute al seguente link: www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=AIDS&menu=vuoto e sul sito dell'ISS www.iss.it/notiziario.

Impatto dell'epidemia COVID-19 sui nuovi casi di AIDS in Italia

E'stato analizzato l'impatto dell'epidemia COVID-19 sui nuovi casi di AIDS segnalati al RAIDS nel 2020 confrontando i nuovi casi di AIDS segnalati nel 2020 con i dati del triennio precedente (20172019). Nel periodo in studio il numero dei nuovi casi di AIDS segnalati al RNAIDS sono stati rispettivamente 800 nel 2017, 716 nel 2018, 605 nel 2019 e 352 nel 2020. Si osserva un decremento annuale di circa 100 segnalazioni nel primo triennio e quasi un dimezzamento dei casi nell'ultimo anno rispetto all'anno precedente. In questo approfondimento sono state analizzate le caratteristiche dei nuovi casi di AIDS segnalati nel periodo 2017-2019 a confronto con i casi riportati nell'anno 2020, stratificati per genere, classe di età alla diagnosi, modalità di trasmissione, area geografica di provenienza, tempo intercorso tra il 1° test HIV e la diagnosi di AIDS. Rispetto al triennio precedente, nel 2020 si rileva una proporzione maggiore di femmine, di persone di età 50-59 anni e di persone che hanno acquisito l'infezione attraverso rapporti eterosessuali. Viceversa, non si evidenziano differenze significative per area geografica di provenienza negli anni messi a confronto. Si osserva infine che la proporzione di persone con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è aumentata notevolmente passando dal circa il 74% nel triennio 2017-
2019 a più dell'80% nel 2020. Nei mesi di marzo ed ottobre del 2020 (corrispondenti con il primo e il secondo "lockdown"), diversamente da quanto accaduto negli anni precedenti, è stato diagnosticato il minor numero di casi di AIDS. Nel 2020 si evidenzia un picco di diagnosi nel mese di luglio, analogamente a quanto riportato anche per le diagnosi di nuove infezioni da HIV. In conclusione, durante l'anno di pandemia COVID-19 vi è stato un calo evidente delle nuove diagnosi AIDS, di circa il 50% rispetto ai tre anni precedenti. Tale diminuzione è risultata più marcata nel primo mese dei due "lockdown". Nonostante i servizi sanitari per le persone HIV positive siano rimasti attivi anche durante il periodo emergenziale per dare assistenza ai casi gravi, tuttavia la riduzione di diagnosi osservata potrebbe suggerire varie ipotesi: una reale diminuzione delle diagnosi di AIDS, una sottonotifica delle diagnosi, una ridotta presentazione delle persone con una situazione clinica aggravata per timore di esporsi al COVID recandosi in ospedale, o una minore capacità di assistenza nei centri HIV dovuta alla contrazione di personale sanitario dislocato ai reparti COVID. Appare quindi plausibile la possibilità che una quota di diagnosi di AIDS sia stata ritardata in seguito

all'emergenza COVID (con evidenti implicazioni in termini di trattamento e sopravvivenza), sottolineando la necessità di stabilire strategie assistenziali prioritarie durante i periodi pandemici.

I dati sull'aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2020 sono disponibili online (www.iss.it/notiziario).

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

Studio privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. 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 all' 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".
Di seguito vengono riportati i principali risultati relativi alla diffusione dell'HIV nei soggetti con una nuova IST aggiornati al 31 dicembre 2020.
Dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2020, il Sistema di sorveglianza ha segnalato un totale di 145.622 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 2019, le segnalazioni (media: 5.664 casi per anno) hanno subito un incremento pari al 41,8% rispetto al periodo 1991-2004. Nel 2020, le segnalazioni (4.748 casi di IST) si sono ridotte del 22,9% rispetto al 2019 (6.159 casi di IST).

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

Dei 145.622 soggetti con una nuova IST segnalati dal 1991 al 2020, il 68,0% ha effettuato un test per la ricerca dell'HIV al momento della diagnosi di IST e di questo l'8,2% 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 (9,8% vs 3,7%), tra gli italiani rispetto agli stranieri (8,8% vs 6,6%), tra i consumatori di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita rispetto a coloro che hanno riferito di non aver consumato tali sostanze (54,7% vs 7,7%), tra i soggetti con precedenti IST rispetto a quelli che hanno riferito di non aver avuto precedenti IST (21,1% vs 4,3%) e tra i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) rispetto agli eterosessuali (23,4% vs 4,3%). In particolare, la prevalenza di HIV aumenta all'aumentare dell'età, dal 2,9% nei soggetti di 15-24 anni al 8,9% di quelli di 25-44 anni e all'11,5% nei soggetti con 45 o più anni. Se si considera l'area di origine si osserva che i soggetti con IST provenienti dalle Americhe hanno mostrato una prevalenza di HIV più alta degli italiani con IST (14,8% vs 8,8%) e di tutti gli altri stranieri con IST non americani (14,8% vs 4,6%). L'83,5% degli americani con IST HIV positivi proveniva dal Sud America.
Inoltre, la prevalenza di HIV è aumentata con l'aumentare del numero dei partner, passando dal 6,3% nei soggetti con nessuno o un partner, al 8,0% nei soggetti con due-cinque partner e al 15,0% 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 2020, il 25,3% 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 (HIV positivo nuovo).

Rispetto agli HIV positivi noti, i nuovi HIV positivi, nell'intero periodo (1991-2020), sono risultati più frequentemente giovani (15-24 anni) (14,8% vs 4,7%) (p-value<0,001), stranieri (23,6% vs 12,2%) (p-value<0,001), pluripartner (sei o più partner nei sei mesi precedenti la diagnosi di IST) (73,4% vs 61,9%) (p-value<0,001) e eterosessuali (41,0% vs 33,0%). La quota di soggetti che riferiva l'utilizzo di sostanze stupefacenti per via iniettiva nella vita è stata più bassa tra gli HIV positivi nuovi rispetto agli HIV positivi noti (9,0% vs 23,8%) (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%). Nel 2020 la percentuale dei soggetti con IST testati per HIV è stata del 49,6%, analogamente a quanto rilevato nel 2019. La percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto a quella degli eterosessuali sia uomini che donne; in particolare, nel 2020 la percentuale di MSM con IST testati per HIV è stata pari al 76,4%, mentre quella degli uomini eterosessuali è stata pari al 47,4% e quella delle donne è stata pari al 41,8%. Inoltre, la percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata sempre più alta, nell'intero periodo, rispetto alla percentuale degli italiani; in particolare, nel 2020 la percentuale di stranieri con IST testati per HIV è stata pari al 50,6%, mentre quella degli italiani è stata pari al 49,9%

Dal 2008 si è assistito a un incremento progressivo della prevalenza HIV in soggetti con IST, con un primo picco di 11,7% nel 2016 e un secondo picco di 15,0% nel 2020. Nel 2020 la prevalenza HIV è aumentata del 40% circa rispetto al 2019. Durante l'intero periodo, la prevalenza di HIV è stata sempre più alta negli MSM mostrando un aumento costante dal 2008 (29,4% nel 2020), mentre negli eterosessuali è diminuita progressivamente (2,5% nel 2020). Negli ultimi tre anni è più che raddoppiata la prevalenza HIV negli stranieri (8,0% nel 2018 vs. 20,4% nel 2020).

Durante l'intero periodo (1991-2020), nei soggetti con IST testati per HIV si è osservato un aumento della percentuale degli HIV positivi nuovi che ha raggiunto un massimo nel 2000 (4,8%), per poi

diminuire e stabilizzarsi fino al 2,2% nel 2020. L'andamento della percentuale degli HIV positivi noti ha mostrato vari picchi, l'ultimo nel 2020 (12,8%).

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 2020, 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 online consultando il Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità che sarà pubblicato a giugno 2022 (www.iss.it/notiziario).

Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza.

Attività chiusa nel 2021. Centro Nazionale Salute Globale.

Descrizione

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, avviato nel 2001 e coordinato dall'ISS, è stato chiuso nel 2021. Il progetto, nato con l'obiettivo di monitorare a livello nazionale la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV in gravidanza, era privo di finanziamenti dal 2011. In passato si erano ottenuti fondi attraverso programmi temporanei di finanziamento, per lo più legati a bandi di ricerca. Tale situazione ha portato ad una progressiva riduzione delle segnalazioni, che è stata ulteriormente aggravata dal carico sulle strutture sanitarie determinato dalla pandemia da SARS-CoV-2. Nel 2021 si è stabilito di chiudere definitivamente il progetto, e ne è stata data comunicazione a tutti gli infettivologi, ostetrici e pediatri partecipanti, all'Advisory Board del Progetto e al Comitato Etico competente.

Attività di Servizio

Nell'area Comunicazione dell'*Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione* (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive (DMI) – Istituto

Superiore di Sanità (ISS) si collocano due Servizi di informazione scientifica per la prevenzione dell'infezione da HIV dell'AIDS e delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), rispettivamente il Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse – 800 861061 (TV AIDS e IST), riguardante l'intervento telefonico articolato su alcune competenze di base del counselling secondo procedure operative comunicativo-relazionali ben definite (comunicazione personalizzata) e il Sito Uniti contro l'AIDS www.uniticontrolaids,it (comunicazione online).

L'integrazione tra i due Servizi dell'UO RCF ha consentito, altresì, di svolgere nel tempo diverse survey telefoniche e online, rivolte a target differenziati, finalizzate a rilevare alcune caratteristiche socio-anagrafiche e comportamentali, da cui emergono importanti spunti di riflessione in merito agli atteggiamenti e alla percezione del rischio di contrarre un'infezione a trasmissione sessuale. La survey condotta nel 2021 ha riguardato l'accettabilità del vaccino anti SARS-CoV-2 nelle personeutenti, le quali si sono riferite al TV AIDS e IST; la medesima indagine è stata proposta a coloro i quali hanno avuto accesso al Sito Uniti contro l'AIDS.

HIV/AIDS/IST counselling telefonico.

Studio privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. Dipartimento Malattie Infettive.

L'attività di counselling telefonico sull'HIV, sull'AIDS e sulle altre IST, a livello istituzionale, viene svolta dall'UO RCF, che opera all'interno del DMI, attraverso il Servizio Nazionale TV AIDS e IST – 800 861061. Tale Servizio, istituito nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS 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 telefonico strutturato in un percorso comunicativo-relazionale in fasi (iniziale – intermedia – finale), secondo alcune competenze di base del counselling, continua a rappresentare una delle più efficaci 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 person-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, e legali), nonché da esperti in comunicazione e 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. Nel colloquio specialistico di

counselling l'utente può riferire dubbi, perplessità, paure e, al contempo, ricevere informazioni rispondenti ai suoi reali bisogni, rappresentando una vera e propria relazione professionale tra un ricercatore con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche e una person-/utente che esprime una richiesta, un dubbio o pone una domanda d'aiuto per fronteggiare un problema di salute.

Dal 2008, l'equipe dell'UO RCF coordina il Network Italiano *ReTe AIDS*, che attualmente include il TV AIDS e IST e altri 12 Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico appartenenti a strutture pubbliche e non governative, presenti in diverse Regioni del Nord, Centro e Sud Italia (ANLAIDS Sez. Laziale – Roma; ANLAIDS Sez. Lombarda G.V.M.A.S. – Milano; ASA-Associazione Solidarietà AIDS Onlus – Milano; Associazione / Verein Pro Positiv Südtiroler AIDS HILFE – Bolzano; Associazione ARCOBALENO AIDS – Torino; Associazione Spazio Bianco AIDS – Perugia; Centro Giusy InformAIDS – Salerno; Filo diretto-TELEFONO VERDE AIDS Emilia Romagna – Bologna; Linea Telefonica HIV/MTS – Milano; Linea Verde AIDS - ASL Napoli 1 Centro – Napoli; Segreteria AIDS-Caritas Ambrosiana – Milano; Unità HIV – Fondazione Villa Maraini Onlus – Roma). I partecipanti alla *ReTe AIDS*, nel corso del tempo, hanno condiviso i contenuti tecnico-scientifici inerenti l'HIV, l'AIDS e le IST, le modalità comunicativo-relazionali riguardanti l'intervento di counselling telefonico, la maschera e le procedure di data-entry che consentono di archiviare i dati, riportati in forma anonima, delle telefonate provenienti da tutti i Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico coinvolti nel Network.

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 è stato attivato il contatto Skype *uniticontrolaids* (venerdì ore 14.00 - 17.00) per erogare un intervento di counselling telefonico anche a coloro i quali vivano all'estero.

Nel 2018, infine, l'Istituto Superiore di Sanità e l'Università Ca' Foscari di Venezia, in accordo con il Ministero della Salute, hanno attivato un Servizio e-mail di informazione scientifica sulle Infezioni Sessualmente Trasmesse, dedicato esclusivamente alle persone sorde; quanti abbiano dubbi sul proprio stato di salute o abbiano avuto comportamenti sessuali a rischio di contagio possono contattare gli esperti, inviando un'e-mail all'indirizzo tvalis@iss.it. Al Servizio e-mail dell'UO RCF rispondono sempre i ricercatori del Telefono Verde AIDS e IST, in modo gratuito ed assicurando la massima riservatezza ai contenuti delle e-mail, secondo le leggi vigenti in materia di privacy.

Nell'arco del lungo periodo di attività (1987-2021), gli esperti del TV AIDS e IST hanno risposto, complessivamente, a 818.969 telefonate, provenienti per il 76,0% da persone di sesso maschile. L'età degli utenti si colloca prioritariamente nella fascia compresa tra i 20 e i 39 anni (76,3%). Le telefonate

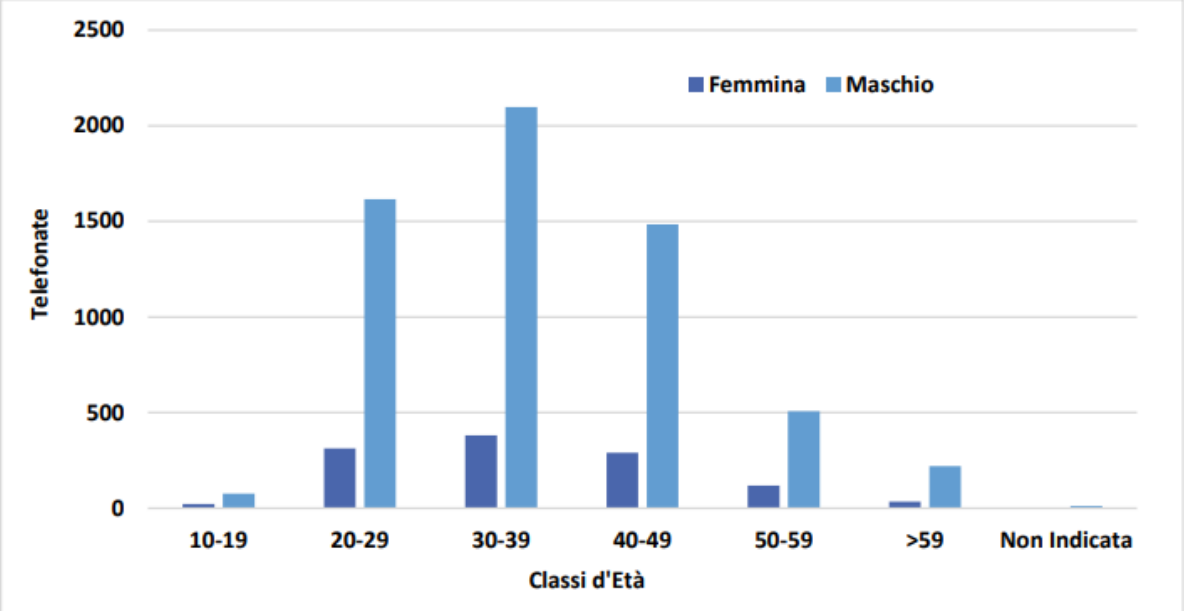
pervengono per lo più dalle Regioni del Nord Italia (46,1%). Il gruppo maggiormente rappresentato è costituito da persone che dichiarano di aver avuto rapporti eterosessuali (57,3%). Il numero totale dei quesiti formulati è di 2.276.411 riguardanti soprattutto: le modalità di trasmissione dell'HIV e delle IST (28,1%), le informazioni sugli esami diagnostici e nello specifico sul test HIV (25,6%) e gli aspetti psico-sociali (13,3%).

Dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolta dal TV AIDS e IST nel periodo gennaio - dicembre 2020

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2021, secondo anno investito dalla pandemia COVID-19, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 7.175 telefonate, di queste 6.013 (83,8%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.160 (16,2%) da persone di sesso femminile e 2 da persone transessuali.

La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 20 e i 39 anni (61,3%) a rivolgersi al Servizio e, in particolare, il 26,8% fra i 20 e i 29 anni ed il 34,5% tra i 30 e i 39 anni. L'età mediana degli utenti è di 35 anni (range interquartile 28-43). Nella Figura 1 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

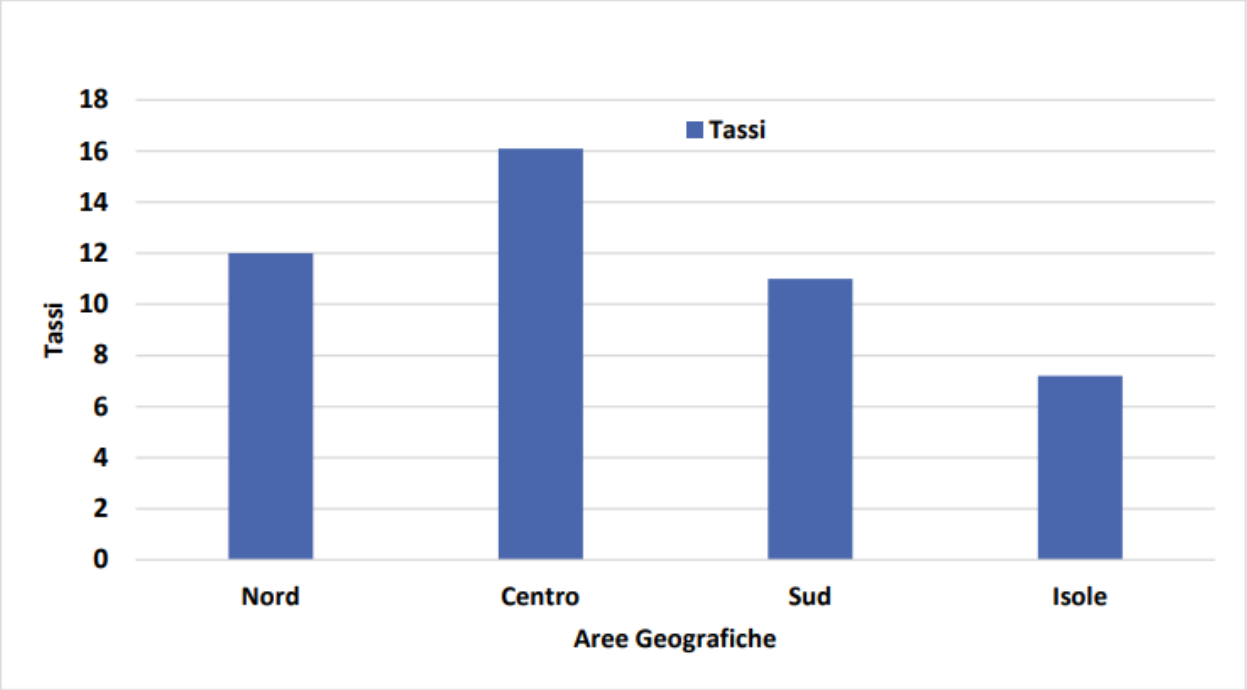
Figura 1 - Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età - Frequenze assolute



Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord Italia sono giunte 3.309 telefonate (46,1%), dal Centro 1.897 (26,4%), dal Sud 1.496 (20,9%), dalle Isole 465 (6,5%), mentre per 8 (0,1%) tale

dato risulta mancante. Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti[36] si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto, in rapporto alla popolazione residente, dalle regioni del Centro Italia (Figura 2).

Figura 2 - Distribuzione delle telefonate per aree geografiche, Tassi per 100.000 abitanti



Nel corso del 2021, il 59,9% delle telefonate giunte al TV AIDS e IST sono da attribuirsi a persone che hanno dichiarato di aver avuto rapporti eterosessuali. Fra questi sono inclusi i clienti di prostitute e di transessuali (17,4%) target non facile da individuare e da raggiungere, che può accedere, attraverso il mezzo telefonico, ad informazioni fondate su solide basi scientifiche in merito ai comportamenti a rischio di IST, fornite in modo personalizzato dagli esperti del TV AIDS e IST. Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti, si riscontra che nel 23,5% dei casi si tratta di persone che, pur non avendo messo in atto comportamenti a rischio (Non Fattori Di Rischio - NFDR), temono di essersi esposte al contagio da HIV o da altri agenti eziologici. In alcuni casi si tratta di utenti che hanno bisogno di informarsi per poi trasferire quanto recepito ad altri (ad esempio, telefona il genitore per acquisire corrette indicazioni da riportare al/alla figlio/a).

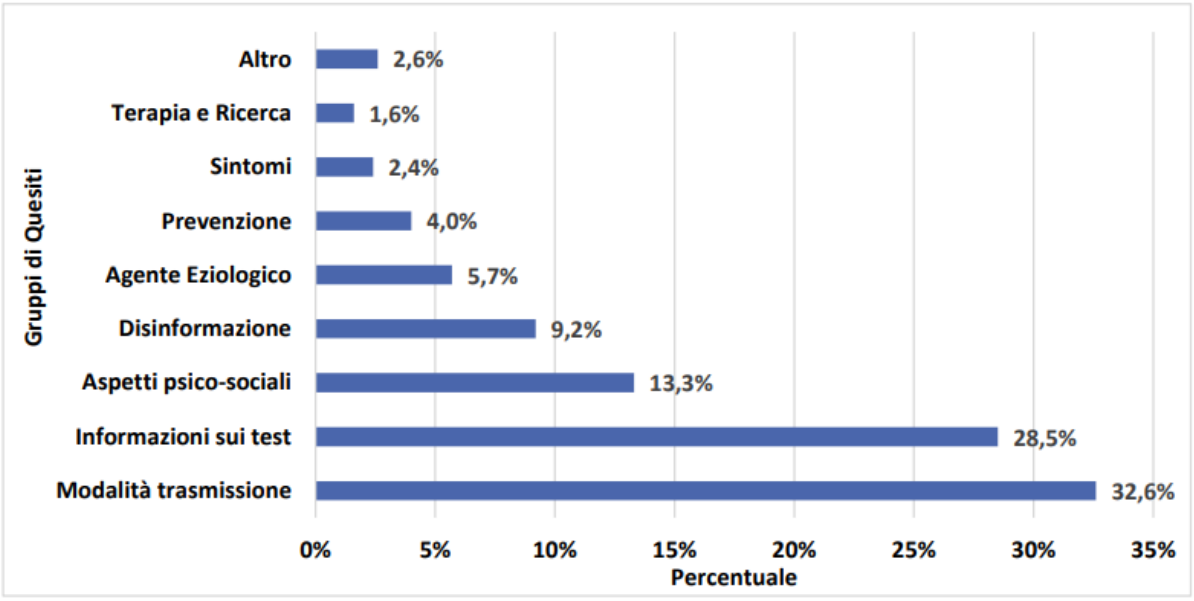
[36] Calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2021 – dati ISTAT

Dai dati del TV AIDS e IST si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di telefonate nelle quali gli utenti dichiarano di aver effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV. Nel 2021 tale quota è pari al 40,6%; tra coloro i quali hanno dichiarato di aver eseguito il test HIV, il 20,5% ha effettuato ripetutamente l'esame diagnostico per la ricerca del virus dell'immunodeficienza umana.

Nel periodo 1 gennaio - 31 dicembre 2021, i quesiti e i temi affrontati, all'interno del colloquio di HIV/AIDS/IST counselling, sono stati complessivamente 25.548 e, come evidenziato nella Figura 3, hanno riguardato principalmente:

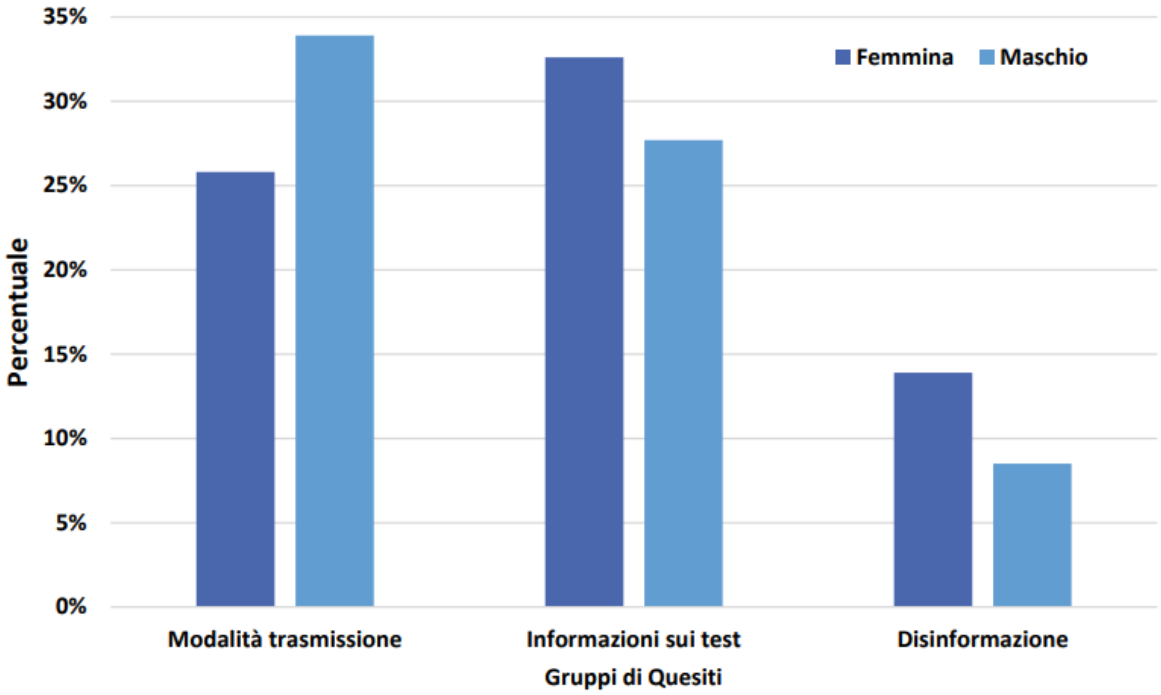
- Le modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre IST (32,6%);
- Le informazioni sui test, dove effettuarli, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità (28,5%);
- I temi riguardanti l'area psico-sociale (13,3%).

Figura 3 - Distribuzione percentuale dei quesiti per argomento



Sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la distribuzione dei quesiti per sesso. Prendendo, infatti, in considerazione i tre gruppi di quesiti più richiesti, gli uomini sono risultati maggiormente interessati alle modalità di trasmissione degli agenti responsabili delle IST e, in particolar modo, dell'HIV, mentre le donne sono risultate più interessate alle indicazioni circa gli esami diagnostici. Durante il colloquio è emersa, altresì, una differenza in merito alle tematiche associate alla disinformazione, prevalentemente poste da utenti di sesso femminile (*Test chi-quadro*, p-value <0,001) (Figura 4).

Figura 4 - Distribuzione percentuale dei quesiti per sesso



Questo dato suggerisce la necessità di predisporre interventi di prevenzione diversificati e tali da rispondere in modo specifico alle differenze di genere.

Esigenze informative delle persone afferenti al TV AIDS e IST in merito all'emergenza sanitaria da COVID-19 (marzo – dicembre 2021)

Nel 2021, come per l'anno precedente, gli esperti hanno accolto esigenze informative degli utenti anche in merito all'emergenza sanitaria da COVID-19. Nel periodo da gennaio a dicembre 2021, sono state rilevate 440 telefonate nelle quali sono emerse tematiche legate agli aspetti clinici e sociali della pandemia in atto, soprattutto, relativamente, alle modalità di prevenzione e di diagnosi. Si tratta di colloqui telefonici che hanno coinvolto per lo più utenti di sesso maschile (81,8%). Le classi d'età più rappresentate sono risultate rispettivamente:

25 – 29 anni (11,6%); 30 – 34 anni (15,2%); 35 – 39 anni (16,8%); 40 – 44 anni (17,3%).

Nel 46,8% delle telefonate pervenute l'utente ha dichiarato di vivere in Regioni del Nord Italia. Per oltre la metà delle telefonate (55%) in cui sono state affrontate tematiche relative al COVID-19, l'utente accedeva per la prima volta al TV AIDS e IST.

Il colloquio telefonico ha riguardato le possibili vie di contagio del SARS-CoV-2 (35,0%), la vaccinazione e le principali terapie (32,5%), le informazioni sui tamponi (16,6%), altro (15,9%). Tale attività telefonica ha consentito anche di dare informazioni sui servizi nazionali e regionali attivati

per l'emergenza da COVID-19, con specifico riferimento al Numero di pubblica utilità 1500 del Ministero della Salute, ai Numeri Verdi attivati nelle Regioni e Province Autonome, ai Siti ufficiali degli Assessorati alla Salute e di Istituzioni (Protezione Civile, Croce Rossa Italiana, ecc.), servizi pubblici preposti a fornire indicazioni alla popolazione presente nei differenti territori. Sono state, infine, erogate consulenze in materia legale sulle problematiche lavorative di persone HIV+ a seguito della situazione di emergenza da COVID-19 con particolare riguardo ai profili di tutela della privacy. In numerosi casi è stata inoltre segnalata, da queste persone, la maggiore difficoltà, soprattutto durante il primo lockdown nazionale (marzo-maggio 2020), all'accesso ai Servizi Clinici sul territorio per i controlli periodici e per la consegna della terapia antiretrovirale. In questo modo il TV AIDS e IST si è posto come Servizio nazionale in grado di facilitare la popolazione nell'accedere in modo immediato alle strutture territoriali preposte a dare indicazioni specialistiche sul COVID-19. Inoltre, gli esperti del TV AIDS e IST hanno attuato un vero e proprio intervento di prevenzione primaria nell'indicare sistematicamente agli utenti la necessità di mantenere tutte le misure volte ad evitare il rischio di contagio da SARS-CoV-2, in particolar modo nelle relazioni sociali e sessuali con partner sconosciuti.

Dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico rivolta alle persone giovani (15 – 24 anni) svolta nel periodo gennaio – dicembre 2021

Nel 2021 il TV AIDS e IST ha ricevuto 826 telefonate (pari al 11,5% del totale) da parte di persone giovani di età compresa tra i 15 e i 24 anni, delle quali 659 (79,8%) sono pervenute da utenti di sesso maschile e 167 (20,2%) da utenti di sesso femminile.

Per quanto riguarda la distribuzione geografica delle telefonate, dal Nord ne sono giunte 417 (50,5%), dal Centro, 209 (25,3%), dal Sud, 143 (17,3%), 55 dalle Isole (6,7%) e per 2 persone tale dato non è disponibile.

I gruppi di giovani, maggiormente rappresentati, sono utenti che dichiarano di essere: eterosessuali (68,4%); NFDR (15,6%); omo-bisessuali (14,6%); HIV-positivi (1,1%); altro (1 – 0,1%).

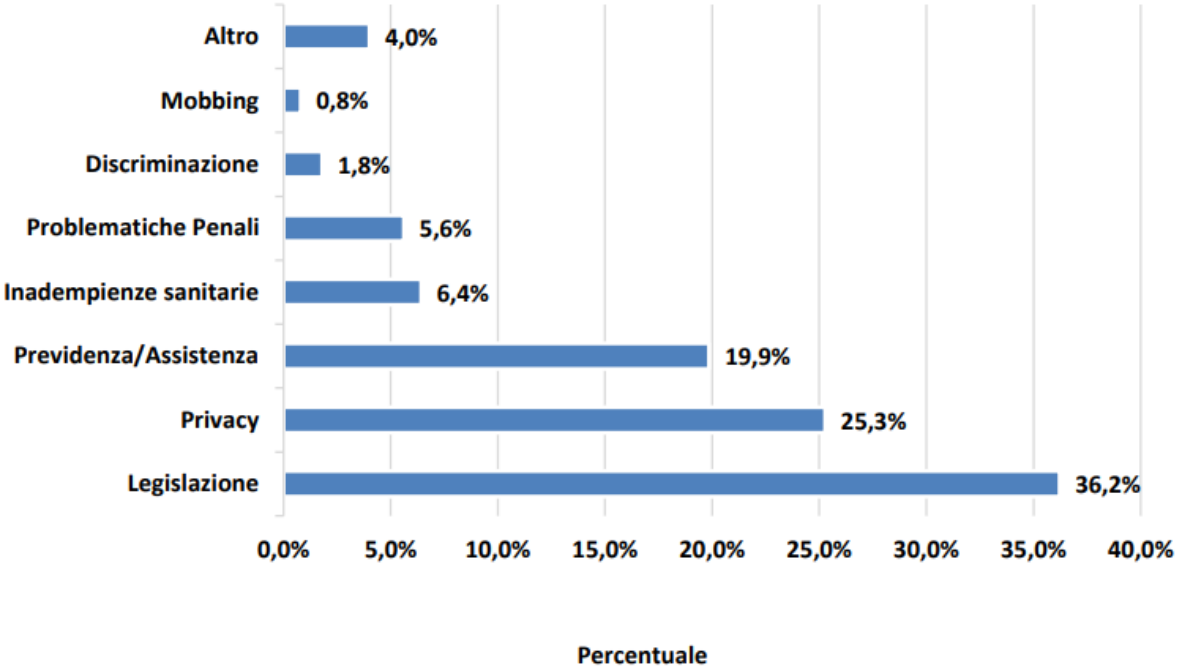
Il numero totale dei quesiti formulati dai giovani è di 3.250 e ha riguardato, in particolar modo, tre aspetti: modalità di trasmissione (32,6%), informazioni sul test (29,4%), aspetti psico-sociali (11,9%).

Dati relativi all'intervento telefonico in materia legale su HIV/AIDS/IST svolto nel periodo febbraio 2012 - dicembre 2021

Da febbraio 2012 è attiva, all'interno del TV AIDS e IST, una consulenza telefonica in materia legale fruibile il lunedì e il giovedì, dalle ore 14.00 alle ore 18.00.

Dalla data di attivazione ad oggi sono pervenute 818 richieste di consulenza per un totale di 997 quesiti prevalentemente su tematiche riguardanti aspetti legislativi in materia di HIV/AIDS/IST (Figura 5).

Figura 5 - Distribuzione percentuale dei quesiti formulati nell'ambito della consulenza telefonica in materia legale



Nell'anno 2021, si sono rivolte al TV AIDS e IST 55 persone, chiedendo chiarimenti e indicazioni di natura legale e di tutela dei diritti. Gli utenti che usufruiscono di tale intervento, in linea con quanto già rilevato dalla panoramica generale delle telefonate pervenute al TV AIDS e IST, sono in maggioranza persone di sesso maschile (76,4%).

L'età mediana di tali utenti è di 50 anni (range interquartile 40-57). La percentuale di persone con HIV che hanno richiesto una consulenza legale è pari al 78,2% del totale, mentre, del rimanente 21,8% una percentuale rilevante, pari al 12,7%, è costituita da utenti che riferiscono essere parenti o amici di persone con HIV.

Il Centro Italia è l'area del Paese da cui proviene la più alta percentuale di richieste di consulenza legale (50,1%).

I 71 quesiti posti hanno per lo più riguardato aspetti di tutela legale su HIV/AIDS, specie con riferimento alle implicazioni in ambito lavorativo; a queste, nel corso del 2021, si sono aggiunte, a causa dell'emergenza da COVID-19, ulteriori situazioni di criticità per le persone HIV+, particolarmente a seguito dell'insorgenza di problematiche riguardanti la sicurezza sul lavoro e le richieste di screening preventivo per la ripresa dell'attività lavorativa in presenza (32,7%).

Sono state, inoltre, rilevate nella maggior parte dei colloqui, tematiche concernenti la violazione della privacy (45,4%) nonché questioni inerenti previdenza e assistenza, invalidità civile, pensioni, permessi ex Legge n. 104/1992 (23,6%).

Negli anni, 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 telefonici in materia legale è emerso quanto tale problematica possa essere 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 per HIV può avere pesanti ricadute tanto sulla possibilità di stabilirsi nel paese in questione quanto sul mantenimento stesso del posto di lavoro.

Nella maggior parte dei casi i quesiti posti sono risultati essere articolati e complessi, sottendendo prevalentemente questioni di ordine amministrativo/legale. Non di rado, è accaduto che, nel corso dell'intervento telefonico, 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 nuove richieste di informazioni/chiarimenti, alle quali è stato fornito un immediato e competente riscontro.

L'esperienza acquisita nell'ambito della consulenza in materia legale è stata alla base della decisione, da parte degli esperti, di pubblicare in collaborazione con il Centro Operativo AIDS, una breve guida *"La Bussola – Punti cardinali per orientare la persona con HIV nella tutela dei propri diritti"*, articolata in domande e risposte. Nel lavoro sono raccolti i più frequenti quesiti in materia legale formulati, negli anni, dagli utenti del TV AIDS e IST, e a ciascuno di essi viene fornita una risposta chiara e sintetica.

Con tale pubblicazione, si è inteso approntare uno strumento di facile consultazione per tutti coloro che, ricevuta una diagnosi di positività per HIV, vogliano acquisire maggiore consapevolezza circa la tutela dei propri diritti, sia nell'accesso alle cure che in diversi altri ambiti in cui la condizione di salute può, a vario titolo, avere un peso, quali ambiente di lavoro, contesto scolastico, strutture sportive ecc.

La considerazione più significativa emersa, in dieci anni di attività, è che ai notevoli miglioramenti ottenuti sotto il profilo della qualità della vita per le persone con HIV come conseguenza delle sempre più avanzate terapie disponibili, non è corrisposto un avanzamento sotto il profilo dell'integrazione e

dell'inclusione di tali soggetti nel tessuto sociale. Il permanere dello stigma e delle paure legate ai vecchi pregiudizi riguardanti l'infezione ha condotto ad una situazione paradossale: da un lato si rileva un numero sempre maggiore di persone con HIV in uno stato di salute buono e che chiedono di inserirsi a pieno titolo nel mondo della scuola, della formazione, del lavoro, delle attività sportive e ricreative per realizzarsi in una esistenza piena e senza limitazioni, dall'altra emerge talvolta che gruppi sociali, imprese e finanche istituzioni pubbliche oppongono una resistenza a questa piena integrazione, spesso rischiando di agire in violazione di norme o facendo leva su interpretazioni forzate delle stesse, o ancora operando nelle molte zone grigie che consentono di costruire ostacoli ed opporre resistenze, senza violare apertamente disposizioni normative.

Si continuano a registrare segnalazioni di utenti a cui viene richiesto di eseguire il test come precondizione per l'accesso non solo ad attività professionali e di formazione/tirocinio (specie in ambito sanitario), ma altresì a programmi televisivi (*reality show*). Ciò denota una sostanziale assenza di consapevolezza, da parte di amministrazioni, imprese e datori di lavoro *latu sensu*, delle norme che disciplinano la possibilità di chiedere il test diagnostico.

Un tema su cui è presumibile che vi sia in futuro un incremento delle richieste di consulenza telefonica in ambito legale è quello dell'accesso al test diagnostico dei minori. Nella materia, infatti, sono in corso di elaborazione proposte di modifica normativa a seguito del parere dell'autorità Garante per l'infanzia che, nel 2020, ha di fatto dato il proprio assenso ad interventi sulla legge n. 135/90 che consentano di prevedere un accesso regolamentato e"protetto" al test anche per i soggetti minori di anni 18. Risulta opportuno approfondire tale problematica e fornire elementi utili alla redazione di documenti programmatici, linee guida e proposte di modifica normativa nel senso di una maggiore apertura dell'ordinamento al test diagnostico per i minori, senza trascurare le esigenze di tutela del diritto dei soggetti che esercitano la potestà genitoriale di essere informati.

Dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolta dai Servizi della ReTe AIDS nel periodo gennaio - dicembre 2021

Dal 1 gennaio al 31 dicembre 2021, 8 Servizi (tra i quali non è incluso il TV AIDS e IST, i cui dati sono stati presentati nei paragrafi precedenti) della *ReTe AIDS* hanno rilevato un totale di 4.761 telefonate, delle quali 3.594 (75,5%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.158 (24,3%) da persone di sesso femminile e 9 (0,2%) da persone transessuali.

La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 25 e i 44 anni (58,8%) a rivolgersi ai Servizi della *ReTe AIDS*, con un'età mediana di 35 anni (range interquartile 28-42).

Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord Italia sono giunte 2.947 telefonate (61,9%), dal Centro 978 (20,5%), dal Sud 621 (13,0%), dalle Isole 176 (3,7%) per 39 (0,8%) tale dato risulta mancante. Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti[37] si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto, in rapporto alla popolazione residente, dalle regioni del Nord Italia.

Nel corso del 2021, circa la metà delle telefonate sono da attribuirsi a persone, le quali hanno dichiarato di aver avuto rapporti eterosessuali (47,4%); fra questi sono inclusi anche i clienti di prostitute e di transessuali (9,3%). Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti che hanno telefonato più frequentemente ai Servizi della *ReTe AIDS,* il 30,8% delle telefonate è stato effettuato da persone che non hanno riferito alcun comportamento a rischio (NFDR). In una proporzione di telefonate pari al 13,8% la persona dichiara di essere omo-bisessuale. Mentre la proporzione di telefonate eseguite da persone con HIV non supera il 5,2%.

Nel corso del 2021, la percentuale di "Nuove Telefonate" è pari al 77,9%; pertanto, 3.711 persone hanno individuato in uno dei Servizi della *ReTe AIDS* la struttura alla quale, per la prima volta, fare riferimento al fine di ricevere informazioni utili a salvaguardare la propria salute.

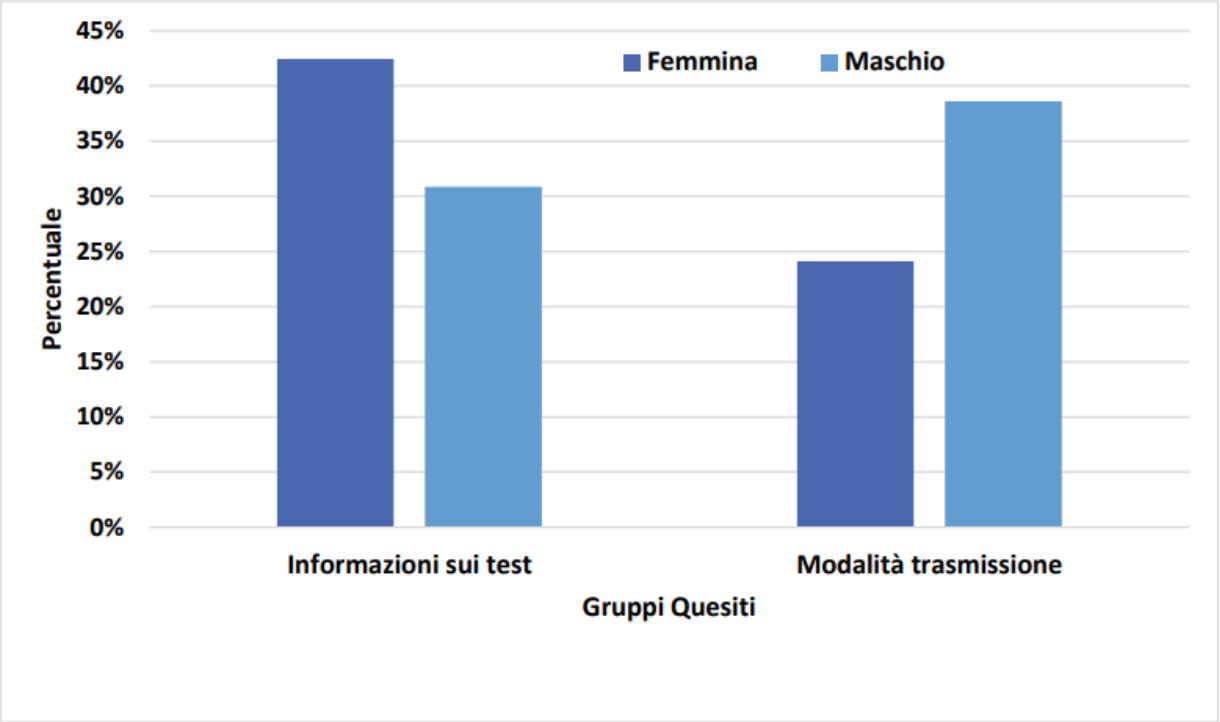
Dai dati delle telefonate pervenute agli 8 Servizi della *Rete AIDS* si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di telefonate nelle quali gli utenti dichiarano di aver effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV. Nel 2021 tale quota è pari al 39,5% e nel 17,0% gli utenti dichiarano di aver eseguito più di un test.

Dal 1 gennaio al 31 dicembre 2021 i quesiti formulati dagli utenti agli esperti dei Servizi della *ReTe AIDS*, sono stati complessivamente 9.420 e hanno riguardato principalmente, le modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre IST (35,3%) e le informazioni sul test (33,5%);

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 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 le modalità di accesso ai centri diagnostico-clinici e fruizione degli esami diagnostici (Test chi-quadro, p-value <0,001) (Figura 6).

[37] Calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2021 – dati ISTAT

Figura 6 - Distribuzione percentuale dei quesiti per sesso



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 che 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 svolta dall'equipe dell'UO RCF indica che, nonostante nel 2021 l'attenzione della popolazione sia stata focalizzata sulla pandemia da COVID-19, un notevole numero di persone ha contattato gli esperti del TV AIDS e IST, scegliendo il mezzo telefonico e la modalità in anonimato per esprimere i propri bisogni informativi sull'HIV, sull'AIDS e 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. Sembrerebbe, infatti, che ancora oggi l'infezione da HIV e, a livello più ampio, tutte le altre infezioni trasmesse per via sessuale, siano accompagnate da pregiudizi e stigma. Tali considerazioni assumono una rilevanza maggiore nel 2021, anno segnato dalla pandemia da COVID-19, che di fatto ha richiesto agli esperti del TV AIDS e IST una attenzione

specifica alle telefonate in cui è emerso un bisogno informativo dell'utente riguardante i comportamenti da adottare per proteggersi da SARS-CoV-2 e i riferimenti nazionali e regionali preposti per COVID-19, nonché alle aumentate problematiche lavorative e di gestione terapeutica per le persone con HIV.

Dati relativi all'attività del Sito Uniti contro l'AIDS, svolta nel periodo gennaio – dicembre 2021

L'intervento di counselling erogato dai ricercatori del Telefono Verde AIDS e IST, anche per l'anno 2021, è stato integrato da una comunicazione online, interagendo con la popolazione generale attraverso il Sito Web Uniti contro l'AIDS [link www.uniticontrolaids.it], l'account Twitter @UniticontroAIDS, e il canale YouTube uniticontrolaids.

Come per l'anno precedente, anche il 2021 è stato caratterizzato dall'emergenza sanitaria da COVID19, con un incremento ed una maggiore preminenza delle attività online volte a fornire informazioni riguardanti la salute. In tale contesto la rete ha rivestito un ruolo cruciale, laddove le Istituzioni si sono organizzate per fornire corrette, chiare ed immediate informazioni su patologie infettive che, sia pure di minor interesse mediatico rispetto al passato, continuano a rappresentare un problema sanitario in tutto il globo.

La disponibilità di vaccini anti SARS-CoV-2, a partire dai primi mesi del 2021, ha generato ulteriori dubbi e la necessità di avere informazioni aggiuntive in risposta a bisogni specifici, come nel caso delle persone con l'HIV [LINK].

Il Sito Uniti contro l'AIDS ha pubblicato contenuti aggiornati sul COVID-19 e sulle vaccinazioni affiancando il Sito del Ministero della Salute e quello dell'Istituto Superiore di Sanità, fornendo informazioni sui Servizi territoriali impegnati nell'area delle malattie infettive. Per conoscere il livello di accettabilità della vaccinazione anti SARS-Cov-2 da parte della popolazione, gli esperti dell'UO RCF hanno realizzato e pubblicato su Uniti contro l'AIDS un'indagine; i medesimi contenuti sono stati proposti in una survey telefonica realizzata nell'ambito dell'attività del TV AIDS e IST. Sono stati, inoltre, creati 118 nuovi argomenti di attualità, inerenti tematiche riguardanti sia la relazione tra l'infezione da HIV ed il COVID-19, al fine di fornire indicazioni per le persone con HIV [LINK], sia la prevenzione secondaria con la promozione dei test per le principali IST, quali: HIV, Sifilide, Gonorrea ed Epatiti virali.

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 230.000 utenti per un totale di oltre 265.000 sessioni e 550.000 visualizzazioni di pagina. Le pagine più visitate del Sito nel 2021, riportate nel Box 1, sono quelle relative ai test per HIV e IST e quelle inerenti all'impatto del COVID-19 nelle persone che vivono con l'HIV.

Box 1 – Pagine più visitate del Sito Uniti contro l'AIDS

Pagine più visitate nel 2021	LINK
Dove fare il test	https://www.uniticontrolaids.it/aids-ist/test/dove.aspx
COVID-19, il vaccino è indicato nelle persone con sistema immunitario compromesso?	https://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-9ABE47A064F34760#.Yh3ph-jMKUk
Test per l'HIV e per le altre IST	https://www.uniticontrolaids.it/aids-ist/test/quali.aspx
Vaccino contro il Coronavirus, e per l'HIV?	https://www.uniticontrolaids.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-80A1F2D73A104822#.Yh3pD-jMKUk
HIV e altre infezioni sessualmente trasmesse	https://www.uniticontrolaids.it/aids-ist/hiv-e-altre-infezioni-sessualmente-trasmesse/
Profilassi post-esposizione per l'HIV (PEP)	https://www.uniticontrolaids.it/aids-ist/prevenzione/profilassi.argomento.aspx?arg=TLA-295891FEF9014DEF#.Yh3VH-jMKUk
Gli effetti collaterali nella terapia contro l'HIV	https://www.uniticontrolaids.it/aids-ist/in-caso-di-infezione/terapie.argomento.aspx?arg=TLA-4E349226837D46ED#.Yh3VmujMKUl

Un aspetto importante è che tra i *referral* del Sito sono presenti i siti web di oltre 100 Scuole Secondarie di Secondo Grado dislocate su tutto il territorio nazionale.

In occasione della Sesta Giornata Nazionale della Salute della Donna, come per le precedenti edizioni, il Sito Uniti contro l'AIDS e il TV AIDS e IST si sono "*tinti di rosa"* [LINK] supportando le attività del Ministero della Salute.

Per il 1° dicembre 2021, Giornata Mondiale di Lotta contro l'AIDS, Uniti contro l'AIDS è stato presente, fornendo il sostegno online alle iniziative sul web, promosse dalle Istituzioni Sanitarie e dalle Associazioni Onlus, rivolte alla popolazione generale e a target specifici, come nel caso delle persone sorde. In tale occasione sono stati ampiamente divulgati sul Sito l'ampliamento dell'orario

del TV AIDS e IST (Figura 7), la campagna educativo-informativa del Ministero della Salute "Prima lo fate, meglio è" (Figura 8), le molteplici iniziative legate alla European Testing Week, evento che si svolge due volte l'anno (in primavere e in autunno) e i dati del Centro Operativo AIDS (COA) sulle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2020 [LINK].

Figura 7 – Giornata Mondiale di Lotta all'AIDS

Figura 8– Campagna di comunicazione del Ministero della Salute "Prima lo fate, meglio è"

Avendo la pandemia da COVID-19 messo sotto grande pressione i Centri diagnostico-clinici per le malattie infettive, i *checkpoint community based* (Centri gestiti dalle Associazioni, in collaborazione con i Comuni e con le Strutture Sanitarie territoriali), hanno supportato attivamente il Ministero della

Salute nella prevenzione dell'HIV e delle altre infezioni sessualmente trasmesse. Il Sito Uniti contro l'AIDS, al fine di offrire un servizio completo e quanto più vicino alle persone che abbiano necessità di effettuare i test per l'HIV e per le altre IST, ha aggiunto un database specifico con la lista dei checkpoint e ha eseguito una ricerca attiva di tali realtà (Dove farli - IL TEST - Uniti contro l'AIDS (uniticontrolaids.it)).

Gli esperti hanno, inoltre, reso accessibile, attraverso la pubblicazione di video interpretati in LIS, la lingua italiana dei segni, contenuti specifici per le persone sorde, che troppo spesso si sentono escluse dall'informazione. Ciò è stato possibile grazie alla collaborazione con l'Ente Nazionale Sordi (Figure 9 e 10).

Figura 9 – #WAD2021 - Eliminiamo le disuguaglianze! Video realizzato in collaborazione con l'Ente Nazionale Sordi

Figura 10– European Testing Week 2021, l'informazione per le persone sorde, Video realizzato in collaborazione con l'Ente Nazionale Sordi

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 stakeholder 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 hanno consentito di "ascoltare" la Rete, di intervenire e di ricevere riscontri in tempo reale.

Attività di ricerca

L'attività ISS di ricerca nel campo dell'HIV/AIDS è finanziata da Programmi di Organizzazioni e Istituzioni nazionali ed internazionali. Nel 2021, le attività di ricerca hanno 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 comprende progetti finanziati da Programmi nazionali ed internazionali o condotti nell'ambito della ricerca istituzionale. Le attività di ricerca sono, di seguito, brevemente descritte.

Finanziamenti Nazionali

HIV-1 Tat e citochine infiammatorie rendono le cellule endoteliali permissive all'infezione da HIV: implicazioni per la storia naturale dell'infezione e la sua eradicazione

Studio privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Nel corso di un precedente progetto, finanziato dal Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata) e conclusosi nel novembre 2018, abbiamo dimostrato che cellule endoteliali (EC), attivate da citochine infiammatorie, diventano in presenza della proteina Tat (transattivatore della trascrizione) extracellulare permissive all'infezione produttiva da HIV (Cafaro et al, Int. J. Mol. Sci. 2020), 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 infettati, un serbatoio virale potenzialmente molto importante.

Abbiamo proseguito gli studi e dimostrato che l'effetto di Tat come fattore permissivo per l'infezione produttiva delle EC attivate da citochine infiammatorie si manifesta con virus sia R5-tropici sia X4tropici, ed è bloccato da anticorpi diretti contro il recettore CD4 ed i corecettori CCR5 e CXCR4.

L'infezione delle EC promossa da Tat è produttiva, persistente, ed è trasmissibile a linfociti che vengono in contatto con esse, come accade ad esempio durante la trasmigrazione linfocitaria dal sangue periferico ai tessuti solidi, quali i linfonodi o altri tessuti e organi nell'ambito di una risposta immunitaria locale.

Parte dei risultati di questi studi sono stati oggetto di una pubblicazione (Cafaro et al, Int. J. Mol. Sci. 2020), mentre nel 2021 sono continuati gli studi per estendere e confermare i risultati con virus appartenenti a sottogruppi diversi ed il ruolo svolto dagli anticorpi anti-Tat, sia quelli che si sviluppano naturalmente in circa un terzo dei soggetti infetti con HIV, sia quelli indotti dal vaccino Tat.

Questi risultati hanno implicazioni patogenetiche importanti, contribuendo a spiegare la progressione verso patologie non associate all'AIDS, alle quali persone in trattamento efficace con antiretrovirali vanno frequentemente incontro, e il fallimento di tutte le strategie di eradicazione del virus sperimentate finora.

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

Progetto finanziato dal Ministero della Salute e condotto nel 2021 con fondi istituzionali. 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 antiHIV/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 italiani. Gli studi hanno 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) (Ensoli et al, AIDS 2006; Ensoli et al, Vaccine 2010). Il programma di sviluppo clinico del vaccino Tat è proseguito con una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata ed *open label*, condotta su 168 soggetti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale (cART), 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 (Ensoli et al, PlosOne 2010; Ensoli et al, Retrovirology 2015).

Inoltre, l'immunizzazione con Tat ha indotto una riduzione significativa dei livelli di DNA provirale di HIV nelle cellule T CD4+ del sangue periferico, un "serbatoio di virus latente" che rimane invisibile al sistema immunitario ed è inattaccabile dalla terapia cART. 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) nei pazienti che hanno preso parte al trial vaccinale ISS T-002 per valutare la persistenza delle risposte anticorpali indotte dalla vaccinazione e gli effetti nel tempo sul DNA provirale. I risultati di questo studio confermano il persistere fino a 8 anni di anticorpi specifici e dell'immuno-ricostituzione 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/µl rispetto ai livelli basali (pre-vaccinazione) a partire dal 4° anno di follow-up, anche in soggetti più immunocompromessi (livelli di linfociti T CD4+ molto ridotti al basale, nadir di linfociti T CD4+ ≤250 cellule/µl) (Sgadari et al, Frontiers Immunol 2019). L'immunoricostituzione promossa dal vaccino Tat è inoltre associata ad una progressiva riduzione 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 calo del 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. (Sgadari et al, Frontiers Immunol 2019). Nei volontari vaccinati, inoltre, la riduzione del serbatoio di virus latente è risultata 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. (Sgadari et al, Frontiers Immunol 2019). Nel loro insieme questi dati indicano che la vaccinazione con Tat possa conferire ai pazienti la capacità di divenire "post-treatment controller", cioè di controllare il virus senza assunzione di farmaci per periodi di tempo la cui durata dovrà essere valutata con specifici studi clinici di interruzione programmata e controllata della terapia nei volontari in trattamento con cART vaccinati con Tat, attualmente in corso di pianificazione.

Dati clinici ed epidemiologici ottenuti in soggetti con infezione da HIV indicano che esiste una differenza tra uomini e donne in termini di risposta e aderenza alla terapia antiretrovirale (cART), andamento dei principali parametri immunologici e virologici, invecchiamento prematuro, sopravvivenza. Altre evidenze cliniche ottenute nella popolazione generale indicano inoltre che il genere di appartenenza è associato ad una differente risposta ai vaccini. Sulla base di queste considerazioni nel corso del 2021 abbiamo cominciato ad analizzare l'andamento dei principali parametri immunologici e virologici stratificando i dati ottenuti a seconda del genere dei volontari HIV+ arruolati nei trial clinici vaccinali e studi osservazionali condotti dal nostro Centro, rispetto alla presenza o meno di risposte immuni dirette contro Tat indotte dall'infezione naturale o da

vaccinazione con la proteina Tat. A tale scopo, sono stati raccolti ed analizzati mediante modelli longitudinali i dati di viremia plasmatica, DNA provirale, linfociti T CD4+ e CD8+, risposta umorale e cellulare a Tat di due trial vaccinali terapeutici di fase II [168 pazienti arruolati in Italia negli studi ISS T-002e e ISS T-002 EF-UP (vedi sopra), e 200 pazienti arruolati in Sudafrica negli studi ISS T003 e ISS T-003 EF-UP (vedi sotto)], e di 1 studio osservazionale prospettico condotto in Italia in 118 volontari in terapia cART (ISS OBS T-002) (vedi sotto).

Risultati preliminari di queste analisi indicano che non ci sono differenze in termini di andamento dei titoli della risposta umorale contro Tat tra uomini e donne arruolati negli studi vaccinali ISS T-002 e ISS T-003. Sempre riguardo studio ISS T-003, gli uomini vaccinati hanno un aumento dei livelli di cellule T CD4+ che non si osserva nei placebo, mentre le donne vaccinate sembrano avere un più rapido incremento di cellule T CD4+ rispetto alle donne che hanno ricevuto placebo. Ulteriori analisi sui dati degli studi presi in considerazione sono attualmente in corso.

Sempre nell'ambito di questo programma, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche di uno studio osservazionale di 3 anni su 118 persone infette da HIV-1 in trattamento con cART a lungo termine volto a valutare gli effetti della risposta immunitaria anti-Tat sui determinanti virologici e immunologici della malattia (studio ISS OBS T-002). Lo studio, sponsorizzato e condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS è stato attivato nel 2007 e completato nel 2012 presso 9 centri clinici italiani. I risultati di questo studio indicano che gli anticorpi anti-Tat sono poco frequenti (20% dei partecipanti), confermando i risultati di studi precedenti, persistono nel tempo e promuovono un aumento progressivo del numero di cellule T CD4+ e del rapporto dei linfociti T CD4+/CD8+, come riscontrato anche nei soggetti vaccinati con la proteina Tat (Tripiciano et al, EBioMedicine 2021). Allo stesso tempo abbiamo osservato che la presenza di anticorpi anti-Tat prodotti naturalmente nel corso dell'infezione è associata al controllo della viremia residua, che potrebbe riflettere un blocco della riattivazione del virus latente presente nei serbatoi virali da parte degli anticorpi anti-Tat. Al contrario, sebbene le risposte cellulari anti-Tat siano presenti ma in effetti riscontrabili nella maggior parte dei soggetti (83%) ma generalmente in maniera incostante, la loro frequenza e qualità sono associate a riduzione dei livelli di DNA provirale nel sangue. Tuttavia è stato anche evidenziato che l'immunità anti-Tat cellulo-mediata, da sola o combinata all'immunità umorale, è correlata ad un significativo aumento delle cellule NK o delle cellule B (Tripiciano et al, EBioMedicine 2021). Questi risultati confermano che le strategie vaccinali volte a indurre risposte umorali e cellulari contro Tat possono portare a immunoterapie efficaci sia per l'intensificazione della cART che per la riduzione o l'eradicazione del reservoir dell'HIV.

Nel corso del 2021 è proseguito il nuovo studio osservazionale longitudinale sponsorizzato dal Centro

Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS in collaborazione con l'IFO-S. Gallicano, volto a identificare gli effetti della proteina Tat e della risposta immunitaria anti-Tat (indotta dall'infezione o dalla vaccinazione con Tat) nella formazione e mantenimento dei serbatoi dell'HIV-1 nel sangue periferico di 50 pazienti infetti da HIV in trattamento con cART anti-Tat+ verso 50 pazienti senza anticorpi anti-Tat (ISS OBS T-005), stratificati per età, sesso, livelli di cellule T CD4+ e anni di cART. Dopo il completamento della fase di pre-screening, le operazioni di arruolamento sono proseguite nonostante le limitazioni imposte al centro clinico dalla pandemia da COVID-19 tuttora in corso e che ha suggerito di emendare il protocollo per includere la valutazione della sierologia per SARS CoV-2 tra le indagini previste dallo studio, dato che le infezioni concomitanti possono promuovere la proliferazione di cellule latentemente infettate da HIV con effetti sulla dimensione dei serbatoi di DNA provirale, obiettivo primario dello studio. Infatti, lo stato di immunodeficienza e la disregolazione immunitaria che caratterizzano l'infezione da HIV espongono le persone con infezione da HIV a maggior rischio di co-infezioni, incluso SARS-CoV-2, oltre che di un decorso clinico più grave.

"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 e della Cooperazione Internazionale e condotto nel 2021 con fondi istituzionali. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Il Programma è stato implementato dal 2008 al 2017 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, e 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 era 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.

Breve descrizione del programma:

Componente 1: L' intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevedeva il coinvolgimento dei "Department of Health" provinciali e delle Comunità locali nelle seguenti Provincie: i) Gauteng, Distretto Sanitario "Tswane 1"; ii) Eastern Cape, Distretto Sanitario "OR

Thambo"; iii) Mpumalanga, Distretto Sanitario "Ehlanzeni", Distretto Sanitario "Gert Sibande", Distretto Sanitario "Nkangala"; iv) Kwazulu Natal (KZN), Distretto Sanitario "Umzinyathi". Nel quadro di questa componente, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU) nella provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU) nella provincia dell'Eastern Cape. La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione delle Unità di Ricerca Clinica 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.

Componente 2. L'intervento prevedeva il supporto ed il trasferimento tecnologico per lo sviluppo di una struttura GMP per la produzione di vaccini presso "BIOVAC", nella provincia del Western Cape. L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP ed il trasferimento della tecnologia per la produzione del vaccino Tat contro HIV/AIDS sviluppato dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Componente 3. L'intervento prevedeva la conduzione del trial vaccinale terapeutico di fase II basato sulla proteina Tat (ISS T-003). Il trial vaccinale ha avuto inizio a MeCRU nel febbraio 2012 in 200 pazienti HIV+ in trattamento con Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ed è stato completato nel 2014. Nell'autunno 2016 è stato inoltre concluso uno studio osservazionale di followup (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 arruolati nello studio ISS T-003. I risultati di questi studi (Ensoli B et al, Retrovirology 2016) hanno confermato 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, come osservato nel trial vaccinale italiano di fase II ISS T-002 (Ensoli F et al, Retrovirology 2015).

I risultati ottenuti sono stati valutati positivamente dal Department of Health 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. Nel frattempo, i risultati di uno studio di prolungato follow-up del trial vaccinale italiano ISS T-002 hanno evidenziato un significativo decadimento dei "serbatoi di virus latente" nei soggetti vaccinati (Sgadari

C et al, Front Immunol 2019). I serbatoi di virus latente sono insensibili alla terapia farmacologica e, a causa della sporadica riattivazione del virus, sono causa di co-morbidità, ospedalizzazione e costringono i pazienti ad un trattamento farmacologico cronico non privo di effetti collaterali. Il decadimento dei serbatoi virali nei soggetti vaccinati apre quindi nuove prospettive per l'eradicazione del virus. Pertanto, nel 2019 è iniziata la preparazione di un piano operativo per la conduzione di uno studio ulteriore di "follow-up" in Sudafrica (ISS T-003 EF-UP*2020*) volto a confermare gli effetti immuno-virologici a lungo termine della vaccinazione, con particolare focus sulla cinetica di decadimento dei serbatoi di virus latente. Lo studio viene finanziato con fondi della Ricerca Corrente del Ministero della Salute. Nel 2020 è stato finalizzato, in condivisione con i partner Sudafricani, il protocollo clinico dello studio. Il protocollo è stato sottoposto all'approvazione del Comitato Etico locale (Sefako Makgatho University Research Etics Committee); l'approvazione è stata rilasciata nel dicembre 2020. L'inizio dello studio è stato rallentato a causa dell'epidemia da SARS-CoV-2 in Sudafrica. Tuttavia, nel 2021 sono state completate tutte le procedure necessarie alla preparazione in loco dello studio ivi incluse: i) sottomissione del Protocollo dello Studio e del consenso informato alle autorità regolatorie (Provincial Department of Health del Gauteng, South African Health Products regulatory Authority (SAHPRA); ii) stesura delle standard operating procedures (SOPs) necessarie per l'esecuzione di tutte le attività previste in conformità alle linee guida internazionali di buona pratica clinica e laboratoristica (GCP e GCLP); iii) messa in opera del "Site Investigator File" che raccoglie la documentazione relativa alle attività indispensabili per la conduzione dello studio, come previsto dalla regolamentazione internazionale e locale; iv) approntamento delle schede elettroniche (case report forms, CRF) ove verranno raccolti i dati inerenti alle misurazioni dei parametri clinici e laboratoristici dei volontari per popolare il database dello studio; v) elaborazione del materiale per l'addestramento alle procedure dello studio del personale clinico e laboratoristico locale ed esecuzione di una prima sessione di addestramento in remoto con il personale locale; vi) prereclutamento (contatto) dei potenziali volontari dello studio da parte del sito clinico locale.

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 in conclusione. 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 (cART) contenenti 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 della cART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive. Questi effetti della terapia cART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la cART eserciti effetti antitumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. (Sgadari et al, Lancet Oncol 2003; Monini et al, Nature Rev Cancer 2004). Gli studi condotti dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP)-2 (Sgadari et al, Nature Medicine 2002).

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. (Monini et al, AIDS 2009). 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. I risultati delle analisi dei marcatori biologici associati alla patogenesi del KS esaminati durante questo studio che sono in corso di pubblicazione non indicano cambiamenti sostanziali nella popolazione totale valutata dopo la fase di induzione rispetto al tempo basale dell'arruolamento, ad eccezione di un aumento della MMP-2 totale e latente e di una riduzione del numero assoluto di linfocicti T CD4+ e CD8+, NK, e soprattutto di linfociti B. Al contrario, sono stati osservati cambiamenti rilevanti durante la fase di mantenimento ed il follow-up post terapia. In particolare, la MMP-2 totale e attiva sono risultate ridotte, mentre le cellule CD4+ e NK sono aumentate in numero

assoluto. Tra i marcatori biologici sono state valutate anche le cellule endoteliali circolanti (CEC) e progenitrici di cellule endoteliali (EPC) che non hanno evidenziato variazioni significative rispetto ai livelli basali all'arruolamento.

Caratterizzazione dei genotipi circolanti dell'integrasi di HIV-1 nel Sud del Sudan.

Studio privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

La diversità genetica di HIV-1 e le mutazioni associate alla resistenza ai farmaci rimangono una sfida per la salute pubblica a livello mondiale, soprattutto in quelle regioni dove il trattamento antiretrovirale è limitato o assente. A causa di decenni di guerra civile nel Sud Sudan, le informazioni sulla diversità genetica di HIV-1 e sulla resistenza del virus ai farmaci antiretrovirali sono assenti. Lo scopo di questo studio, è stato quello di caratterizzare il polimorfismo del gene dell'Integrasi HIV-1 (IN) e le mutazioni di resistenza ai farmaci in 30 pazienti infetti da HIV-1 e naïve al trattamento con inibitori dell'Integrasi. L'analisi filogenetica ha rivelato la presenza di sottotipi D, C, G, A1 e di forme ricombinanti rispettivamente per il 40%, 10%, 13,3%, 23,4% e 13,3% (Lo Presti et al, AIDS Res Hum Retroviruses. 2019) Inoltre, l'analisi ha evidenziato come i ceppi esaminati, siano posizionati all'interno dell'albero filogenetico, insieme a ceppi virali campionati in altri paesi africani, evidenziando le complesse dinamiche di trasmissione e le loro elevate connessioni. Nonostante non siano state trovate mutazioni principali di resistenza agli INSTI, tuttavia sono state rilevate mutazioni accessorie polimorfe nelle posizioni M50ILR (26,6%), L74I (3,3%) e D232ND (10%), suggerendo che i pazienti sudanesi infetti da HIV-1 non trattati potrebbero essere suscettibili agli INSTI. I nostri dati suggeriscono che i polimorfismi naturali possono influenzare l'esito clinico dei pazienti sottoposti a diversi regimi di trattamento. Nel 2021 lo studio è continuato con l'analisi delle mutazioni di resistenza in previsione dei nuovi invii di campioni provenienti dal Sud Sudan e zone limitrofe.

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 e condotto nel 2021 con fondi istituzionali – Ministero della Salute. Centro Nazionale Salute Globale; Dipartimento Malattie Infettive.

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

antigenespecifica 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 2019 abbiamo valutato il ruolo delle cellule muscolari nell'immunità a lungo termine indotta dalla vaccinazione IDLV. Abbiamo iniziato a valutare se IDLV persiste nel sito di iniezione e fornisce un'espressione dell'antigene prolungata nel tempo. A questo scopo abbiamo immunizzato topi BALB/c con IDLV-GFP (green fluorescence protein) [per via intramuscolare (IM) o sottocutanea (SC)]. L'espressione di GFP nel sito di iniezione e nei linfonodi drenanti (dLN) è stata valutata mediante microscopia confocale. Cellule che esprimono GFP sono state rilevate nel sito di iniezione e in dLN 3 giorni dopo sia l'iniezione IM che SC, ma persistevano a livelli inferiori solo nel muscolo di topi immunizzati IM fino a 3 mesi dopo l'iniezione. Abbiamo quindi confrontato l'entità e la persistenza delle risposte delle cellule T antigene-specifiche indotte dalle due vie di immunizzazione mediante saggio IFN-γ ELISPOT. La risposta delle cellule T è stata rilevata fino a 90 giorni dopo la vaccinazione, indipendentemente dalla via di iniezione. Tuttavia, nei topi immunizzati con SC l'entità della risposta è diminuita più rapidamente rispetto ai topi iniettati con IM ($p < 0,05$). Al contrario, non è stato rilevato alcun calo significativo nelle risposte delle cellule T nei topi immunizzati con IM a 90 giorni, suggerendo che la via di iniezione e l'espressione persistente dell'antigene dalle cellule bersaglio trasdotte giocano un ruolo nella durata dell'immunità indotta da IDLV. Successivamente abbiamo valutato se le cellule muscolari di topi immunizzati IDLV-GFP possono presentare l'antigene alle cellule T tramite MHC-I. L'espressione di MHC-I è stata osservata in alcune delle fibre muscolari GFP+, supportando l'ipotesi che le cellule muscolari sono in grado di presentare l'antigene alle cellule T in vivo. Per verificare questa ipotesi abbiamo isolato mioblasti dai tessuti muscolari di topi BALB/c naïve di 3 settimane e li abbiamo differenziati in miociti per eseguire esperimenti di co-coltura con splenociti isolati da topi immunizzati IDLVGFP. Mioblasti e miociti trasdotti con IDLV-GFP sono stati in grado di stimolare splenociti specifici per GFP, valutato mediante saggio IFN-γ ELISpot. Il trattamento con un anticorpo anti-MHC-I ha determinato una significativa riduzione delle risposte dei linfociti T, confermando la capacità delle cellule muscolari primarie di presentare l'antigene attraverso MHC-I. Questi dati suggeriscono che il muscolo scheletrico è un serbatoio di antigeni per IDLV che contribuisce all'immunità a lungo termine indotta da IDLV.

In sistemi in vitro abbiamo valutato la capacità della particella IDLV di pseudotipizzare sequenze envelope contenenti la porzione trasmembrana. Abbiamo quindi costruito un vettore lentivirale esprimente una proteina Envelope contenente la porzione di ancoraggio alla membrana cellulare

(tmEnv) ed un vettore esprimente l'antigene Env solubile (sENV). Gli IDLV sono stati prodotti, normalizzati per l'attività enzimatica della trascrittasi inversa e analizzati mediante Western Blot (WB) e microscopia confocale (CLSM). I filtri WB sono stati ibridizzati con un anticorpo anti-Env, così come anche le particelle di IDLV valutate mediante CLSM. Nel WB, come previsto, una banda corrispondente a HIV Env è stata trovata solo nei campioni in cui era presente IDLV esprimente tmENV, confermando che l'Env è legato alla membrana IDLV mentre sENV produce trimeri solubili e non è presente nelle particelle IDLV. Per l'analisi CLSM, abbiamo prodotto IDLV-tmENV marcato con il gene reporter GFP. Questo è stato fatto aggiungendo il plasmide pSIV-GagGFP, in cui il carbossi-terminale della proteina SIV-Gag è fuso al GFP, durante la produzione di IDLV-tmENV, consentendo l'incorporazione della proteina di fusione Gag-GFP in particelle IDLV. Gli IDLV marcati con GFP sono stati osservati al CSLM per valutare la stabilità della conformazione Env trimerica sulle particelle virali. La marcatura con anticorpo anti-Env 2G12 o PGT145 specifico per la conformazione nativa trimerica della proteina Env ha evidenziato la co-localizzazione della proteina tmENV con la proteina SIV-Gag su particelle virali, confermando che IDLV-tmENV è pseudotipizzato con trimeri Env nativi.

Il progetto si è concluso ufficialmente in Ottobre 2019 ma abbiamo continuato l'analisi dei dati ed in particolare abbiamo valutato mediante microscopia elettronica la presenza dei trimeri sulla particelle virali. Come per la marcatura mediante CLSM, la marcatura con anticorpo anti-Env 2G12 o PGT145 specifico per la conformazione nativa trimerica della proteina Env ha evidenziato la co-localizzazione della proteina tmENV con le particelle virali, confermando che IDLV-tmENV è pseudotipizzato con trimeri Env nativi.

Innovative human bispecific Ab construct targeting HIV replication, chronic inflammation and immune activation: a route for the cure and beyond.

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

La maggior parte degli individui con infezione da HIV in terapia antiretrovirale presentano viremia residua e infiammazione cronica sistemica persistente, che rappresentano i principali ostacoli per il raggiungimento di una cura. Approcci terapeutici finalizzati al loro controllo possono rappresentare una strategia efficace per interferire con il circolo vizioso che s'instaura tra l'attivazione immunitaria e la persistenza di HIV e che è alla base del deterioramento della risposta immunitaria e dello sviluppo di condizioni patologiche. In questo contesto, l'obiettivo di questo progetto, coordinato dal Centro per la Salute Globale e iniziato a dicembre 2019, è di sviluppare nuovi costrutti anticorpali umani monoclonali bispecifici (bs-mAbs) che hanno come bersaglio due molecole/meccanismi patologici,

ovvero CCR5 e CCR2/CCL2. Questi bs-mAbs avranno il vantaggio di interferire simultaneamente con l'ingresso/replicazione dell'HIV e con l'infiammazione e potranno essere utilizzati come componenti di strategie terapeutiche complesse mirate alla cura funzionale dell'infezione da HIV, così come per bersagliare l'infiammazione mediata da CCR2 e CCR5 nelle malattie croniche non trasmissibili e nei tumori. Gli obiettivi specifici del progetto prevedono: 1) definire l'effetto del blocco singolo e combinato di CCR5 e CCR2/CCL2 sulla replicazione virale e sulle risposte antivirali nelle cellule immunitarie che rappresentano i principali bersagli dell'infezione da HIV; 2) isolare un pannello di mAbs monospecifici (ms-mAbs) umani contro CCR5, CCR2 e CCL2 e ingegnerizzare bs-mAbs contro CCR5 e CCR2 e contro CCR5 e CCL2; 3) definire l'effetto antivirale dei mAbs sviluppati in appropriati modelli ex vivo e in vivo. Nel corso del 2021 abbiamo continuato lo studio proof-of-concept basato su due mAbs noti: PRO140 (anti-CCR5) e Plozalizumab (anti-CCR2), espressi in formato scFv. Abbiamo verificato che il PRO140 inibisce l'ingresso di HIV-1 nei PBMCs e stiamo effettuando saggi di chemiotassi per valutare la capacità del Plozalizumab di inibire la chemiotassi in risposta a CCL2 nei monociti. Inoltre, abbiamo caratterizzato l'effetto di plasma contenente Ab naturali anti-CCR5, ottenuto da soggetti esposti ad HIV ma non infetti (ESN – HIV exposed seronegative individual) e da individui HIV+ che sono in grado di controllare spontaneamente la progressione della malattia (LTNP – long-term non-progressor), su espressione di CCR5 alla membrana e infezione con HIV-1 in macrofagi primari Infine, abbiamo analizzato le vie di trasduzione del segnale attivate dalla neutralizzazione di CCL2 in macrofagi primari e responsabili dell'induzione di espressione del fattore di restrizione di HIV-1 APOBEC3Aq.

Progetto CASA (progetto di ricerca operazionale).

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 operazionale, il cui obiettivo è l'ottimale utilizzo delle risorse disponibili per una maggiore efficacia degli interventi.

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

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

Condotto 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.

Obiettivi e risultati attesi. Lo studio ha l'obiettivo di contrastare la diffusione dell'infezione da HIV attraverso il miglioramento della *retention in care* dei pazienti. Tale obiettivo è perseguibile attraverso la realizzazione di un modello di cura caratterizzato dal coinvolgimento attivo delle Associazioni di volontariato dei pazienti con HIV (Adherence Supporters, ADSs) nel percorso terapeutico dei singoli pazienti. Sono attesi risultati in termini di [1] abilitazione del personale infermieristico all'attività di trainer (*train the trainer approach*); [2] miglioramento di capacità comunicative e conoscenze su HIV/HIV sia da parte del personale infermieristico che degli ADSs; [3] maggiore partecipazione degli ADSs alla gestione della cura del paziente.

Sospensione delle attività programmate. Nel 2020, lo studio CASA è stato temporaneamente sospeso, sia a causa della locale situazione emergenziale legata alla pandemia COVID-19, sia a seguito dell'improvviso e tuttora in atto conflitto armato, che ha condotto la regione tigrina all'isolamento. Il blocco di internet ha impedito la trasmissione dei dati aggiornati relativi allo studio di coorte, così come gran parte delle attività didattiche svolte normalmente a distanza. La consapevolezza dei disagi e dei potenziali rischi ai quali il personale CASA sarebbe stato esposto nel portare avanti le attività dello studio, ha indotto l'ISS a protrarre la sospensione delle attività in loco e a chiedere un'ulteriore proroga della chiusura dello studio, inoltrata all'ente finanziatore (AICS) e dallo stesso concessa fino a giugno 2022.

Attività alternative svolte nel contesto emergenziale (anno 2021). Le attività dello studio, per quanto molto limitate e differenti da quelle programmate, sono proseguite nel 2021 attraverso sporadici ma comunque utili contatti con lo staff locale. Si è cercato di riorganizzare le attività del progetto approfittando dei rari momenti in cui era possibile comunicare almeno telefonicamente.

A seguito della rapida ed inattesa sostituzione dei vertici politici, l'ISS (dr.ssa Bucciardini) è riuscito a contattare il nuovo direttore del Tigray Regional Health Bureau (TRHB), ottenendo conferma circa la disponibilità del TRHB ad una futura ripresa delle attività del progetto. Lo staff CASA ha tuttavia continuato una propria attività, con l'obiettivo di valutare le difficoltà che le strutture sanitarie coinvolte nel progetto hanno dovuto affrontare. Sono state pertanto pianificate e messe in atto accurate interviste telefoniche, principalmente rivolte al personale infermieristico e mirate ad indagare le seguenti aree:

- possibilità di comunicazione con le strutture;
- possibilità di raggiungere le strutture;
- eventuali problemi di sicurezza nelle zone in cui sono situate le strutture;
- operatività delle strutture;
- eventuali sospensioni di servizi e di attività CASA;
- eventuali problemi di approvvigionamento di materiale sanitario.

Le risposte ottenute sono state visionate e approvate dal TRHB. Sulla base delle informazioni raccolte, è stato possibile ripianificare le attività del progetto CASA (raccolta dati e formazione) in vista di una prossima ed auspicabile ripresa dello studio.

Si riporta, di seguito, uno schema metodologico, riassuntivo delle attività finora svolte. Si rimanda alle passate relazioni per descrizioni dettagliate delle singole attività svolte negli anni precedenti il 2020.

A. Attività formativa

Training rivolto al personale sanitario (prevalentemente infermieristico) e agli ADSs. Le programmate sessioni evolvono verso un crescente livello di complessità e specificità, tramite la graduale introduzione di nuovi temi. Il training prevede l'alternarsi di sessioni "face-to-face" e periodi di formazione a distanza. Fine ultimo del programma, è quello di abilitare i discenti al trasferimento delle acquisite conoscenze, inizialmente agli ADSs coinvolti nel progetto e successivamente (al termine del percorso formativo) al personale infermieristico operante in altre strutture sanitarie.

1. Training "face-to-face". Sono annualmente organizzati in loco tre seminari "face-to-face", in cui vengono introdotti e discussi nuovi argomenti, oggetto di successivo approfondimento negli intervalli

tra un seminario e l'altro (periodo di autoapprendimento). Il materiale formativo viene direttamente fornito ai partecipanti o reso disponibile sul sito web CASA. Le lezioni sono generalmente strutturare in modo analogo per entrambi i gruppi: [1] condivisione degli elaborati realizzati dai partecipanti al training nell'ambito dell'apprendimento a distanza; [2] individuazione dei concetti poco chiari e dei punti chiave negli stessi elaborati; [3] discussione in gruppo; [4] introduzione di un nuovo argomento di studio; [5] assegnazione delle attività di auto-apprendimento.

2.. Valutazione finale. Durante l'ultimo seminario di ogni anno (dicembre), vengono organizzati esami finalizzati alla valutazione complessiva del percorso formativo svolto. Le prove hanno caratteristiche diverse per ADSs e personale infermieristico. Una volta sostenute le prove, i partecipanti ricevono un feedback individuale che ne evidenzia punti di forza ed eventuali criticità.

3. Apprendimento a distanza. Nel corso dei seminari *"face-to-face",* viene consegnato ad ogni discente il materiale didattico sugli argomenti da approfondire ed assegnati compiti da svolgere nel successivo quadrimestre di auto-apprendimento. In tale periodo verranno svolte attività di gruppo e organizzati momenti di condivisione tra ADSs e personale infermieristico. Lo staff locale ha incontri regolari con i discenti al fine di verificare l'avvenuto svolgimento dei compiti, stimolare la riflessione sugli argomenti trattati, rilevare le difficoltà incontrate durante il percorso di apprendimento.

B. Ricerca operativa

1. Studio longitudinale (coorte CASA). La raccolta multicentrica di dati epidemiologici ha avuto inizio a gennaio 2013, su una coorte di pazienti con HIV/AIDS che iniziavano la terapia antiretrovirale presso le sette strutture sanitarie partecipanti al progetto. I dati aggiornati, regolarmente prelevati dal personale locale (*monitor)* nel corso delle periodiche visite di monitoraggio presso le strutture sanitarie partecipanti, vengono assemblati in un database centrale (Mekelle University) e successivamente trasmessi all'ISS attraverso l'area condivisa di un sito web (virtual office). Sui dati raccolti viene mensilmente eseguita un'analisi descrittiva, visualizzabile nel sito web del Progetto (www.casaproject.info).

2. Ruolo degli Adherence Supporters. Gli ADSs hanno un ruolo chiave nel processo di integrazione e recupero delle informazioni sui pazienti persi al follow-up. Mobilitati sul territorio, essi cercano di rintracciare tali pazienti per poi indurre gli stessi a riprendere i controlli clinici e il percorso terapeutico, attraverso l'utilizzo di strategie persuasive apprese durante il training. Gli ADSs raccolgono sistematicamente, su apposita modulistica, specifiche informazioni poi trasferire in un database per successive analisi. L'intervento diretto degli ADSs è talvolta necessario a rilevare l'avvenuto decesso del paziente, informazione non sempre ottenibile da altre fonti.

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 7% nel 2020. 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 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 (> 95% nel 2020), 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-positive (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 morbidità 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 ha arruolato dal Gennaio 2019 al Marzo 2020 170 donne HIV-positive all'ultima visita pre-natale prima del parto (36° settimana) e i loro bambini. Lo studio ha seguito madri e bambini fino a 12 mesi dopo il parto. E'stata inoltre arruolata, nelle stesse maternità dove nascono i bambini esposti, una coorte contemporanea di bambini nati da madri HIV-negative (75 bambini non-esposti) che parimenti sono stati seguiti per 12 mesi dopo il parto. Il follow-up è terminato nel Luglio 2021.

Questi gli obiettivi del Progetto:

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. definire i tassi di EID e individuare i determinanti di una mancata diagnosi precoce 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 4 importanti vaccini (nei confronti di HBV, Morbillo, Haemophilus influenzae, e Pneumococco) per definire se sono necessarie schedule vaccinali diverse nei bambini nati da madri HIV-positive.

Questi i risultati principali:

- il tasso di retention a 12 mesi post-partum è stato dell'85%, e le donne che avevano iniziato la terapia recentemente erano più a a rischio di essere perse al follow-up. Tuttavia lo studio dei determinati della retention è stato fortemente influenzato dalle restrizioni imposte dalla pandemia da COVID-19, che hanno fortemente limitato l'attività di tracing.
- il tasso di EID è stato dell' 80%, ma nessun fattore materno o del bambino è risultato associato a una mancata EID, indicando che sono necessari altri studi per poter migliorare questo step della cascade della PMTCT.
- I bambini esposti all'HIV hanno avuto nel corso del follow-up un numero maggiore di eventi infettivi (in particolare di polmoniti) e non infettivi rispetto ai bambini non-esposti. I

bambini esposti avevano un BMI più basso a 6 settimane, ma poi a 6 e 12 mesi non c'erano differenze signficative nelle misure antropometriche tra i 2 gruppi di bambini.

- Lo studio del passaggio transplacentare degli anticorpi materni ha dimostrato che i bambini esposti, rispetto ai bambini non esposti, avevano un livello significativamente più basso delle IgG2 indicando che anche le donne in terapia antiretrovirale di lunga durata hanno un alterato passaggio transplacentare, possibilmente associato a una maggiore vulnerabilità dal punto di vista infettivo dei bambini esposti

Gli studi per la valutazione delle risposte ai vaccini sono attualmente in corso.

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

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

Dati nostri e di altri hanno dimostrato che la proteina Tat è in grado di modulare le risposte dell'immunità innata ed adattativa. In particolare, Tat è in grado di promuovere la polarizzazione della risposta adattativa in senso Th1 (Fanales Belasio et al, J Immunol 2002 e 2009), essenziale per il controllo di patogeni intracellulari e tumori, e di aumentare l'intensità della risposta e il repertorio di epitopi riconosciuti dai linfociti CD4 e CD8 (Gavioli et al, J. Immunol 2004; Gavioli et al, Vaccine 2008; Sforza et al, AIDS 2014; Nicoli et al, Vaccine 2016). Infine, Tat promuove il mantenimento della memoria immunitaria a lungo termine (Nicoli et al, PLoS One 2013). Queste ed altre attività fanno della proteina Tat di HIV-1 un ottimo candidato per lo sviluppo di vaccini contro altri patogeni e per il rafforzamento dello stato di immunosorveglianza non specifica rappresentato dall'immunità naturale. Questo il razionale dell'utilizzo della proteina Tat di HIV per sviluppare un vaccino preventivo o terapeutico efficace contro Herpes simplex di tipo 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), infezioni che costituiscono un grave problema di salute in tutto il mondo, con importanti conseguenze sociali ed economiche, inclusi gestione e costi a carico del sistema sanitario nazionale. Il progetto ha ricevuto nel 2020 un finanziamento dal Ministero della Salute nell'ambito della Ricerca Finalizzata e le attività sono iniziate nella seconda metà del 2021. Il progetto, della durata di 3 anni, si propone di confermare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia dei vettori erpetici esprimenti *tat* già disponibili e dei nuovi che verranno prodotti nell'ambito del progetto, in due modelli animali (topi e guinea pigs). In questo primo anno, sono stati prodotti e titolati in vitro e in vivo, su topi C57BL6, stock virali del virus wild-type HSV-1 (LV wt). Inoltre, sono stati prodotti e titolati in vitro gli stock dei vettori erpetici ricombinanti esprimenti la proteina Tat ed i rispettivi controlli (LVTat e LVlacZ, T0Tat e T0ZGFP, S0ZgJTat e S0ZgJHE).

I primi esperimenti eseguiti sul modello murino (C57BL6) avevano come obiettivo la messa a punto delle procedure e l'esecuzione di esperimenti per confermare i risultati pregressi: si è, dunque, valutata l'efficacia preventiva del vettore replicativo LVTat, somministrato per via intravaginale. Successivi esperimenti sono stati eseguiti per testare l'efficacia preventiva del vettore non replicativo T0Tat, somministrato per via intradermica. L'efficacia del vettore è stata valutata sia a breve termine che a lungo termine.

Per valutare l'efficacia della vaccinazione terapeutica in topi sieropositivi per HSV-1, topi C57BL/6 femmine sono state previamente inoculate con una dose subletale di HSV-1 esprimente la luciferasi sia a livello vaginale che del baffo. Per valutare la biodistribuzione del virus HSV-1 wt, in seguito ad infezione intravaginale o a livello del baffo nel modello murino, sono stati eseguiti esperimenti nei giorni immediatamente successivi all'infezione (48/72 ore, 14 giorni) di bioluminescenza e imaging in vivo, tramite l'uso di luciferina.

Nel corso degli esperimenti, inoltre sono state messe a punto le procedure per eseguire studi di immunogenicità (Elisa ed Elispot) e studi di sicurezza (PCR).

Durante questo prima fase, inoltre, sono state eseguite le prime procedure di handling delle cavie. La valutazione dell'efficacia terapeutica dei vettori vaccinali sulle cavie verrà effettuata non appena lo stabulario sarà in grado di accogliere un maggior numero di cavie.

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 comparti, 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 *resevoir* di *DNA provirale*. Macrofagi e cellule dendritiche sono, inoltre, in grado di accumulare e conservare particelle virali di HIV in forma non replicante per lunghi periodi di tempo e rappresentano, pertanto, ulteriori importanti serbatoi di virus persistente. I *reservoir* vengono generati assai precocemente nell'infezione e sono insensibile alla terapia ed invisibili al sistema immunitario, che hanno per target solo il virus in attiva replicazione. I *reservoir* di persistono pertanto indefinitamente, anche dopo l'inizio della terapia cART. I serbatoi virali non sono statici ma, al contrario, vanno incontro ad un processo dinamico di continua deplezione e ri-approvvigionamento (*replenishment*). 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 senescenza cellulare 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 possono 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 dell'immunità cellulo-mediata. 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 clonale di cellule T infettate latentemente, replicazione/re-infezione residua in comparti ti tessuto linfatico caratterizzati da concentrazioni sub-ottimali di farmaci. 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*. La proteina regolatoria Tat di HIV svolge varie azioni in questi procesi, e potrebbe quindi svolgere un ruolo chiave nella genesi e nel mantenimento dei serbatoi di latenza (Ensoli et al. Arch Virol 2021).

Allo scopo di eradicare i *reservoir* virali, sono state recentemente sperimentati composti in grado di riattivare HIV in pazienti trattati con farmaci antiretrovirali (strategie *shock-and-kill*). Trials clinici controllati basati su queste terapie hanno tuttavia prodotto risultati insoddisfacenti. Per contro, il vaccino terapeutico Tat sviluppato al Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS sperimentato in trial vaccinali di fase II condotti in Italia e Sud Africa ha indotto una significativa riduzione del DNA provirale nel sangue, un marcatore dei serbatoi di latenza di HIV-1. 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 (Sgadari et al, Front Immunol 2019). 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 e di eradicare il virus. 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

viene condotta aggiungendo Tat a cellule infettate latentemente o isolate da pazienti trattati e misurando la produzione di virus, i 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 comparti ove i farmaci antiretrovirali raggiungono concentrazioni subottimali. La replicazione/infezione "residua" di HIV in questi comparti è estremamente limitata ed i livelli viremici raggiunti nei pazienti sono identificabili solo con saggi ad elevatissima sensibilità. Pertanto, l'infezione procede in questi comparti 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 (Monini et al, PlosOne 2012). 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*. Sulla base di questi studi è possibile valutare 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, questi studi sono volti a studiare 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. I risultati fin qui ottenuti confermano la capacità della proteina Tat extracellulare di riattivare il virus latente nei modelli in vitro utilizzati e di indurre infezione produttiva e latente in cellule endoteliali attivate, le quali sono in grado di trasmettere HIV a cellule T CD4+ (Cafaro A et al, Int J Mol Sci 2020). In questo contesto, nel 2019 è iniziata presso gli *Istituti Fisioterapici Ospedalieri* (IFO) di Roma la fase preparatoria dello studio osservazionale ISS OBS T-005, il cui Protocollo è stato approvato dal Comitato Etico competente nel 2018. Lo studio consentirà di verificare gli effetti di Tat sulla dinamica dei serbatoi di latenza di HIV in soggetti infettati trattati o naïve per la terapia. Nel 2020 è continuata la messa a punto dei sistemi sperimentali per lo studio degli effetti di Tat sulla riattivazione di HIV latente nei linfociti T CD4+ dei pazienti. In particolare, allo scopo di misurare con elevata affidabilità la latenza virale, è stata consolidata la collaborazione con l'Università Carlo Bo di Urbino che, nel quadro del programma, ha ottimizzato una nuova piattaforma basata sulla rilevazione e quantificazione del DNA virale totale ed

"extracromosomico". La piattaforma, in grado di distinguere il DNA virale integrato, la cui determinazione fornisce informazioni sul decadimento del serbatoio di HIV "post-integrazione", e il DNA non integrato, che misura il decadimento del serbatoio di HIV "pre-integrazione", nonché l'attività replicativa residua del virus nei pazienti in terapia antiretrovirale, ha superato tutte le fasi della validazione ed è caratterizzata, inter alia, da un incremento di sensibilità e precisione fino al 75% in più rispetto alla metodica "classica". Nel 2020 è stata completata la fase di *pre-screening* sierologico di 370 pazienti. Benché lo studio sia stato rallentato dalla attuale fase epidemica, nel 2021 sono stati arruolati 41 volontari eleggibili, per i quali sono state effettuate le visite di studio e le analisi previste dal protocollo approvato da Comitato Etico.

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 esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. 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 (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 degli HIV-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 degli HIV-PI a livello delle lesioni stesse. I risultati ottenuti indicano che gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita e promuovere la regressione di CC nei topi transgenici (Qiu Y et al, Mol Cancer Ther 2020). Questo effetto antitumorale è associato ad inibizione dell'angiogenesi all'interno delle lesioni, a riduzione dei livelli di metalloproteinasi della matrice (MMP) -9, del complesso tra vascular endothelial growth factor (VEGF) e il suo recettore, e al concomitante aumento dei livelli dell'inibitore tissutale della metalloproteinasi-3 (TIMP-3), un inibitore naturale dell'attività di MMP (Qiu Y et al, Mol Cancer Ther 2020). Gli HIV-PI inoltre promuovono la deposizione di collagene IV sulla membrana basale epiteliale e vascolare e la normalizzazione sia dell'architettura che della funzionalità dei vasi (Qiu Y et al, Mol Cancer Ther 2020). Questa normalizzazione della vascolatura tumorale promossa dagli HIV-PI ha portato a riduzione dell'ipossia tumorale e miglioramento del rilascio e dell'attività antitumorale di farmaci chemioterapici convenzionale (Qiu Y et al, Mol Cancer Ther 2020). Questo studio identifica l'asse pro-angiogenico MMP-9/VEGF e la sua modulazione da parte di TIMP-3 come nuovi bersagli molecolari degli HIV-PI e indica che questi farmaci sono in grado di bloccare lo sviluppo e progressione del CC. Questi risultati possono portare a nuove indicazioni terapeutiche dell'HIV-PI per il trattamento del CC e di altri tumori sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

Sempre utilizzando il modello murino K14-HPV16/E2 in collaborazione con l'IRCCS di Candiolo, stiamo ora valutando gli effetti degli HIV-PI in topi che non hanno ancora sviluppato CC invasivo. I risultati di questi studi indicano che gli HIV-PI sono in grado di bloccare la progressione di lesioni CIN in CC e di promuovere la regressione di lesioni avanzate (CIN 3) in CIN 1-2. Questo effetto antitumorale è associato a riduzione della proliferazione cellulare e dell'angiogenesi tumorale, con blocco dell'espressione e dell'attività di MMP-9. In parallelo agli studi in vivo 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 ed E7 di HPV. I risultati di questi studi sono in corso di pubblicazione ed 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.

Nel loro insieme questi risultati, attualmente in corso di pubblicazione, possono portare a nuove indicazioni terapeutiche dell'HIV-PI (drug repositioning) per il trattamento del CC e di altri tumori in pazienti con infezione da HIV o non infetti.

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

Progetto privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. 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 sieroconversioni avvenute nei 6 mesi precedenti al momento del prelievo, ≤6 mesi) e le infezioni non recenti (sieroconversioni 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).

Nel 2021, il gruppo di lavoro è stato impegnato nello studio dell'interpretazione dei dati HIV pervenuti al sistema di sorveglianza per l'identificazione delle infezioni recenti consentendo in tal modo di monitorare la quota di persone con nuova diagnosi HIV che ha effettuato il test precocemente dopo un'esposizione a rischio.

Mortalità delle persone con HIV/AIDS (Progetto incluso nel Piano Statistico Nazionale 20202022).

Progetto privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. *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. 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 2021 il COA, insieme all' ISTAT e al CRO di Aviano, ha lavorato su uno studio retrospettivo, sui dati relati agli anni 2006-2018, con lo scopo di valutare l'eccesso di mortalità per tumori ano-genitali e urinari in persone con AIDS rispetto alla popolazione generale.

Per valutare se le persone con AIDS hanno un rischio più elevato di morte associato a tumori anogenitali e dell'apparato urinario, rispetto alla popolazione senza AIDS, è stato condotto uno studio basato sui dati della sorveglianza AIDS nel periodo 2006-2018 e sui dati di mortalità ISTAT inclusivi delle cause multiple di morte (CMM, ossia tutte le condizioni che hanno contribuito al decesso e che sono presenti nel certificato di morte, oltre alla causa principale di decesso).

Questo studio di coorte retrospettivo su base di popolazione, con copertura nazionale, ha incluso 9.481cittadini italiani a cui è stata diagnosticata l'AIDS tra il 2006 e il 2018 ad un'età compresa tra i 15 e i 74 anni. Le informazioni sullo stato in vita e sulle CMM sono state recuperate attraverso un record-linkage con il Registro nazionale di mortalità ISTAT, aggiornato al 2018. Le CMM sono state confrontate con quelle di 1.990.082 persone decedute nello stesso periodo nella popolazione senza AIDS. Sono stati calcolati i rapporti di mortalità standardizzati (SMR) per età e sesso, ossia il rapporto tra il numero osservato di decessi nelle persone con AIDS che riportavano nel certificato di morte una delle patologie di studio e il numero atteso di decessi, stimato sulla base dei tassi di mortalità per quella stessa patologia calcolati nella popolazione generale senza AIDS, di pari sesso ed età. Nella

popolazione in studio, si sono verificati 2.613 decessi tra le persone con AIDS. I certificati di morte riportavano tra le CMM i seguenti tumori ano-genitali ed urinari: 17 tumori anali, 10 tumori della cervice uterina, 17 altri tumori dell'apparato genitale femminile (inclusi 6 tumori dell'utero non altrimenti specificati), 10 tumori dell'apparato genitale maschile e 8 tumori dell'apparato urinario. Lo studio ha evidenziato eccessi di mortalità statisticamente significativi, rispetto alla popolazione senza AIDS, per tutte le singole sedi tumorali analizzate, eccetto prostata e apparato urinario (rene e vescica). Eccessi di mortalità particolarmente elevati sono emersi per i tumori anali con un SMR pari a 133,7 (intervallo di confidenza (IC) al 95%: 77,9-214,0) e per i tumori della cervice uterina con SMR pari a 66,2 (IC 95%: 31,8-121,8). Inoltre, sebbene basati su solamente 2 decessi osservati, anche i tumori della vagina (SMR=142,9; IC 95%: 17,3-516,1) e della vulva (SMR=58,8; IC 95%: 7,1212,5) hanno riportato eccessi di mortalità particolarmente elevati.

Sebbene i tumori ano-genitali siano molto rari, lo studio ha evidenziato un importante eccesso di rischio di morte tra persone con AIDS rispetto alle persone senza AIDS, non solo associato ad un tumore AIDS-definitorio come quello della cervice uterina, ma anche ad altri tumori legati frequentemente all'infezione da papilloma virus umano (HPV) (i.e. ano, vagina, vulva e pene).

Emerge quindi la necessità di azioni di prevenzione primaria mirate a limitare la diffusione dell'HPV in persone con infezione da HIV, ad esempio attraverso la vaccinazione anti-HPV,e di prevenzione secondaria finalizzate a ridurre le complicanze dovute alla co-infezione con HPV, ad esempio attraverso l'offerta di screening virologici e/o citologici per tali patologie.

La versione integrale dello studio è reperibile sul Not Ist Super Sanità 2021; 34 (11): 20

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 i cui obiettivi sono:

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

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.
Nel 2021 sono stati analizzati le domande del questionario relative allo stigma verso le persone con HIV con l'obiettivo di misurarne la diffusione e valutarne l'associazione con possibili fattori socio demografici. Questa indagine ha mostrato che un decimo degli intervistati adotterebbe due o più comportamenti stigmatizzanti verso le perone con HIV e che lo stigma riguarda più di un terzo della popolazione in studio con proporzioni significativamente più alte tra le persone con basso livello di istruzione, mai informate sull'HIV e pensionate. Appare chiaro che la discriminazione e lo stigma sono spesso indice di scarsa conoscenza e di limitata informazione medico-scientifica di base della popolazione generale.

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. Privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. Dipartimento Di Malattie Infettive.

Il progetto è iniziato a marzo del 2018 e si è concluso a settembre 2020. 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; 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 che aveva come obiettivo quello di descrivere i 21 sistemi regionali di sorveglianza HIV. I risultati della suddetta indagine sono stati fondamentali per definire il contenuto della scheda unificata HIV/AIDS. È stato, altresì, elaborato il formato elettronico della nuova scheda unificata. Sono state individuate, sia dal punto di vista informatico che normativo per la tutela della privacy dei dati personali e personali particolari, le soluzioni per il nuovo codice identificativo. È stato, ancora, definito il flusso dei dati, le applicazioni software per la raccolta degli stessi e il formato per garantire la crittografia dei dati, secondo la certificazione ISO 27001 per la sicurezza delle informazioni e la certificazione ISO per la protezione dei dati personali.

Nel corso del 2020 tutti i dettagli tecnici relativi all' elaborazione del prototipo di scheda sono stati raggruppati in un documento che è stato condiviso e approvato dal Data Protection Officer dell'ISS.

Nel 2021 il COA ha proseguito il progetto senza finanziamento per definire l'impianto normativo necessario per l'unificazione della sorveglianza HIV/AIDS. In particolare è stato impegnato nello studio della legislazione vigente che regola le sorveglianze HIV e AIDS (Legge 135/90, DM 31-Marzo-2008, DPCM 3-marzo-2017) in collaborazione con l'ufficio Affari istituzionali e Giuridici dell'ISS, al fine di individuare la possibilità di realizzare la sorveglianza unica HIV/AIDS senza modificare l'impianto normativo esistente.

Il COA è stato, altresì impegnato nella revisione generale della legge 135/90 al fine di normare la sorveglianza unificata.

Progetto "Sperimentazione di nuovi modelli organizzativi integrati ospedale-territorio per la prevenzione e il controllo delle IST: percorsi diagnostico-assistenziali agevolati ed offerta di screening gratuiti mirati" *Progetto realizzato con il supporto tecnico e finanziario del Ministero della Salute – CCM 2019. Dipartimento di Malattie Infettive. Periodo 2019-2022.*

Il progetto, coordinato dall'ISS, è iniziato il 23 novembre 2019 e si propone di: 1) Sviluppare modelli innovativi per la creazione di reti basate su centri ospedalieri/universitari multidisciplinari ad alta qualità di cura per le IST (hub) integrati con le strutture del territorio (spoke), che riducano le barriere all'accesso ai servizi e che siano potenzialmente flessibili secondo le diverse realtà sociodemografiche e regionali. 2) Individuare i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità diagnostico-assistenziale ad impronta multidisciplinare. 3) Pianificare e sperimentare l'attivazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati per le IST. 4) Valutare la priorità, la fattibilità e la sostenibilità di interventi di prevenzione, quali: campagne gratuite di screening (dirette in particolare a popolazioni chiave quali giovani, MSM, migranti, donne, persone a rischio per infezione da HIV, ecc.), offerta gratuita di specifiche prestazioni diagnostiche ad alto impatto clinico-preventivo, interventi di informazione mirata a popolazioni target.

Oltre al centro coordinatore, l'ISS (UO1) e all'Università Sapienza di Roma (UO2), sono stati coinvolti 6 centri pubblici di riferimento per le IST situati in strutture ospedaliere/universitarie di grandi città: 3 al nord, 1 al centro e 2 nelle isole. Tali centri sono stati selezionati non solo per rispondere a criteri di rappresentatività geografica, ma principalmente perché posizionati a diversi livelli di avanzamento logistico-organizzativo relativamente all'attivazione di reti per le IST: alcuni infatti hanno pianificato o stanno pianificando dei programmi mirati alle IST a livello regionale, provinciale o comunale, mentre altri non hanno ancora predisposto nulla in questo settore.

L'obiettivo generale è lo sviluppo di nuove reti multidisciplinari integrate ospedale-territorio (hubspoke), finalizzate all'attuazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati e all'offerta di screening gratuiti mirati per le IST. Gli obiettivi specifici sono cinque:

1. Studiare e analizzare lo stato dell'arte sulle strategie di controllo e prevenzione delle IST esistenti nelle regioni coinvolte.
2. Individuare i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità di cura ad impronta multidisciplinare.
3. Pianificare e sperimentare, almeno in due siti tra quelli partecipanti, l'attivazione di percorsi diagnostico-assistenziali che riducano le barriere all'accesso ai servizi per le IST.

4. Valutare la priorità, la fattibilità e la sostenibilità dei seguenti interventi di prevenzione: campagne gratuite di screening (dirette in particolare a popolazioni chiave quali giovani, MSM, migranti, donne, persone a rischio per HIV, ecc.), offerta gratuita di specifiche prestazioni diagnostiche ad alto impatto clinico-preventivo, interventi di informazione mirata a popolazioni target.
5. Elaborare un documento tecnico di riferimento che definisca i nuovi modelli organizzativi integrati per la prevenzione e il controllo delle IST, di facile trasferibilità ad altre realtà geografiche. Divulgare i risultati sia attraverso pubblicazioni scientifiche nazionali ed internazionali che tramite l'organizzazione di un evento finale con la partecipazione di tutte le UO coinvolte nel progetto.

Durante il 2021, le UO hanno lavorato alla stesura del documento finale "Percorso Integrato di Cura (PIC) della persona a rischio di o con Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST)" (Fase 1- obiettivo specifico 3), alla preparazione del questionario necessario per la sperimentazione del PIC (Fase 2obiettivo specifico 3) e all'organizzazione dell'evento intermedio di Progetto "Percorsi per la prevenzione e il controllo delle IST" che si è tenuto a Roma presso l'Università Sapienza il 1° ottobre 2021. Tre UO (Trieste, Milano e Cagliari) hanno partecipato alla sperimentazione del PIC che si è tenuta dal 26 luglio al 30 novembre 2021.

Progetto "Sviluppo di strumenti tecnici e pratici per lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST nel contesto scolastico" (EduForIST 1.0)

Progetto realizzato con il supporto tecnico e finanziario del Ministero della Salute – Direzione Generale della prevenzione sanitaria", 2019. Università di Pisa (il Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive è un'unità operativa). Periodo 2019-2022.

Il progetto, coordinato dall'Università di Pisa è iniziato il 22 novembre 2019, ha come obiettivo generale lo sviluppo di un documento tecnico di riferimento atto a promuovere lo sviluppo e lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di affettività, sessualità e prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) nel contesto scolastico, attraverso lo sviluppo di linee di indirizzo e di strumenti didattici che possano coadiuvare le attività di operatrici/operatori scolastici, educatrici/educatori e altri professionisti che intervengono sul territorio nazionale.

Quattro sono gli obiettivi specifici:

1. Identificazione di opportuni riferimenti documentali nazionali ed internazionali e identificare buone pratiche nel territorio.

2. Elaborazione di un documento di riferimento per lo sviluppo di interventi educativi da attuare nelle scuole.
3. Sviluppo di un pacchetto di strumenti per l'implementazione degli interventi educativi da attuare nelle scuole.
4. Divulgazione dei risultati sul territorio nazionale

In particolare, l'ISS-Dipartimento Malattie Infettive collaborerà al progetto contribuendo all'obiettivo specifico 1, attraverso lo svolgimento di una *situational analysis* che prevede la raccolta e la valutazione di linee guida e documenti normativi, sia nazionali che internazionali e all'obiettivo specifico 4, attraverso l'organizzazione di un evento conclusivo multidisciplinare a livello nazionale per la condivisione e divulgazione dei risultati.

Nel 2021, l'ISS-Dipartimento Malattie Infettive ha partecipato alle TC di progetto e del secondo tavolo tecnico per discutere insieme gli obiettivi raggiunti, i lavori in corso e gli obiettivi finali. Ha collaborato alla stesura di abstract presentati a convegni nazionali ed internazionali, di due articoli scientifici, uno su rivista nazionale ("Infezioni Sessualmente Trasmesse e salute pubblica: introduzione di attività educative integrate nel contesto scolastico italiano. Not Ist Super Sanità 2021;34(6):13-17) e un altro su rivista internazionale (si deve sapere se è stato accettato) e ha collaborato all'organizzazione dell'evento intermedio di progetto che si è tenuto a Roma presso l'Università Sapienza il 13 luglio 2021 "Educazione alla sessualità nella scuola italiana: necessità sanitaria e frontiera formativa".

Progetto "Definizione di strategie di controllo della tubercolosi associata ad HIV in Italia nel contesto di una strategia di eliminazione della malattia tubercolare".

Progetto finanziato dal Ministero della Salute - Dipartimento di Malattie Infettive.

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. 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 postivi. 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. Per migliorare la qualità delle informazioni su questo fenomeno è stato suggerito di sperimentare sistemi basati sul crosslinkage di diversi sistemi di sorveglianza. 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. La carenza di questi dati rende difficile definire la necessità e la programmazione di eventuali interventi formativi. Questo studio 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. 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. 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 acquisto il parere dell'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali.

Il Progetto ha avuto inizio nel 2019, è coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani e ha coinvolto il COA come unità operativa per migliorare la comprensione delle caratteristiche epidemiologiche della TB associata ad HIV tramite un cross linkage di tre registri: il registro delle notifiche di TB, il Registro Nazionale AIDS e il database nazionale delle nuove infezioni da HIV.

Obiettivo di tale incrocio è stimare con buona accuratezza il numero e la proporzione di casi di TB che si verificano in persone con HIV e viceversa, valutando 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.

Durante il corso dello studio il COA ha affrontato l'aspetto di legittimità del cross linkage tra i suddetti registri. L'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali ha stabilito che, alla luce della

normativa vigente in tema di Privacy (Regolamento Generale di Protezione dei Dati Personali (RGPD) UE 2016/679 e Decreto Legislativo 30/6/2003, n. 196), il predetto linkage, ovvero il confronto tra dati personali di categorie particolari, quali quelli relativi allo stato di salute (ex art. 9 RGPD) non è possibile fintanto che non intervenga un Atto Legislativo che ne stabilisca la liceità. Il COA ha elaborato i dati del Registro Nazionale AIDS al fine di studiare l'andamento dei casi di Tubercolosi nelle persone con diagnosi di AIDS in Italia negli ultimi 10 anni (2009-2018). Tale lavoro è stato presentato al XVIII Congresso Nazionale SIMIT 2019.

Durante il 2020 si è stati impegnati nella ricerca di un protocollo che permetta il linkage dei registri TB (notifiche) e AIDS a livello nazionale. Tale attività consentirà al gruppo di lavoro di stilare la richiesta del parere per il linkage da inviare al Garante della Privacy. Nel 2021 il COA per supportare la nuova richiesta del parere per il Garante della Privacy, ha condotto uno studio sul trend delle diagnosi di TBC nelle persone con AIDS.

L'andamento è stato fatto per anno e periodo di diagnosi, per nazionalità, genere, ed età.

Sono state, altresì, analizzate le caratteristiche degli stranieri per area geografica e genere, per modalità di trasmissione e per tempo intercorso tra il primo test HIV positivo e la diagnosi di AIDS nei soggetti con TBC.

Progetto "Definizione di una metodologia standardizzata per il monitoraggio del Continuum of Care di HIV e Italia".

Progetto finanziato dal Ministero della Salute 2019-2021. Dipartimento di Malattie Infettive.

Questo progetto si propone di mettere a punto metodologie standardizzate per l'analisi del Continuum of Care delle persone con HIV a diversi livelli, utilizzando diverse fonti di dati, applicando metodologie che siano periodicamente replicabili con un basso impegno di tempo-lavoro e di costi economici. A livello nazionale si propone di utilizzare la metodologia standardizzata basata sull'utilizzo combinato di dati correnti di sorveglianza e di coorti cliniche. A livello regionale alcune regioni hanno provato ad estrarre ed utilizzare i dati dei propri flussi informativi con esiti diversi e in assenza di una metodologia condivisa; si valuterà la possibilità di replicare la metodologia applicata a livello nazionale utilizzando e valorizzando i dati regionali di sorveglianza e delle coorti cliniche locali. Verrà in particolare valutata la retention in care. Inoltre, verrà studiata la possibilità di effettuare stime del CoC in popolazioni chiave che restano solitamente "invisibili" nei sistemi/coorti, così come sono strutturati ad oggi (es: sex-workers, transgender, IDU attivi).

Nel corso del 2020 è stato costituito il gruppo di lavoro formato da membri del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" e da

membri della corte ICONA. Nel 2021 è stato condotto un lavoro per la stima delgli ultimi due target UNAIDS 90 90 90 ossia la proporzione di persone che vivono con l'HIV in ART e quella delle persone con soppressione virale utilizzando i dati della sorveglianza HIV e della coorte ICONA dal 2012 al 2019.

Dallo studio emerge che in Italia è aumentata costantemente dal 2012 al 2019 la stima globale degli ultimi due target. I risultati integrali dello studio sono stati presentati al 13° Congresso ICAR - Riccione, 21-23 ottobre 2021.

Impiego di composti immunomodulatori ed mRNA trascritti in vitro, stimolanti la riattivazione della replicazione di HIV-1 in modelli cellulari di latenza nell'ambito delle strategie volte al raggiungimento di una cura funzionale dell'infezione persistente

Progetto privo di finanziamenti esterni nel 2021 e condotto con fondi istituzionali. Dipartimento di Malattie Infettive, Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è efficace nel contrastare la replicazione del virus HIV-1 e nell'impedire la progressione della malattia. Essa però non è in grado di eradicare il virus, il quale persiste latente nei "reservoir" cellulari, costituiti prevalentemente da linfociti T $CD4^+$ della memoria. Per tentare l'eliminazione dei "reservoir" è stata proposta la strategia "Shock and kill" che prevede una fase iniziale, consistente nell'induzione della replicazione del virus latente in presenza di cART, seguita da una fase successiva volta all'eliminazione delle cellule nelle quali il virus è stato indotto a replicare, mediante l'impiego di farmaci *ad hoc* o ad opera del sistema immunitario. In questo progetto viene valutata la capacità riattivante di composti immunomodulatori e l'effetto sinergico che deriva dalla combinazione degli stessi. La replicazione di HIV-1 dipende infatti dall'attivazione di fattori di trascrizione cellulari prima che il trans-attivatore virale Tat venga sintetizzato. Il progetto ha analizzato il ruolo dei fattori cellulari potenzialmente responsabili della replicazione del genoma virale come AP1, NFAT e NF-kappaB. Il razionale alla base della scelta è rappresentato da quanto già noto in letteratura circa le vie di trasduzione del segnale coinvolte nella riattivazione dalla latenza del virus nelle cellule T $CD4^+$ central memory (T_{CM}) che rappresentano uno dei maggiori reservoir nei soggetti infetti. È stato quindi sviluppato un modello cellulare di latenza, basato sulla linea cellulare JLat 10.6, in grado di mimare una caratteristica delle cellule T_{CM} che è quella di mantenere il fattore cellulare NF-kappaB, in uno stato di inibizione quasi completa, essendo questo fattore cruciale per la replicazione del virus in cellule T $CD4^+$ in attiva proliferazione. Le cellule JLat 10.6 sono state ingegnerizzate ad esprimere un super repressore di NF-kappaB (IkappaB-alfa 2NDelta4). Trattamenti convenzionali con composti come la briostatina-1 e

l'esametilenebisacetamide (HMBA) o la ionomicina hanno riattivato sinergicamente l'HIV-1 dalla latenza, anche in condizioni in cui l'attivazione di NF-kappaB è stata repressa. Utilizzando inibitori della fosfatasi calcineurina, e delle chinasi p38 e MEK1/ MEK2 o shRNA specifici, il fattore di trascrizione c-Jun, componente del fattore dimerico Ap1, è stato identificato come un fattore essenziale che media l'effetto di riattivazione sinergica combinata, in combinazione con il membro p50, trascrizionalmente inattivo, della famiglia dei fattori NF-kappaB. Inoltre, l'acido acetilsalicilico (ASA), che è un potente inibitore della chinasi IKK-beta, responsabile dell'attivazione di NF-kappaB, non ha diminuito significativamente la riattivazione in un modello di latenza di cellule $CD4^+$ T_{CM}. Questi risultati hanno dimostrato che la fase di shock dell'approccio shock-and-kill, può essere raggiunta in assenza di NF-kappaB, evitando così effetti collaterali indesiderati, essendo NF-kappaB uno dei principali mediatori cellulari dell'infiammazione. Importanza: un'attivazione sistemica di NFkappaB in pazienti con infezione da HIV-1 derivante dalla somministrazione combinata di diversi composti slatentizzanti potrebbe rappresentare un rischio potenziale, specialmente nel caso di un trattamento prolungato. Il nostro studio fornisce un razionale per l'uso di farmaci antinfiammatori, come l'aspirina, in grado di inibire NF-kappaB in pazienti sottoposti a terapia cART durante l'approccio shock-and-kill, per evitare potenziali disturbi autoimmuni e infiammatori che possono derivare dalla somministrazione di combinazioni di composti slatentizzanti.

Recentemente si sta esplorando la possibilità che mRNA trascritti in vitro e codificanti i fattori di trascrizione c-Jun e p50, coinvolti nella riattivazione sinergica della trascrizione dell'LTR di HIV-1 in seguito ai trattamenti farmacologici sopra descritti, possano determinare la fuoriuscita del virus dallo stato di latenza nei modelli cellulari di linea basati su cellule JLat 10.6 e 10.6 2NDelta4 e nel modello di latenza di cellule $CD4^+$ T_{CM}. Importanza: questo approccio, basato su una tecnologia sempre più sperimentata in diversi campi come quello delle vaccinazioni, della terapia antitumorale e della terapia genica, offre il vantaggio di determinare una stimolazione selettiva della trascrizione del virus minimizzando l'attivazione di pathway di trasduzione del segnale in grado di produrre effetti di infiammazione importanti e senza dover ricorrere ad altri trattamenti farmacologici preventivi come ad es. quello con ASA ad alto dosaggio, sopradescritto.

Utilizzo del virus oncolitico VSV-MΔ51, in combinazione con inibitori delle istone deacetilasi (HDIs), come approccio "shock and kill" per l'eradicazione dell'infezione da HIV-1.

Progetto finanziato nel 2020-2021, Bando ISS 5‰. Dipartimento di Malattie Infettive, Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) non è in grado di eradicare l'infezione dai pazienti HIV a causa dello stabilirsi della latenza provirale. Alcuni inibitori delle istone deacetilasi (HDIs)

sono in grado di riattivare la replicazione di HIV-1 dalle cellule latentemente infettate nel quadro di una strategia chiamata "shock and kill" che punta all'eliminazione dei serbatoi cellulari in cui il virus si nasconde. Una forma ricombinante del virus della stomatite vescicolare (VSV-MΔ51), utilizzato come virus oncolitico, è in grado, soprattutto quando dato in combinazione con gli HDIs, di eliminare cellule tumorali che presentino difetti nelle vie di trasduzione del segnale degli interferoni di tipo I; i medesimi difetti, a livello funzionale, risultano presenti nelle cellule latentemente infettate con l'HIV1. L'obiettivo principale del progetto è quello di investigare l'efficacia del VSV-MΔ51, da solo o in combinazione con diversi HDIs, nell'eliminare selettivamente le cellule latentemente infettate utilizzando modelli cellulari di latenza in vitro ed ex vivo.

Gli esperimenti condotti fino ad oggi sulla linea cellulare Jurkat 1G5, modello di latenza di HIV-1 e costituita dalla linea cellulare madre Jurkat, stabilmente esprimente il gene reporter della luciferasi sotto il controllo del promotore LTR di HIV-1, hanno evidenziato che il VSV-MΔ51 in combinazione con un HDI è in grado di indurre in modo sinergico la riattivazione di HIV-1 dal suo stato di latenza determinando una forte stimolazione dell'LTR, promotore del virus. Tale risultato evidenzia come questo virus oncolitico in combinazione con un HDI possa mediare, nell'ambito di un approccio terapeutico di tipo Shock and Kill, la fase di Shock che si pone come obiettivo la riattivazione della replicazione virale dallo stato di latenza al fine di esporre le cellule in cui il virus si riattiva ad un killing selettivo.

Finanziamenti internazionali

"Evaluations of Tat and Tat-Env as targets for HIV interventions".

Progetto finanziato dalla Bill&Melinda Gates Foundation. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

La proteina Tat di HIV-1 svolge un ruolo essenziale nel ciclo replicativo e nella trasmissione del virus; pertanto, rappresenta un bersaglio ottimale per lo sviluppo di nuovi interventi terapeutici e preventivi. Infatti, Tat viene incorporata nei virioni, è essenziale per il processo di trascrizione inversa, lega la molecola di superficie Env formando un complesso di entrata che aumenta l'infettività del virus per cellule dendritiche (DC), endoteliali attivate (EC) e per i linfociti T CD4+ (il "complesso Tat/Env" [Monini et al., PlosOne 2012]) e svolge un ruolo chiave nella genesi e nel mantenimento dei serbatoi di virus latente (Sgadari et al. Front Immunol 2019). L'aumento dell'infettività da parte del complesso Tat/Env è mediato, da un lato, dalla capacità di Tat di legarsi a recettori integrinici e, dall'altro, di modificare le dinamiche conformazionali di Env. Infatti, il legame alle integrine che fungono da recettori per Tat aumenta l'infettività di HIV per DC ed EC [Monini et al., PlosOne 2012;

Cafaro et al. Int J Mol Sci 2020], mentre le modifiche conformazionali indotte da Tat in Env accrescono l'infettività del virus per i linfociti T CD4+. Inoltre, Tat, viene rilasciata nell'ambiente extracellulare e genera gradienti chemiotattici che attraggono le cellule bersaglio aumentandone, al tempo stesso, la suscettibilità all'infezione. Infine, Tat, legata alla membrana delle cellule infettate, induce l'apoptosi delle cellule T CD8+ effettrici [Chiozzini et al, AIDS, 2014]. Pertanto, Tat accresce la trasmissione del virus favorendone al tempo stesso la disseminazione [Ensoli et al. Arch Virol 2021]. Questi dati indicano, perciò, che un vaccino preventivo contro HIV di nuova generazione possa essere generato combinando immunogeni in grado di indurre una efficace immunità anti-Env e antiTat, come anche indicato da studi precedenti del CNAIDS nei primati non umani [Monini et al. PlosOne 2012; Cafaro et al. J Virol 2010].

Obiettivo principale del progetto è determinare il ruolo dell'immunità anti-Tat e anti-Tat/Env nella protezione dall'infezione da HIV, con l'obiettivo di sviluppare nuove strategie per lo sviluppo di un vaccino preventivo e di nuove terapie contro l'HIV/AIDS, quali anticorpi (Ab) monoclonali anti-Tat. Il CNAIDS potrà avvalersi non solo dei fondi messi a disposizione ma anche del supporto tecnologico e umano fornito a titolo non oneroso dalla Collaboration for AIDS Vaccine Discovery (CAVD) della Bill and Melinda Gates Foundation (B&MGF).

Gli obiettivi specifici del progetto per l'area di sviluppo "Tat" sono rappresentati dalla caratterizzazione e isolamento di Ab monoclonali umani anti-Tat. In particolare, verrà valutata la capacità di Ab anti-Tat, e della combinazione di Ab anti-Tat e anti-Env o anti-CD4, di bloccare l'infezione da HIV; verranno inoltre determinate le attività funzionali di Ab anti-Tat policlonali o di sieri di pazienti vaccinati con Tat per identificare epitopi funzionali, avvalendosi della biobanca del CNAIDS.

Gli obiettivi specifici del progetto per l'area di lavoro "Tat/Env" sono tesi all'identificazione di una classe di immunogeni di nuova generazione per l'avvio della sperimentazione preclinica nei modelli animali e nell'uomo. In particolare, verranno valutate le dinamiche conformazionali del complesso Tat/Env, verranno determinati i parametri cinetici/termodinamici del legame di Tat a immunogeni Env di ultima generazione, verranno effettuati studi strutturali del complesso Tat/Env e, infine, verrà valutata la capacità di Ab anti-Env neutralizzanti e non neutralizzanti di stabilizzare/destabilizzare il complesso Tat/Env.

L'impatto atteso da questi studi consiste nello lo sviluppo di combinazioni di Ab monoclonali per nuove strategie di intervento per la terapia e la prevenzione dell'infezione da HIV e nella messa a punto di un vaccino preventivo/terapeutico innovativo contro HIV/AIDS.

Gli studi proposti consentiranno di continuare lo sviluppo di una linea di ricerca originalmente concepita ed intrapresa dal CNAIDS fin dagli anni ’90. La decisione di CAVD/B&MGF di offrire supporto alla ricerca di ISS-CNAIDS in questo campo nasce in concomitanza del fallimento del trial “Imbokobo”, epilogo delle strategie fino ad ora perseguite, il cui sviluppo, protrattosi per 40 anni, ha dato esito negativo nonostante le ingenti risorse impiegate a livello globale. Il supporto alla linea di ricerca alternativa basata su Tat e Tat/Env sviluppata da ISS-CNAIDS, grazie alle risorse precedentemente messe a disposizione dal Ministero della Salute e dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, rappresenta il riconoscimento a livello internazionale della validità di questo approccio, e pone ISS al centro della ricerca nel campo della lotta alla pandemia da HIV. La collaborazione con CAVD/B&MGF apre a ISS non solo nuove prospettive fattuali e di visibilità in questo campo, ma offre l’accesso a avanzati know-how e piattaforme tecnologiche che possono essere impiegate anche per la ricerca nel campo di altre patologie trasmissibili e non trasmissibili.

Next generation antiviral agents based on HIV-1 Tat

Progetto finanziato dalla SprinD GmbH, Germany – Federal Agency for Disruptive Innovation.
Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Lo sviluppo canonico di farmaci antivirali mira generalmente alla generazione di prodotti virusspecifici, inefficaci contro altri virus o varianti. Questo progetto punta ad invertire questa strategia concentrandosi sullo sfruttamento delle difese dell'ospite per generare agenti antivirali che forniscano un ombrello contro un ampio spettro di virus. L'immunità innata, notoriamente non specifica, è particolarmente indicata a tale scopo perché può essere "addestrata" a una maggiore e pronta reattività, caratteristica fondamentale per combattere efficacemente le infezioni. Inoltre promuove lo sviluppo di risposte immuni adattative.

Il transattivatore della trascrizione dell'HIV-1 (Tat) modula sia l'immunità innata che quella adattativa e accelera e potenzia ampie risposte immunitarie antivirali (Fanales-Belasio, J Immunol 2002 e 2009; Gavioli, J Immunol 2004 e Vaccine 2008; Ferrantelli, Vaccine 2011; Sforza, AIDS 2014; Nicoli, AIDS 2018), caratteristiche che lo rendono un candidato promettente per la prevenzione e/o il trattamento delle infezioni virali. In un modello preclinico di infezione erpetica, dati ottenuti dal nostro centro e altri gruppi hanno dimostrato che Tat protegge contro l’infezione oculare da Herpes simplex (HSV) -1 (Jose, Invest Ophthalmol Vis Sci 2013) e sistemica quando inserito in un vettore erpetico o somministrato come proteina (Sicurella, PLoS One 2014; Nicoli, Vaccine 2016 e Vaccines

2020). Inoltre, in un modello murino d'infezione da Mycobacterium tuberculosis, Tat ha ridotto la patologia polmonare (Cafaro, BMC Infect Dis 2016).

L'obiettivo generale del presente progetto è valutare l'attività di Tat contro l'infezione da SARSCoV-2, HSV-1/HSV-2 e virus dell'influenza in collaborazione con l'Università di Ferrara, dipartimento di Biochimica, Immunologia e Microbiologia e l'Helmholtz Centre for Infection Research, dipartimento di Vaccinologia e microbiologia Applicata.

Se confermate, le attività antivirali ed immunomodulatrici di Tat potranno essere sfruttate per indurre nell'ospite una risposta più pronta ed efficace nei confronti di patogeni emergenti o riemergenti, proteggendolo dalla malattia e limitando la diffusione dell'agente infettivo, con evidenti benefici per la salute del singolo e per il sistema sanitario nazionale. Lo sfruttamento per uso clinico delle proprietà antivirali di Tat sarà facilitata dal fatto che la proteina è già stata prodotta in GMP e studiata ampiamente nell'uomo per uso come vaccino contro HIV (Ensoli B, AIDS 2006 e 2008, Vaccine 2009, PLoS ONE 2010, Retrovirology 2016; Ensoli F, Retrovirology 2015; Sgadari, Front Immunol 2019).

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) e condotto per il 2021 con fondi istituzionali. Centro Nazionale Salute Globale; Dipartimento Malattie Infettive

Il progetto, coordinato dalla SVEU e gestito dal Centro Nazionale per la Salute Globale, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV.

Nell'ambito dello studio dei vaccini preventivi è importante sviluppare nuove strategie in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. È stato ampiamente dimostrato che i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l'antigene di interesse, generando una forte risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell'uso di questo vettore nell'uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell'ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l'antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente antigeni di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Inoltre, cellule dendritiche umane trasdotte con IDLV sono molto efficienti nell'espandere linfociti T antigene-specifici in esperimenti

in vitro, dimostrando una potenzialità di sviluppo e di utilizzo nell'uomo. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale.

Nell'ambito di questo progetto, 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) e 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.

I primati sono stati quindi infettati per via intrarettale (IR) con SHIV-1157 (QNE) Y173H21 eterologo a basso dosaggio Tier-2 (Fig. 1a). Un gruppo di cinque macachi non vaccinati è stato utilizzato come braccio di controllo. Dopo cinque inoculi IR settimanali, tutti gli animali nel braccio di controllo tranne uno sono risultati infettati. Non c'è stata differenza nell'acquisizione del virus tra i macachi vaccinati e quelli del gruppo di controllo. Abbiamo però osservato un picco di viremia inferiore e una carica virale media inferiore nel tempo nel gruppo dei primati vaccinati rispetto al gruppo di controllo, tuttavia, benchè tali differenze non siano risultate statisticamente significative (p=0,5952 e p=0,7302, rispettivamente, usando il Wilcoxon exact test). La maggior parte degli animali infetti (8/9) ha mostrato viremia durevole fino a 65 settimane dopo l'infezione virale e la carica virale media tra il vaccino e i gruppi di controllo è risultata essere la stessa alla settimana 65 dopo l'infezione (3 vs 3.1 log Copie di RNA/mL, rispettivamente). Questi risultati indicano che il regime vaccinale precedentemente somministrato a questi macachi non si è dimostrato efficace nel prevenire l'acquisizione del virus in seguito ad inoculo intrarettale.

Il progetto si è concluso a marzo del 2020 ma abbiamo continuato l'analisi dei dati ed in particolare abbiamo valutato possibili eventi di mobilizzazione e ricombinazione tra IDLV utilizzato per l'immunizzazione ed il SHIV-1157 (QNE) Y173H21 eterologo utilizzato per l'infezione (Challenge). Per valutare gli eventi di ricombinazione e/o mobilizzazione, abbiamo eseguito l'amplificazione dei singoli genomi (SGA, single genome amplification) su cellule mononucleate di sangue periferico (PBMC) e cellule linfonodali (LN) utilizzando set di primer progettati per amplificare le sequenze di CH505 gp140 Env codificate da IDLV ma non da SHIV. Non siamo stati in grado di amplificare alcuna sequenza vettoriale né in PBMC né nei linfonodi. Al contrario, utilizzando primer specifici SHIV.CH505 abbiamo amplificato diverse sequenze SHIV nelle cellule PBMC e LN. Questi risultati suggeriscono che IDLV è un vettore ad alto livello di sicurezza (Lin YY, et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2020; Blasi M et al. NPJ Vaccines. 2020).

EAVI2020.

Progetto finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito di H2020. Centro Nazionale Salute Globale; Dipartimento Malattie Infettive.

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 entro 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 HIV1. 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 2019 abbiamo continuato la valutazione degli anticorpi anti-Env. In particolare dopo l'immunizzazione con IDLV, gli animali sono stati immunizzati due volte con la proteina HIV-Env ConM SOSIP in adiuvante MPLA e successivamente due volte con la proteina HIV-Env UFO664 SOSIP in MPLA. Dopo i due boost aggiuntivi con la proteina adiuvata con MPLA ConM SOSIP e i

due boost aggiuntivi con la proteina adiuvata con MPLA UFO664 SOSIP, abbiamo valutato la presenza di anticorpi neutralizzanti (nAb) contro lo pseudo-virus MW965.26 Clade C di livello 1A e contro lo pseudo-virus di livello 2 ConS (autologo) e Ce1176_A3 (eterologo) (in collaborazione con Celia LaBranche, Duke University, Durham). Anche l'attività neutralizzante contro il virus pseudo-tipizzato MLV è stata testata come controllo negativo per l'attività inibitoria non specifica dell'HIV nel test. Dopo l'immunizzazione con la proteina ConM SOSIP abbiamo rilevato un'attività nAb di livello 1 a partire dalla sesta settimana che è aumentata dopo ogni boost. Abbiamo rilevato un'attività nAb autologa di livello 2 in due dei cinque animali alla settimana 64 (due settimane dopo il primo boost proteico) che è scesa a livelli non rilevabili prima della seconda immunizzazione con la proteina, ma è poi aumentata a titoli sostanzialmente più alti entro due settimane dopo la seconda immunizzazione con la proteina (settimana 76). L'attività neutralizzante è poi nuovamente diminuita a un livello non rilevabile alla settimana 80 in questi due animali. Non abbiamo rilevato attività neutralizzante di livello 2 eterologa (Fig. 1). Poiché è molto raro vedere l'attività nAb dopo la prima somministrazione di proteine, questi dati suggeriscono che il priming per la produzione di nAb si è verificato in questi due animali con le precedenti immunizzazioni da IDLV. Dopo l'immunizzazione con la proteina SOSIP UFO664, abbiamo rilevato la neutralizzazione del ceppo immunogeno, CON-S, in quattro dei cinque animali che sono apparsi e poi scomparsi intorno alle settimane 96 e/o 108. I titoli di neutralizzazione erano molto deboli in 3 animali mentre più alti in un animale, in particolare alla settimana 96. Non abbiamo rilevato la neutralizzazione di Ce1176 (virus eterologo di livello 2 con clade C) in nessuno dei campioni.

In un nuovo studio abbiamo valutato l'immunogenicità, la sicurezza e l'efficacia in macachi rhesus di un vettore IDLV basato su SIV che esprime immunogeni Env gp140 sequenziali derivati da un individuo con infezione da HIV-1 CH505 che ha prodotto le linee bnAb CH103 e CH235. L'immunizzazione con IDLV che esprime CH505 Envs sequenziali ha indotto livelli di anticorpi funzionali elevati e persistenti in grado di neutralizzare il virus HIV-1, a livelli più alti delle risposte anticorpali indotte da immunizzazioni che utilizzano protocolli differenti, come proteine o DNA +/- proteine che veicolano le stesse sequenze di CH505. Rispetto alle scimmie immunizzate con un vettore che esprime solo Env, quelle immunizzate con la combinazione di IDLV che esprime la proteina Env e CH505 Env ha dimostrato una maggiore durata delle risposte anticorpali a sei mesi dopo l'ultima immunizzazione. Inoltre il picco di viremia dopo l'infezione virale è stato più basso, risultando in un migliore controllo del virus dopo il challenge autologo SHIV-CH505. Inoltre, non abbiamo trovato evidenza di mobilizzazione o ricombinazione del vettore nelle scimmie immunizzate

ed infettate dal virus (Blasi M, et al. NPJ Vaccines. 2020; Gallinaro A, et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2020).

In un nuovo studio abbiamo modificato i vettori lentivirali basati su SIV per aumentare la loro sicurezza e successivamente abbiamo verificato se le modifiche introdotte mantenevano l'immunogenicità del vettore esprimente la proteina Envelope del ceppo JR di HIV-1. Abbiamo quindi introdotto una delezione estesa nella regione U3 del vettore (dU3), che in lavori precedenti è stata associata ad un aumento della trascrizione degli IDLV, ed abbiamo eliminato mediante delezione il tratto polipurinico presente nella porzione 3' del genoma del vettore (d3'-PPT), che nel contest di vettori basati su HIV è stata vista ridurre significativamente l'integrazione illegittima del vettore indipendente dalla proteina integrasi. Queste mutazioni sono state valutate singolarmente e separatamente. I risultati hanno evidenziato che la delezione dU3 non modifica l'efficienza di integrazione, dipendente o meno dall'integrasi, mentre la delezione d3'-PPT altera l'integrazione mediata dall'integrasi ma non modifica l'integrazione illegittima, integrasi-indipendente, contrariamente a quanto riportato precedentemente nel sistema HIV. La valutazione del profilo di sicurezza di questi IDLV modificati basati su sequenze di SIV ha successivamente mostrato un alto livello di sicurezza, con bassa mobilizzazione sia dalle forme episomiali che da quelle integrate. Per quanto riguarda il profilo di espressione e immunogenicità, utilizzando gli IDLV modificati esprimenti la proteina Envelope del ceppo JR di HIV-1 nel modello murino, abbiamo visto che la rimozione della regione U3 non modifica il profilo di espressione ed immunogenicità mentre, al contrario, l'eliminazione d3'PPT negli IDLV riduce il suo profilo di espressione e la conseguente immunogenicità del vettore. Nel loro insieme questi risultati indicano che una delezione estesa nella regione U3 del vettore (dU3) dovrebbe essere presa in considerazione per migliorare la sicurezza degli IDLV basata su SIV, mentre mutazioni nel 3'PPT possono essere svantaggiose quando utilizzate in protocolli di immunizzazione basati su IDLV.

Strategy with multiple interventions for the elimination of HIV-1 reservoirs among patients under antiretroviral treatment aimed at sustained remission of HIV-1 without antiretrovirals. *Progetto finanziato dalla Fondazione di Sostegno alla Ricerca dello Stato di San Paolo, Brasile (FAPESP). Dipartimento di Malattie Infettive.*

In una collaborazione con l´Universidade Federal Do Estato de Sao Paulo, prima informale con il Dr. Savarino, poi formalizzata dalla Direzione di Dipartimento è stato messo a punto e saggiato in Brasile un vaccino a cellule dendritiche. L'approccio è personalizzato: il vaccino viene messo a punto per ciascun paziente prelevando i monociti, facendoli maturare *ex vivo* in cellule dendritiche e poi

esponendo queste cellule a peptidi della proteina Gag composti della sequenza aminoacidica di ciascuno dei virus dominanti ospitati nell'organismo. Ciascun partecipante ha ricevuto tre dosi di vaccino, che si è dimostrato essere immunogeno, cioè capace di stimolare una risposta anti-HIV.

I trattamenti sono stati organizzati come segue:

Gruppo 1: Solo terapia antiretrovirale (ART);

Gruppo2: Terapia antiretrovirale intensificata (iART) con maraviroc e dolutagravir;

Gruppo 3: iART con nicotinamide

Gruppo 4: iART con auranofin (i risulati interim di questo guppo e del gruppo 2 sono stati pubblicati: Diaz RS, et al. Int J Antimicrob Agents. 2019);

Gruppo 5. iART e vaccino

Gruppo 6: iART, nicotinamide, auranofin e vaccino.

Un'analisi ad interim dell´immunogenicità e dell´efficacia di questo vaccino è stata pubblicata recentemente (de Almeida Baptista MV et al. AIDS Res Ther. 2022).

Come si può evincere dall'articolo, il vaccino personalizzato per funzionare richiede previo trattamento con auranofin, l'uso della quale in ambito HIV è brevettato dall'Istituto Superiore di Sanità. Questa ricerca rappresenta quindi un'ulteriore possibilità di applicazione di una tecnologia dell'Istituto a pazienti che vivono con HIV/AIDS.

Alla fine del trattamento, due pazienti sono risultati non avere, nelle biopsie rettali DNA di HIV (indice del reservoir virale) a livelli misurabili. Stiamo parlando di numeri di persone trattate ancora molto piccoli, ma questo trial ha fornito una prova utilissima dell'efficacia di una strategia antiproliferativa con auranofin, in combinazione con una cART intensificata e un vaccino che stimoli l'immunità, nell'avere un impatto sul reservoir latente e nel migliorare il controllo della viremia in assenza di terapie.

L'approccio dovrà essere migliorato per permetterne l'applicabilità su larga scala. A tale proposito la differenziazione *ex vivo* delle cellule dendritiche rappresenta un ostacolo notevole all'utilizzo di questo vaccino sui grandi numeri. Si sta tentando di coniugare ai peptidi vaccinali peptidi capaci di penetrazione intracellulare (Conti G. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2008), al fine di aggirare la coltivazione delle cellule dendritiche e rendere l'approccio più veloce e maneggevole.

A proposito del conditioning regimen su cui questo vaccino si innesta, è stata condotta, nell'ambito dello stesso progetto, un'analisi multi-omica su dati biologici derivati da numerosi modelli di latenza di HIV-1. L'analisi mostra come lo stress ossidativo in corso di infezione da HIV sia regolato da una diminuzione del metabolismo glicolitico e dalla contemporanea attivazione della via metabolica dei pentoso-fosfati. Se la glicolisi rappresenta la principale via di catabolismo del glucoso, la via dei pentoso-fosfati ne rappresenta una strada metabolica alternativa. A differenza della glicolisi, la via

dei pentoso-fosfati porta alla produzione di NADH, utilizzato per la rigenerazione delle due principali molecole antiossidanti della cellula, la tioredossina ed il glutatione. Dette molecole sono particolarmente necessarie alle cellule latentemente infettate poiché queste hanno un livello basale di stress ossidativo superiore a quello delle loro controparti non infettate. Inibendo sia la tioredossina sia il glutatione si è ottenuta una morte parzialmente selettiva delle cellule infettate, un requisito ritenuto necessario dalla comunità scientifica per diminuire la persistenza di HIV durante le terapie antiretrovirali (ART) ed indurre una cura definitiva dell'infezione. Abbiamo raggiunto tale obiettivo in vitro con auranofin e butionina sulfossimina, una combinazione di molecole brevettate dall'Istituto per questo scopo.

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 e condotto per il 2021 con fondi istituzionali. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Scopo del progetto, è di monitorare, nella popolazione carceraria, la prevalenza di infezioni trasmesse tramite il sangue e i rapporti sessuali, in particolare le infezioni da HBV e HCV e di studiare le caratteristiche cliniche e molecolari, sia di queste infezioni, sia dell'infezione da HIV.

Lo studio è multicentrico e comprende istituti detentivi nelle città di Brescia, Milano, Civitavecchia, Viterbo e Sassari. In particolare, gli istituti detentivi si trovano nel Nord Italia (Casa circondariale di Brescia e San Vittore di Milano), Centro Italia (Casa circondariale di Viterbo e Civitavecchia) e Sardegna (Casa circondariale di Sassari). L'arruolamento dei pazienti da parte dei centri clinici è terminato nel giugno 2019 e sono stati raccolti campioni di plasma e cellule del sangue da 65 volontari detenuti.

La produzione dei dati e la loro analisi è continuata nel 2021. La popolazione esaminata è per il 69,2% di nazionalità italiana mentre il 30,8% era rappresentato da stranieri.

La sottotipizzazione del virus HIV-1 è stata ottenuta per 48 dei 65 detenuti e l'analisi filogenetica della sequenza della regione PR-RT (Proteasi e Trascrittasi Inversa) di HIV ha evidenziato la presenza di diversi sottotipi di HIV e alcune forme ricombinanti. La maggior parte dei detenuti era infettato dal sottotipo B (77,1%), 3 detenuti dai sottosottotipi A1, A3 e A6 rispettivamente (2,1%) e 8 detenuti da forme ricombinanti (16,7%). con l'eccezione di due detenuti italiani infettati dal sotto-sottotipo A6 e dalla CRF_BF1, due clades non circolanti in Italia. Tra i 48 detenuti sottotipizzati 19 non erano italiani . Dieci di loro erano infettati dal sottotipo B e 9 da ceppi non-B, la maggior parte da forme ricombinanti. L'analisi di sequenza degli isolati ha mostrato la presenza di mutazioni che

conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali (Drug Resistence mutations, DRMs) in 6 pazienti detenuti sottotipizzati. Questi pazienti avevano delle varianti con mutazioni verso farmaci della classe NRTI (M184V/I, K70R), NNRTI (K103N) e PI (I84V). Tre di questi 6 pazienti presentavano mutazioni verso farmaci appartenenti a classi diverse da quelle con cui erano stati trattati.

La grande maggioranza dei detenuti HIV positivi mostrava la presenza di un marcatore di infezione da HBV e/o HCV pregressa o attuale (81,5%). I valori di prevalenza di co-infezione con HBV da solo, HCV da solo, o HBV/HCV insieme erano 56,9%, 60% e 41,5% rispettivamente, più alti rispetto a quelli che risultavano dai dati riportati nelle "case report forms", compilate nei centri clinici per ogni paziente. I dati ottenuti sulla prevalenza di co-infezioni HBV/HCV e HCV da solo nei detenuti HIV positivi sono più bassi rispetto ad un nostro precedente studio (Sanarico et al, Medicine 2016).

Questi risultati sembrano indicare una riduzione dell'infezione da HCV possibilmente dovuta al trattamento dei detenuti con il farmaco DAA (Direct Acting Antiviral) somministrato appena è diventato disponibile sul mercato. E'importante continuare ad attuare il monitoraggio continuo all'interno degli istituti detentivi, per attuare efficaci programmi di prevenzione che limitino la diffusione sia dell'infezione da HIV, HBV e HCV, sia delle differenti forme genetiche di questi virus e delle varianti con mutazioni di resistenza alle terapie.

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 esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. 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. Si stima 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 2020 è stata del 32,6%.

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 di 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.

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 di 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 2021), 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 italiana autoctona di individui infettati da HIV. Tuttavia, anche nella popolazione autoctona si osserva un aumento negli anni della frequenza di sottotipi non-B. I dati ottenuti sugli immigrati sono stati pubblicati (Maggiorella et al, Sci.Rep 2020).

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.

Nel 2020 è iniziato uno studio privo di finanziamento per valutare la prevalenza dei sottotipi di HIV1 e forme circolanti ricombinanti in individui con infezione da HIV naïve alla terapia o in ART che vivono in aree minerarie vicino al confine settentrionale del Sudafrica, e per indagare l'associazione degli anticorpi anti-Tat con la variabilità del virus e i parametri immunovirologici in questi individui. Questo progetto utilizza campioni conservati nella biobanca appartenenti allo studio ISS OBS T-004 (Clinical Trial. gov identifier: NCT01359800), uno studio osservazionale trasversale coordinato dal CNAIDS in Sudafrica tra ottobre 2010 e marzo 2011, che ha arruolato un totale di 531 persone con infezione da HIV di età compresa tra i 18 e i 45 anni provenienti dall'area sub-metropolitana a nordest di Pretoria, nella provincia del Gauteng. Il plasma degli individui con viremia rilevabile viene amplificato e sequenziato e analisi filogenetiche delle sequenze amplificate vengono effettuate per identificare le differenti clades infettanti e le CRF. I campioni sono poi valutati per la presenza degli anticorpi anti-Tat di differenti clades di HIV. Lo studio è attualmente in corso.

Ricerca Psico-Socio-Comportamentale

All'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, la ricerca inerente gli 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 2021 sono qui di seguito sintetizzati.

Progetto "Aggiornamento centri diagnostico-clinici presenti sul territorio italiano".
Progetto privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. Dipartimento Malattie Infettive.
Il Progetto inizialmente della durata di 12 mesi e avviato ad aprile 2017, in accordo con il Ministero della Salute, ha coinvolto tutte le regioni italiane ed è proseguito anche nel 2021, consentendo di avere i riferimenti riguardanti circa 700 Centri diagnostico-clinici presenti nella banca-dati informatizzata del TV AIDS e IST e del Sito Uniti contro l'AIDS. Un numero inferiore rispetto all'anno precedente in quanto, in diverse aree regionali italiane, alcuni servizi di diagnosi e cura sono stati accorpati.
L'obiettivo generale del Progetto è quello di rilevare le modalità di accesso e fruibilità delle strutture diagnostico cliniche, presenti in Italia, al fine 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 della prima fase progettuale è stata messa a punto 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 possibile potersi avvalere di uno strumento essenziale per l'aggiornamento della bancadati 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 dettagliate ed aggiornate
Le strutture aggiornate al biennio 2020-2021 sono, nello specifico, 564 Centri diagnostico-clinici, 53 Centri per le Infezioni Sessualmente Trasmesse, oltre ai Check point – Community based (https://www.uniticontrolaids.it/aids-ist/test/dove.aspx).

Progetto "Vivere oggi con l'HIV"
Progetto privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. Dipartimento Malattie Infettive.

Indagine online, avviata a ottobre 2020 e rivolta alle persone con infezione da HIV, mirata a rilevare la qualità di vita in relazione ai progressi avuti negli ultimi decenni per la terapia antiretrovirale ed all'evoluzione della percezione della malattia a livello sociale. Lo studio è stato svolto mediante l'utilizzo di un questionario in forma anonima articolato su brevi domande relativamente a caratteristiche socio-anagrafiche, alle modalità di gestione della terapia ed all'impatto sulla quotidianità in ambito familiare, sociale e lavorativo, nonché sulla percezione dello stigma legato all'infezione. Sono stati inoltre inclusi specifici quesiti volti a valutare l'impatto della pandemia da COVID-19 sulla accessibilità e fruibilità delle strutture cliniche oltre che sulle modalità di acquisizione dei farmaci salva-vita. Il questionario, disponibile online sul Sito Uniti contro l'AIDS a partire dalla fine di Ottobre 2020 al link:

https://www.uniticontrolaids.it/attualita/iniziative.argomento.aspx?arg=TLA65A6F000F20D45A0#.X5LnRtUza73, è stato compilato online (fino ad aprile 2021) da 46 persone, le quali hanno dichiarato di vivere con l'HIV, di cui 37 uomini e 9 donne. Dall'analisi del questionario emerge in particolare che l'assunzione della terapia risulta agevole per la quasi totalità delle persone, con un impatto presente, ma limitato, sulla sfera familiare, sociale e lavorativa. La gran parte degli utenti ha dichiarato di conoscere l'efficacia preventiva della terapia antiretrovirale (U=U), ma la maggior parte di loro ritiene che lo stigma nei confronti dell'infezione sia ancora una problematica attuale e che risulti ancora un argomento scomodo da trattare. Relativamente alla pandemia da COVID-19, la metà degli utenti ha riportato di avere avuto limitazioni relativamente alle modalità di accesso ai centri clinici; per un quinto del campione l'emergenza pandemica ha determinato problematiche nella disponibilità dei farmaci antiretrovirali.

Una completa e dettagliata analisi dei dati provenienti dall'indagine potrà fornire informazioni utili per una migliore gestione della patologia ed il superamento delle problematiche contingenti che determinano limitazioni ai diritti di salute ed al benessere delle persone con HIV.

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

Progetto privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. Dipartimento Malattie Infettive.

Il Progetto, avviato dall'UO RCF in forma sperimentale a dicembre 2017, si svolge, da aprile 2018, in accordo con il Ministero della Salute, all'interno di un accordo 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 all'HIV e anche alle altre IST attraverso l'istituzione di un indirizzo e-mail dedicato *tvalis@iss.it*. Al Servizio e-mail dell'UO RCF rispondono sempre i ricercatori esperti del Telefono Verde AIDS e IST, in modo gratuito ed assicurando la massima riservatezza ai contenuti delle e-mail, secondo le leggi vigenti in materia di privacy. Nel corso del 2021 sono pervenute all'indirizzo tvalis@iss.it oltre 30 email.

Accettabilità del Vaccino anti-SARS-CoV-2 tra le persone-utenti afferenti al Telefono Verde AIDS e IST e al Sito Uniti contro l'AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità

Indagine priva di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. Dipartimento Malattie Infettive.

Nel periodo marzo - settembre 2021 sono state svolte due indagini rivolte alle persone-utenti, afferenti al TV AIDS e IST e a quelli che accedono al Sito Uniti contro l'AIDS.

L'obiettivo è stato quello di rilevare le conoscenze, gli atteggiamenti, i comportamenti che possono favorire l'accesso al Vaccino anti SARS-CoV-2 e quelli, che invece, possono rappresentare un impedimento.

E' stata predisposta una Cross-sectional telephone survey e messo a punto un questionario anonimo proposto al termine della telefonata, previo consenso informato nel setting del TV AIDS e IST. Per il Sito Uniti contro l'AIDS è stato utilizzato il medesimo questionario anonimo, strutturato in un formato più breve al fine di poter essere facilmente compilato da quanti abbiano accesso al Sito. Sono stati raccolti 528 questionari attraverso la survey telefonica e 94 attraverso la survey online.

I 528 partecipanti alla survey telefonica sono per l'83,1% utenti di sesso maschile; l'età mediana è di 34 anni (IQR 28-42 anni). Alla data di chiusura dell'indagine (settembre 2021) aveva effettuato la vaccinazione anti SARS-CoV-2 il 44,3% degli intervistati, spinti dalla motivazione di salvaguardare la salute di una persona cara.

La survey online ha riguardato persone di sesso femminile per 74,5%; l'età mediana dei partecipanti all'indagine è di 48 anni (IQR 27 – 57 anni). Il 57,4% ha effettuato la vaccinazione anti SARS-CoV2, spinti, per la maggior parte, dalla motivazione di fermare la pandemia da COVID-19.

Progetto "Implementazione della Rete Odontoiatria pubblica e Malattie Infettive"

Progetto privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. 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.

L'odontoiatra svolge 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, in modo specifico per quanto attiene alla gestione della persona con patologia infettiva, l'avvio di programmi di formazione in tutti i presidi pubblici esistenti e la creazione di 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, fondamentali per la creazione di relazioni professionali efficaci.

National Focal Point Italiano - Infectious diseases and migrant (AIDS & Mobility Project). *Progetto privo di di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. Dipartimento Malattie Infettive.*

Il Progetto, coordinato nel nostro Paese, fin dal 1997 dall'UO RCF, mira a realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV e sull'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 e sull'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, in differenti aree regionali

italiane, conduce, a livello territoriale, 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.

Il lavoro svolto dal Network nel 2021 ha consentito di definire percorsi e attività da attivare, a medio e a breve termine, quali: Accesso alla vaccinazione anti SARS-CoV-2 (aspetti amministrativi/formali, aspetti culturali, situazioni specifiche legate al possesso di documenti, differenze organizzative a livello regionale) - Infezioni sessualmente trasmesse: prevenzione, diagnosi, cura - Bisogni di salute delle persone migranti presenti in Italia. Focus sulla rilevazione dei bisogni di salute prima e durantedopo la pandemia da COVID-19 - Aspetti comunicativo-relazionali (come comunicare, quali canali utilizzare, come gestire i nuovi canali social) - Aspetti socio-assistenziali (disuguaglianze, soggetti fragili, rarefazione della rete di assistenza a causa dell'emergenza da COVID-19) - Presa in carico socio-assistenziale per le persone con vissuto di violenza intenzionale e tortura - Patologie dermatologiche: dalla corretta e tempestiva diagnosi al trattamento - Violenza (violenza di genere, violenza di uomini su uomini, violenza sui/sulle sex workers, mutilazioni genitali femminili).

Per quanto riguarda le fasce di popolazione migrante sulle quali porre attenzione, sono stati individuati: Giovani uomini africani; Gruppi di migranti provenienti dai Paesi dell'Est Europa; Richiedenti asilo; Donne (donne con bambini; donne maltrattate o vittime di violenza, sex worker); Persone Transessuali.

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

Progetto privo di finanziamenti esterni per il 2021 e condotto con fondi istituzionali. Dipartimento Malattie Infettive.

L'UO RCF coordina dal 2008 la ReTe AIDS, un Network di 13 Servizi impegnati in attività di HIV/AIDS/IST Counselling Telefonico, che condividono i contenuti scientifici inerenti all'infezione da HIV e le altre IST, le modalità di conduzione dell'intervento di counselling telefonico, nonché la scheda informatizzata per la raccolta in anonimato dei dati inerenti agli utenti che si rivolgono agli esperti dei differenti Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico. Nell'anno 2021, i dati relativi a 11.936 telefonate, delle quali il 60,1% (pari a 7.175 interventi di counselling telefonico) pervenute al TV AIDS e IST dell'ISS ed il restante 39,9% agli altri Servizi inclusi nel 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, del 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 relativamente alle indicazioni fornite da organismi internazionali e dal Ministero della Salute su tematiche cruciali come ad esempio il periodo finestra per l'effettuazione del test HIV e la lotta allo stigma per le persone con HIV.

Attività di formazione, informazione e consulenza

Formazione, informazione e consulenza

Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del 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 altre infezioni sessualmente trasmesse. Nel 2021 sono stati pianificati e condotti percorsi di formazione/aggiornamento a distanza riguardanti il tema delle competenze di base del counselling vis a vis e telefonico per una comunicazione efficace nell'infezione da HIV, nella proposta vaccinale, nella promozione della salute con particolare riferimento alla salute sessuale, nonché in specifici ambiti come ad esempio la violenza di genere.

È stato realizzato, partendo dall'esperienza pluriennale nel campo dell'intervento di HIV/AIDS/IST counselling telefonico, il Corso FAD "L'intervento telefonico in sanità pubblica strutturato secondo le competenze di base del counselling", condotto su piattaforma EDUISS, in collaborazione con il Servizio Formazione – Presidenza dell'Istituto superiore di Sanità. Al Corso FAD, accreditato per tutte le figure sanitarie e per gli assistenti sociali, hanno partecipato 9.646 professionisti sanitari e sociosanitari.

Nell'anno 2021 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.

Formazione e informazione

Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Alcuni componenti del Centro per la Ricerca su HIV/AIDS svolgono attività di formazione a personale sanitario, sia esternamente, sia internamente all'ISS, in linea con la legge 135/90 e attività didattica nell'università e nelle scuole. L'attività nelle scuole è mirata soprattutto a studenti delle Scuole Secondarie di II grado e riguarda la patogenesi, l'epidemiologia, la cura e la prevenzione dell'infezione da HIV, allo scopo di fornire una corretta informazione sull'infezione da HIV/AIDS e promuovere 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.

Alcuni ricercatori del CNAIDS si sono occupati dello svolgimento di tirocini formativi di tesi sperimentali per studenti dei corsi di laurea magistrale svolgendo il ruolo sia di tutor sia di relatori delle tesi di laurea.

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

Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Componenti 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.

Al Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS esistono anche ispettori BPL (buona pratica di laboratorio) - Gazzetta Ufficiale - Serie generale - n. 16 del 19 gennaio 2019.

Pubblicazioni rilevanti

Nel corso del 2021, 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, 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 2021 da parte dei ricercatori ISS.

1. Acchioni C, Palermo E, Sandini S, Acchioni M, Hiscott J, Sgarbanti M. Fighting HIV-1 Persistence: At the Crossroads of "Shoc-K and B-Lock". Pathogens. 2021 Nov 20;10(11):1517
2. Baroncelli S, Galluzzo CM, Liotta G, Andreotti M, Jere H, Luhanga R, Sagno JB, Ciccacci F, Orlando S, Amici R, Marazzi MC, Giuliano M. Dried blood spots for the quantitative evaluation of IgG isotypes and correlation with serum samples in HIV-exposed uninfected (HEU) infants. J Immunol Meth 2021; 493:113019
3. Baroncelli S, Galluzzo CM, Liotta G, Andreotti M, Orlando S, Ciccacci F, Mphwere R, Luhanga, Sagno JB, Amici R, Marazzi MC, Giuliano M. HIV-exposed infants with EBV infection have a reduced persistence of the immune response to the HBV vaccine. AIDS Res Ther 2021; 18:48
4. Bona R, Michelini Z, Mazzei C, Gallinaro A, Canitano A, Borghi M, Vescio MF, Di Virgilio A, Pirillo MF, Klotman ME, Negri D, Cara A. Safety and Efficiency Modifications of Simian Immunodeficiency Virus-Based Integrase Defective Lentiviral Vectors for Immunization. Mol Ther Methods Clin Dev, 23:263-275, 2021
5. Colucci A, D'Agostini A, Dalla Torre R, Fanales Belasio E, Gallo P, Schwarz M, , Valli R [*A cura di*]. Rapporto Attività Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse e Sito Uniti Contro l'AIDS - 2021. Accessibile al link: Rapporto_Attività_TVAIDS_e_IST_Sito_Uniti_contro_AIDS_anno2021.pdf (uniticontrolaids.it)

6. Elangovan R, Jenks M, Yun J, Dickson-Tetteh L, Kirtley S, Hemelaar J, WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Global and regional estimates for subtypespecific therapeutic and prophylactic HIV-1 vaccines: a modeling study. Frontiers in microbiology 2021; 12:690647
7. Ensoli B, Moretti S, Borsetti A, Maggiorella MT, Buttò S, Picconi O, Tripiciano A, Sgadari C, Monini P, Cafaro A. New insights into pathogenesis point to HIV-1 Tat as a key vaccine target. Arch Virol. 2021 Nov;166(11):2955-2974.
8. Floridia M, Pinnetti C, Masuelli G, Spinillo A, Savasi VM, Liuzzi G, Degli Antoni AM, Sansone M, Guaraldi G, Dalzero S, Maso G, Francisci D, Sterrantino G, Ravizza M, Tamburrini E; Italian Group on Surveillance of Antiretroviral Treatment in Pregnancy. CD4/CD8 ratio in pregnant women with HIV and its association with pregnancy outcome: data from a national study in Italy. Infection. 2021; 49: 955-964.
9. Hemelaar J, Loganathan S, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Kirtley S, WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Country level diversity of the HIV-1 pandemic between 1990 and 2015. Journal of virology 2021;95(2): e01580-20
10. Moretti S, Virtuoso S, Sernicola L, Farcomeni S, Maggiorella MT, Borsetti A. Advances in SIV/SHIV non-human primate models of neuroAIDS. Pathogens 2021;10(8):1018.
11. 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 2020. Not. Ist. Super. Sanità. 2021;34 (11).
12. Salfa MC , Chinelli A, CellinLi A, Ubbiali M, Ceccarelli L, Farinella M, Rancilio , Caraglia A, Palamara AT, Mortari L, Suligoi B, Tavoschi L e il Gruppo di lavoro EduForIST. Infezioni Sessualmente Trasmesse e salute pubblica: introduzione di attività educative integrate nel contesto scolastico italiano. Not Ist Super Sanità 2021;34(6):13-17
13. Salfa MC, Ferri M, Suligoi B e la Rete sentinella dei centri clinici e dei laboratori di microbiologia clinica per le Infezioni Sessualmente Trasmesse. Le Infezioni Sessualmente Trasmesse: aggiornamento dei dati dei due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2019. Not. Ist. Super. Sanità 2021;34(7-8):3-39.
14. Shytaj IL, Procopio FA, Tarek M, Carlon-Andres I, Tang HY, Goldman AR, Munshi M, Kumar Pal V, Forcato M, Sreeram S, Leskov K, Ye F, Lucic B, Cruz N, Ndhlovu LC, Bicciato S, PadillaParra S, Diaz RS, Singh A, Lusic M, Karn J, Alvarez-Carbonell D, Savarino A. Glycolysis downregulation is a hallmark of HIV-1 latency and sensitizes infected cells to oxidative stress. EMBO Mol Med. 2021 Aug 9;13(8): e13901).

15. Suligoi B, Luzi AM, Salfa MC, Esposito G. The professional skills of the nurse involved in the care of individuals with sexually transmitted infections. Prof Inferm. 2021 Oct-Dec;74(4):241-
16. Tripiciano A, Picconi O, Moretti S, Sgadari C, Cafaro A, Francavilla V, Arancio A, Paniccia G, Campagna M, Pavone-Cossut MR, Sighinolfi L, Latini A, Mercurio VS, Pietro MD, Castelli F, Saracino A, Mussini C, Perri GD, Galli M, Nozza S, Ensoli F, Monini P, Ensoli B. Anti-Tat immunity defines CD4+ T-cell dynamics in people living with HIV on long-term cART. EBioMedicine. 2021 Apr; 66:103306.
17. Zheng Yin, Alison E Brown, Brian D Rice, Gaetano Marrone, Anders Sonnenberg, Barbara Suligoi, Andre Sasse, Dominique Van Beckhoven, Teymur Noori, Vincenza Regine, Valerie C Delpech. Post-migration acquisition of HIV: Estimates from four European countries, 2007 to 2016. Euro Surveill. 2021 Aug; 26 (33):2000161. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.33.2000161.