

**DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA**

**Relazione al Parlamento sullo stato di attuazione delle strategie attivate per fronteggiare
l'infezione da HIV nell'anno 2005 (articolo 8, comma 3, legge 5 giugno 1990, n. 135)**

Roma, dicembre 2006

INDICE

<i>Premessa</i>	<i>3</i>
<i>1. L'attività del Ministero della salute</i>	<i>4</i>
<i>2. L'attività dell'Istituto superiore di sanità (ISS)</i>	<i>12</i>

Allegati

Tabella 1: FSN 2005- Finanziamento interventi legge 135/90

Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia - Dicembre 2005

PREMESSA

La presente relazione è predisposta ai sensi dell'articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135. E' questa l'undicesima relazione al Parlamento dopo quelle elaborate dal 1990 al 2004.

Gli argomenti ivi contenuti sono raggruppati in due capitoli nei quali sono riportate, rispettivamente, le attività svolte dal Ministero e quelle effettuate dall'Istituto superiore di sanità. Le attività svolte dal Ministero sono illustrate con riferimento ai settori della informazione, della prevenzione e dell'assistenza e dell'attuazione di progetti. Sono, inoltre, riportate le attività svolte dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS.

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

1. L'ATTIVITA' DEL MINISTERO DELLA SALUTE

INTRODUZIONE

L'attività del Ministero della salute nell'anno 2005 è stata svolta nel segno della continuità rispetto a quanto fatto negli anni precedenti e contestualmente anche della innovazione ed ideazione di nuovi progetti di studio e ricerca.

Per quanto concerne l'attività di informazione, si è tenuto conto dei dati epidemiologici forniti dall'Istituto Superiore di Sanità, che hanno evidenziato l'aumento della trasmissione della malattia per via sessuale e la diminuzione di casi di contagio tra i tossicodipendenti. Per questa ragione, per questo anno, è stata concentrata l'attività di comunicazione puntando apertamente sul concetto di prevenzione legata alla sessualità.

Tra le attività riconducibili al Ministero vi sono anche quelle poste in essere dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS, descritte in un apposito paragrafo, con l'indicazione dei lavori svolti e dei documenti predisposti all'AIDS, previsto dalla legge n. 135/1990.

INIZIATIVE INFORMATIVO-EDUCATIVE PER LA PREVENZIONE E LA LOTTA CONTRO L'HIV/AIDS

Questo Ministero, in ottemperanza alla legge 5 giugno 1990 recante "Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS", che dispone, nell'ambito del Piano ministeriale predisposto dalla Commissione nazionale per la lotta all'Aids, la realizzazione di iniziative di comunicazione, ha stabilito di avviare anche per l'anno 2006 una campagna di informazione per la prevenzione all'Aids.

La strategia di comunicazione per il 2006

I dati epidemiologici in possesso dell'Istituto Superiore di Sanità evidenziano l'aumento della trasmissione della malattia per via sessuale e la diminuzione di casi di contagio tra i tossicodipendenti. Per questa ragione, per quest'anno, è stata concentrata l'attività di comunicazione puntando apertamente sul concetto di prevenzione legata alla sessualità.

In considerazione dell'obiettivo e dell'aumento dell'età media del contagio, il target di campagna è sempre più la popolazione sessualmente attiva nel suo insieme (omo ed eterosessuali). Conseguentemente, la campagna di informazione ha avuto una connotazione "generalista", con

forte presenza sui media ordinari ma soprattutto, grazie al coinvolgimento diretto delle associazioni, sul territorio.

E' stato necessario rivolgersi anche alla popolazione immigrata (anche in carcere o che gravita nell'area della prostituzione), fra la quale il contagio è in crescita, sia a causa di un aumento della popolazione straniera, sia a causa di una maggiore difficoltà per la persona immigrata ad accedere senza timore alle strutture sanitarie. Al riguardo, va tenuto presente che gli stranieri presenti sul territorio italiano, sulla base dei dati forniti dal Ministero dell'Interno, sono circa, ad oggi, due milioni provenienti da 191 Stati, con almeno 30 differenti nazionalità e culture. In questo ambito si propone di privilegiare le comunità etniche più rappresentative.

In linea allo sviluppo della strategia di comunicazione delle ultime campagne, si è cercato di proporre un linguaggio dal tono istituzionale ma confidenziale, colloquiale che si allontani, ancora più decisamente rispetto che gli ultimi anni, dai toni drammatici e impositivi o di rimprovero.

Un elemento innovativo di questa VIII Campagna AIDS è rappresentato dalla stretta collaborazione fra le strutture pubbliche e il privato sociale, rappresentati nel National Focal Point. L'orientamento, infatti, è stato quello di individuare congiuntamente modalità comunicative mirate a specifici, differenti gruppi etnici presenti sul territorio nazionale.

Mezzi utilizzati

Sulla base dell'esperienza maturata e in relazione all'ampio target della campagna, sono stati utilizzati i seguenti mezzi di comunicazione:

lo spot televisivo da veicolare sia sugli spazi sociali gratuiti delle reti RAI, sia su quelli a pagamento delle TV locali. Lo spot ha privilegiato la sensibilizzazione dei target attraverso un approccio non allarmistico al problema e un tono confidenziale. In considerazione della consolidata efficacia del mezzo, è stata realizzata una versione radiofonica dello spot.

La visibilità della Campagna è stata assicurata, soprattutto nel periodo estivo, attraverso idonee affissioni nelle stazioni ferroviarie e nei luoghi di aggregazione giovanile.

Una parte del budget della Campagna è stato destinato alla comunicazione sulla carta stampata, utilizzando alcune testate sportive, nonché le testate etniche.

E' stato organizzato, inoltre, un tour estivo con appositi mezzi personalizzati, in collaborazione con alcune emittenti radiofoniche locali e la diffusione di materiale informativo e gadget anche nelle principali università italiane, nei mesi autunnali.

Gli approfondimenti informativi sono stati assicurati dalla produzione di opuscoli sul tema, in sette lingue straniere e in italiano, mentre un ulteriore momento comunicativo è stato garantito dalla pubblicazione on line di informazioni relative alle regole di prevenzione e ad informazioni sulle strutture territoriali sul sito del Ministero della salute e su un sito molto utilizzato dagli immigrati.

Giornata Mondiale AIDS 2006

E' stata, inoltre, organizzata la Giornata Mondiale AIDS 2006, sulla base delle indicazioni dell'OMS, che ha avuto luogo il 1° dicembre, presso il Palazzo dei Congressi di Roma. E' stata articolata in varie iniziative che prevedevano la presenza di studenti e giovani: E' stato organizzato uno spazio istituzionale che vedrà coinvolti il Capo dello Stato, vari Ministri, e il Sindaco di Roma, un evento contenitore condotto da MTV, un'emittente televisiva musicale molto seguita dai giovani, nell'ambito del quale si sono alternate testimonianze sul tema AIDS con parentesi musicali; erano presenti gli stand delle Associazioni del volontariato e ONG che fanno parte della Consulta, sono stati allestiti stand di prodotti etnici e, a fine serata, si è esibita l' Orchestra Multi-etnica di Piazza Vittorio.

Il budget a disposizione per la realizzazione della Campagna 2005 ammontava a €1.415.500,00.

ATTIVITA' DELLA COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS

Sottocomitato Scientifico di Progetto del Centro Nazionale per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CCM).

La Commissione ha svolto, su specifiche e contingenti questioni che sono state poste alla sua attenzione, un'attività di consulenza, in particolare, in ordine: alle iniziative programmate nell'ambito dell'attività informativa sull'AIDS, alla sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, all'utilizzo del test anti HIV, agli indirizzi della ricerca in materia di AIDS, all'utilizzo dei farmaci antiretrovirali per l'HIV.

Il monitoraggio delle nuove diagnosi di infezioni da HIV rappresenta il metodo migliore per descrivere le modificazioni in atto nell'epidemia, nonché per fornire gli strumenti necessari a pianificare interventi di prevenzione primaria e secondaria. La Commissione Nazionale AIDS ha approvato il documento definitivo che ha l'obiettivo generale di descrivere l'andamento, le dimensioni e le caratteristiche dell'epidemia da HIV in Italia al fine di fornire elementi per la programmazione degli interventi di sanità pubblica e per la prevenzione.

La necessità di implementare oggi un sistema di sorveglianza delle infezioni da HIV è pertanto un'esigenza che scaturisce da tutti i fattori finora menzionati, in particolare:

- l'insufficienza delle informazioni fornite dalla sorveglianza dei casi di AIDS nel descrivere l'epidemia da HIV;
- la possibilità di nuove terapie che consentono di allungare la sopravvivenza dei soggetti HIV positivi, migliorando altresì la loro qualità di vita;

- un numero progressivamente crescente di persone HIV positive viventi che potrebbe preludere ad un incremento di nuove infezioni;
- la maggiore mobilità di persone provenienti da aree ad alta endemia di HIV;
- la maggiore apertura delle frontiere dei paesi europei;
- la forte raccomandazione di organizzazioni internazionali (OMS, UNAIDS, UE, ECDC) ad istituire sistemi di sorveglianza per l'infezione da HIV a copertura nazionale.
- l'esigenza di riorganizzare e razionalizzare l'offerta del test HIV sul territorio

Il documento è stato approvato dal Coordinamento Interregionale per la Prevenzione.

La Commissione ha fornito indicazioni per il bando del progetto nazionale di ricerca sull'AIDS per l'anno 2005 relativamente a n. 5 aree progettuali, oltre all'Azione concertata per lo sviluppo di un vaccino contro l'AIDS (ICAV).

Le aree progettuali sono relative ai seguenti temi: 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS; 2) Eziopatogenesi, studi epidemiologici e virologici dell'HIV/AIDS; 3) Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV; 4) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV; 5) Aspetti assistenziali e psicosociali.

L'introduzione della Terapia Anti-Retrovirale (TARV) di combinazione, la cosiddetta "triplice terapia", ha consentito di trasformare l'AIDS da malattia ad esito fatalmente infausto a patologia cronica gestibile.

Naturalmente a patto che la terapia venga correttamente impostata, correttamente modificata in caso di insorgenza di resistenza da parte del virus (HIV) e sufficientemente tollerata dal paziente malgrado gli inevitabili effetti collaterali e tossici. Tutto ciò è essenziale poiché, allo stato attuale delle conoscenze, la terapia deve essere mantenuta tutta la vita ed è reso possibile del fatto che ormai disponiamo di oltre 20 antivirali attivi da giostrare nelle combinazioni.

Tuttavia è evidente che la gestione corretta della TARV sia oggi molto complessa e richieda grande maestria; ma soprattutto essa richiede la conoscenza approfondita di tutti i dati e gli strumenti che scaturiscono a getto continuo dalle innovazioni farmacologiche e dalle sperimentazioni cliniche.

Per questo le linee-guida della terapia antivirale, che erano estremamente semplici quando disponevamo di uno solo (l'AZT) o di pochi farmaci, sono divenute estremamente complesse e problematiche.

Naturalmente sono disponibili linee-guida internazionali; soprattutto sono molto seguite quelle del Dipartimento di Sanità degli USA e quelle della Società Internazionale dell'AIDS.

E tuttavia i maggiori Paesi europei hanno da tempo riconosciuto anche la relativa insufficienza di tali linee-guida poiché se è vero che la malattia è comune, diversi e peculiari sono i pazienti, le etnicità, gli stili di vita e i contesti nazionali.

Per questo da tempo Gran Bretagna, Francia, Spagna e Germania si sono dotate di linee-guida nazionali che in gran parte riflettono, ma in parte si discostano dalle linee-guida statunitensi, com'è ovvio.

Questa esigenza non era stata avvertita dall'Italia fino al 2003 quando la Commissione Nazionale AIDS del Ministero della Salute ha deciso di produrre le prime linee-guida nazionali.

Il testo del documento è stato pubblicato sul Sito e su Bollettini Ufficiali del Ministero.

Data la copiosa produzione di nuovi dati sperimentali e di nuovi farmaci e, per conseguenze, la rapida evoluzione delle conoscenze, è stato evidente che tali linee-guida necessitavano di un aggiornamento.

Sostanzialmente il presente documento "Aggiornamento sulle conoscenze in tema di terapia antiretrovirale" rappresenta la riedizione, rivista e aggiornata al dicembre 2005, del documento del 2003.

Il testo, organizzato in 7 Sezioni per complessive circa 180 pagine, è stato redatto dai maggiori esperti infettivologi, immunologi e virologi della comunità scientifica nazionale affiancati da epidemiologi, operatori di sanità pubblica, psicologi e avvalendosi anche dell'apporto di rappresentanti delle associazioni di pazienti.

Tutto il testo è stato revisionato e approvato dalla Commissione Nazionale AIDS sia per quanto riguarda le sezioni redatte da suoi componenti che da esperti associati "esterni".

L'obiettivo, chiaramente esplicitato, è di offrire, a tutti i Centri infettivologici distribuiti nella Penisola, uniformi raccomandazioni di comportamento clinico redatte allo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche.

Nel corso dei lavori della Commissione è stata rappresentata l'esperienza italiana nel trapianto epatico in soggetti HIV, che, negli anni, ha visto una vasta collaborazione tra la Commissione Nazionale AIDS e Centro Nazionale Trapianti nell'affrontare in modo corretto un problema assistenziale a garanzia e tutela dei cittadini che dovevano ricevere un trapianto.

I temi discussi hanno riguardato i centri che hanno aderito alla sperimentazione, le relative liste di attesa, il numero di trapianti di fegato effettuati, le indicazioni per il trapianto, i criteri di idoneità al trapianto seguiti e quelli aggiuntivi, il follow-up dei livelli di CD4 e di HIV-RNA di 7 pazienti, le cause dei decessi post-trapianto e il tempo trascorso dal trapianto stesso.

I risultati complessivi sono positivi con una sopravvivenza di oltre il 72% dei trapiantati, esito di poco inferiore alla media dei trapianti di fegato nei soggetti sieronegativi per HIV.

Nel valutare la sperimentazione la Commissione ha sottolineato:

- il valore etico della non discriminazione dei soggetti HIV positivi rispetto agli altri nelle liste di attesa;
- il rigore nella conduzione della sperimentazione, verificato anche attraverso audit effettuati in tutti i centri autorizzati;
- il valore della collaborazione istituzionale tra la Commissione Nazionale AIDS ed il Centro Nazionale Trapianti che ha coordinato la sperimentazione.

Relazioni internazionali

Il Ministero della salute, consapevole che l'infezione da HIV/AIDS nei paesi dell'Africa subsahariana rappresenta a livello mondiale un problema sanitario e sociale gravissimo e sensibile alla necessità di fornire un aiuto tecnico ed organizzativo alle popolazioni africane colpite, nel quadro di collaborazione per lo svolgimento con i Paesi europei partner (Francia, Spagna, Lussemburgo e Italia) del Programma « ESTHER:Ensemble pour una Solidarité Therapeutique Hospitalière En Réseau contre le SIDA” concordato nella Conferenza interministeriale europea di Roma del 9 aprile 2002, nel corso del 2003 ha avviato le attività di progettazione e realizzazione degli interventi italiani nel continente africano.

Tali attività sono state svolte tramite l'Accordo di collaborazione stipulato in data 20 dic. 2002 tra il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità denominato “Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo”, da attuare tramite il gemellaggio di strutture sanitarie italiane e centri sanitari africani impegnati nella lotta all'AIDS. L'obiettivo principale dell'Accordo è quello di costruire un punto di riferimento ospedaliero nel paese in via di sviluppo che possa svolgere, con il supporto di istituzioni pubbliche italiane, oltre che le proprie funzioni strettamente istituzionali (in particolare diagnosi e assistenza ai malati conclamati, assistenza e prevenzione nei confronti delle donne gravide) una funzione di “nodo” per una rete di servizi medici generali, di unità di ONG e di quanto altro disponibile sul territorio di afferenza della struttura ospedaliera, ai fini dell'offerta di azioni preventive e di assistenza “ di base”.

Un elemento fondamentale è la formazione del personale locale, da attuarsi sia nella propria sede – col concorso di medici italiani – sia con periodi di permanenza nei centri italiani.

Un ulteriore obiettivo è quello della organizzazione delle terapie, in particolare di quelle farmacologiche (antivirali, antibiotici e antimicotici per la cura delle infezioni opportunistiche), che dovranno tenere conto non solo della effettiva disponibilità delle medicine necessarie, ma anche della possibilità di assicurare la somministrazione e il monitoraggio secondo i protocolli raccomandati dalle organizzazioni internazionali.

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

La legge 135/90 ha stanziato L. 2.100 miliardi per un programma di costruzione e di ristrutturazione dei reparti di ricovero per malattie infettive, per la realizzazione di spazi per attività di ospedale diurno e per il potenziamento dei laboratori di virologia, microbiologia e immunologia.

La legge 492/1993 ha modificato il provvedimento, responsabilizzando le regioni nel completamento del programma stesso.

La legge 23 maggio 1997 n. 135 ha disciplinato le modalità di ridestinazione dei finanziamenti stanziati dalla legge 135/90 per i reparti di malattie infettive, residuati alla data del 31 agosto 1996, estendendone l'utilizzo anche a strutture extraospedaliere.

Ai fini dell'utilizzo della somma residua pari a L. 464.688.231.592, questo Ministero, in data 10 giugno 1997, ha inviato alle Regioni e alle province autonome una lettera circolare con la quale, considerato il carattere di urgenza del Programma, ha stabilito il termine di 30 giorni per la trasmissione delle richieste di finanziamento per la realizzazione urgente di strutture ospedaliere a completamento del programma ex lege 135/1990 per i reparti di malattie infettive nonché per garantire strutture per malati di A.I.D.S. alternative all'ospedale.

Sulla base delle richieste di finanziamento delle regioni, il Dipartimento della programmazione di questo Ministero ha formulato la proposta di riparto, approvata con deliberazione CIPE in data 6 maggio 1998, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n.169 del 22 luglio 1998. Con tale delibera, il CIPE ha assegnato alle regioni interessate la somma di L. 270.861.646.433, accantonando la restante somma di L. 193.806.585.159 in relazione alla evoluzione della programmazione regionale in materia di investimenti di edilizia sanitaria, con particolare riferimento ai programmi delle Regioni Sicilia e Campania.

Le verifiche dell'attuazione di detta delibera sono state effettuate da questo Ministero, a seguito della devoluzione delle competenze da parte del CIPE. Gli interventi risultano quasi tutti completati o in avanzato stato di realizzazione come rappresentato nella relazione al Parlamento relativa all'anno 2003.

Nel corso del 2003 si è proceduto ad una serie di incontri con le Regioni per una verifica dello stato di attuazione delle opere pianificate nell'ambito degli Accordi di programma e di quelle previste con altri canali di finanziamento, con l'intento di offrire un solido sostegno, in particolare alle Regioni in ritardo, per superare le criticità riscontrate e migliorare la programmazione strategica degli interventi, garantendo, altresì, l'ottimizzazione delle risorse erogate dallo Stato.

Verificata la possibilità di fruire ancora delle risorse residue della Delibera CIPE 1998 attraverso la contrazione di mutui con oneri a carico dello Stato, ha provveduto a predisporre la proposta di riparto dell'accantonamento citato, di £ 193.806.585.159, pari a Euro 100.092.747, da trasmettere al CIPE.

La proposta di riparto ha preso in considerazione, da una parte, la documentazione trasmessa dalle Regioni Campania e Sicilia, e dall'altra, l'esigenza prioritaria di rilievo nazionale di rispondere alle emergenze sanitarie in tema di malattie infettive.

Le due regioni hanno espresso la volontà di venire incontro alle esigenze di una programmazione seria e condivisa e si sono impegnate a sistematizzare i rispettivi programmi AIDS in coerenza con la programmazione regionale e tenuto conto del programma straordinario degli investimenti ex art. 20 L. 67/88.

Qualora dette Regioni non rispettino il termine fissato, i finanziamenti si intenderanno revocati e potranno essere ripartiti per ulteriori esigenze del Programma, d'intesa con la Conferenza Stato Regioni.

Sul FSN 2005 sono stati accantonati, in ottemperanza alla legge n. 135/90, euro 49.063.000,00 finalizzati all'espletamento dei corsi di formazione e di aggiornamento per il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti che ricoverano ammalati di AIDS, nonché all'attivazione di servizi per il trattamento domiciliare, rispettivamente per euro 18.076.000,00 e euro 30.987.000,00.

Si è proposto di ripartire la suddetta quota con gli stessi criteri utilizzati nel passato:

- quota per la formazione: numero di posti letto di day-hospital e di degenza ordinaria previsti ad inizio anno per le malattie infettive (fonte: Ministero della salute, SIS, anno 2003) e numero dei casi di AIDS (fonte: ISS, al 31 dicembre 2004), pesati rispettivamente per il 70% e per il 30%;

- quota per il trattamento domiciliare: numero posti di assistenza domiciliare previsto dalla L. 135/90 e numero dei casi di AIDS, rilevato come sopra, pesati in parti uguali.

A norma della vigente legislazione vengono escluse dalla ripartizione le regioni Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia e le province autonome di Trento e di Bolzano, mentre per le regioni Sicilia e Sardegna sono state operate le previste riduzioni.

2. L'ATTIVITA' DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' (ISS)

PROGRAMMI E INTERVENTI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ' MIRATI ALLA LOTTA ALL'AIDS – 2005

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

Le attività sostenute, con i finanziamenti dell'ISS nell'anno 2005, nel campo della prevenzione e della lotta contro l'AIDS possono essere raggruppate essenzialmente in due grandi filoni:

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

II. Attività di ricerca, attuata sia mediante 1) l'organizzazione, il coordinamento e la gestione di Progetti annuali di ricerca finanziati dall'ISS tramite il Programma Nazionale AIDS, che mediante 2) finanziamenti, da parte dell'ISS o di altri enti o Istituzioni, nazionali ed internazionali, di progetti di ricerca presentati e condotti dai ricercatori dell'ISS.

Con il primo meccanismo, tramite il Programma Nazionale AIDS, l'ISS finanzia progetti svolti sia dai propri ricercatori, sia da altre strutture di ricerca nazionali (dell'Università e del Servizio Sanitario Nazionale), con l'obiettivo di svolgere attività identificate come prioritarie per potenziali ricadute applicative per il controllo ed il trattamento dell'AIDS.

Tramite il secondo meccanismo, i ricercatori dell'ISS compiono le proprie attività attingendo da fondi non derivanti dal Programma Nazionale AIDS, come, per esempio, i progetti finanziati dalla commissione europea (Progetti Europei del VI Programma Quadro nel quinquennio 2000-2005) o i progetti i cui fondi derivino da altre Istituzioni (WHO, Global Fund, European Developing Countries Clinical Trial Partnership [EDCTP], Global Vaccine Enterprise, Bill & Melinda Gates Foundation, NIH...etc) o Ministeri (Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri, Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca).

ATTIVITÀ' DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO

I. Il Registro AIDS (RAIDS)

In Italia, la raccolta dei dati sui casi di AIDS è iniziata nel 1982, nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale a cui pervengono le segnalazioni dei casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche del Paese. Con decreto 28/11/86 n. 288 l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Attualmente l'AIDS rientra nell'ambito delle patologie infettive di classe III, ovvero è sottoposta a notifica speciale.

Dal 1982 al dicembre 2005 sono stati notificati 56.076 casi di AIDS, di cui 1.577 nel 2005. Del totale dei casi diagnosticati il 77,6% erano di sesso maschile, l'1,3% in età pediatrica. In totale 34.757 (62,0%) pazienti risultano deceduti. L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti, sia maschi che femmine, mostra un aumento nel tempo. L'andamento dei tassi d'incidenza per anno di diagnosi mostra un incremento dei casi fino al 1995, seguita da una rapida diminuzione fino al 1999, e negli anni successivi il numero dei casi diagnosticati subisce un rallentamento. Inoltre, si nota un aumento della proporzione dei casi attribuibili alla trasmissione sessuale e una diminuzione di quella delle altre modalità di trasmissione. Solo il 34,9% dei malati ha fatto uso di terapie antiretro virali.

I dati del registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani, e stranieri, e confluiscono, per singoli records, alla banca dati europea. Il COA provvede alla diffusione di un aggiornamento semestrale dei dati sui nuovi casi di AIDS che viene pubblicato sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il Registro serve da base per una serie di studi collaterali, quali:

A) Lo studio sistematico del ritardo di notifica, che ha permesso di correggere il trend e fornire dati maggiormente accurati ed aggiornati;

B) La verifica dei decessi per AIDS (Codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, che permette la stima della sottotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza. I risultati di questo studio hanno suggerito che meno del 10% dei casi di AIDS non viene notificato al RAIDS. A partire dal 1996 si è evidenziato un significativo allungamento della sopravvivenza dei pazienti con AIDS.

II. Sorveglianza dell'infezione da HIV e indagini sierologiche

L'avvento delle nuove terapie antiretrovirali e un'assistenza medica avanzata hanno modificato, in modo particolare negli ultimi anni, le caratteristiche principali dell'epidemia di

AIDS in Italia. Rispetto agli anni ottanta, infatti, i pazienti sieropositivi sperimentano oggi un periodo asintomatico e di benessere molto più prolungato ed una migliore qualità della vita. Questo spiega perché non sia più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma sia necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione dell'HIV nel nostro paese. Questa analisi viene effettuata grazie ai dati provenienti dai sistemi di sorveglianza delle nuove infezioni da HIV attivi in 8 regioni/province italiane, che vengono accorpati e analizzati presso il COA. Per quanto riguarda le nuove diagnosi di HIV, le regioni che, ad oggi, hanno istituito un sistema di sorveglianza sono Lazio, Veneto, Friuli Venezia-Giulia, Piemonte, Trento, Bolzano, Liguria e Modena.

Queste regioni e province non rappresentano certamente tutti i casi di nuove infezioni da HIV, ma possono fornire un'utile indicazione sulla diffusione dell'HIV nel nostro paese: la popolazione residente in queste aree costituisce il 21,4% della popolazione italiana totale. Nel periodo 1985-2004 sono state riportate in queste regioni/province 33.959 nuove diagnosi di infezione da HIV (23.382 maschi e 10.696 femmine). Similmente a quanto sopra riportato tra i casi di AIDS, anche tra le nuove diagnosi di infezione da HIV si osserva un aumento dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione da HIV (aumentata da 25 anni nel 1985 a 35 anni nel 2004), nonché un cambiamento analogo delle categorie di trasmissione: la quota di tossicodipendenti è diminuita dal 74,3% nel 1985 al 14,6% nel 2004, mentre la trasmissione sessuale (eterosessuale e omosessuale) nello stesso periodo è aumentata dal 9,10% al 69,0%.

L'estrapolazione dei dati relativi alle nuove diagnosi di infezione da HIV a livello nazionale permette di formulare alcune stime sulle dimensioni del fenomeno. In base a queste, si verificherebbero in Italia circa 3.500 nuovi casi di infezione ogni anno, ed il numero di persone sieropositive viventi si aggirerebbe intorno alle 100.000-130.000 unità.

L'obiettivo futuro è quello di estendere i sistemi di sorveglianza delle nuove infezioni da HIV a tutte le regioni italiane in modo tale da avere un quadro completo e dettagliato dell'andamento dell'epidemia e poter così effettuare una più precisa programmazione sanitaria ed approntare adeguate campagne di prevenzione.

A tal fine intensa è stata l'attività di scambio con i referenti regionali per attivare nelle regioni in cui non è ancora attivo, il sistema di sorveglianza dell'infezione da HIV.

È stato, inoltre, messo a punto dal nostro gruppo un test sierologico per l'identificazione delle infezioni recenti ("avidity test") che viene applicato di routine in due regioni ove è attivo un sistema di sorveglianza HIV. Attraverso questo test sarà possibile effettuare delle stime di incidenza dell'infezione da HIV in Italia e quindi di pianificare interventi mirati di prevenzione primaria e secondaria.

Il COA conduce anche studi di prevalenza dell'infezione da HIV in popolazioni ad alto rischio, quali i tossicodipendenti e i pazienti affetti da malattie sessualmente trasmesse (MST).

Nell'ultimo anno, sono stati portati avanti due studi, finanziati con i fondi del Programma Nazionale AIDS: il primo, condotto su un campione randomizzato di 50 Servizi per le Tossicodipendenze e l'alcolismo italiani, ha avuto lo scopo di valutare la prevalenza dell'infezione da HIV tra i tossicodipendenti in trattamento e studiare i comportamenti a rischio per l'infezione da HIV tra i tossicodipendenti che abusano di droghe per via endovenosa.

Il secondo, svolto in collaborazione con cinque centri clinici italiani, ha avuto l'obiettivo di analizzare i comportamenti a rischio delle persone infette e studiare gli effetti della conoscenza dello stato di infezione sui comportamenti.

III. Il Telefono Verde AIDS

Per la promozione e la tutela della salute umana è necessario considerare la persona nella sua complessità biologica, psichica e sociale. Quando un evento morboso colpisce anche un solo aspetto di tale complessità, tutta la persona, in quanto unità olistica, ne è coinvolta. Pertanto, per fornire risposte efficaci ai bisogni di salute della popolazione generale o di target specifici è indispensabile avvalersi di un approccio multidisciplinare che veda la collaborazione integrata tra l'area della ricerca biomedica e l'area della ricerca psicosociale. Il conseguimento di obiettivi di salute dipende anche da attività di ricerca e dalla capacità di trasformare i risultati conseguiti in informazioni e in messaggi efficaci, funzionali alla prevenzione delle malattie e alla qualità della vita degli individui. Ciò è dimostrato da numerose evidenze scientifiche che sottolineano quanto, per il controllo di malattie infettive, e in particolare per quelle a trasmissione sessuale, l'approccio biomedico e quello psicosociale debbano necessariamente coesistere.

Nel Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, la cui finalità prioritaria è quella di "proteggere la popolazione umana dalle infezioni di qualsiasi natura", si colloca il Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS (TVA), istituito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS nel mese di giugno del 1987.

Il Servizio, costituito da una équipe composta da quattro ricercatori psicologi e da un collaboratore tecnico di ricerca, è coordinato da una ricercatrice psicologa.

Attività del Servizio:

Counselling telefonico: informazioni scientifiche e personalizzate sull'infezione da HIV e sull'AIDS fornite attraverso un colloquio specialistico mirato

Ricerca: studi e progetti in ambito psico-socio-comportamentale a livello nazionale e internazionale

Formazione: percorsi formativi di aggiornamento/perfezionamento, intra e extramurali, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling rivolti ad operatori del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), di Organizzazioni Non Governative (ONG) e di Associazioni di Volontariato (AV).

Educazione Sanitaria: attività seminariale, intra ed extramurale, rivolta a studenti di scuole medie inferiori e superiori

Consulenza: interventi, intra e extramurali per l'organizzazione e la gestione di servizi telefonici su tematiche sanitarie emergenti.

Obiettivi del Servizio:

- Erogare un'informazione scientifica sull'infezione da HIV e sull'AIDS, tenendo conto della complessità delle variabili psicologiche, sociali e culturali dei singoli individui.

- Individuare i bisogni informativi dei cittadini italiani e stranieri sull'infezione da HIV e sull'AIDS al fine di programmare strategie mirate di prevenzione e di educazione alla salute.

- Trasformare risultati di studi e ricerche sull'infezione da HIV e sull'AIDS in messaggi efficaci, in grado di attivare nelle persone alle quali sono rivolti comportamenti e stili di vita funzionali alla promozione della salute e al miglioramento della qualità di vita (counselling telefonico).

- Promuovere e divulgare conoscenze e competenze attraverso programmi formativi rivolti ad operatori del SSN, di ONG e di AV (formazione/aggiornamento).

Integrare l'approccio psico-sociale con quello biomedico al fine di cogliere i bisogni di salute della popolazione e fornire risposte adeguate in merito all'infezione da HIV e all'AIDS (ricerca psico-socio-comportamentale).

Attività di counselling telefonico (800 861061):

Il TVA, anonimo e gratuito, rappresenta da oltre 18 anni una delle attività di servizio più significative dell'Istituto Superiore di Sanità ed è impegnato in interventi di prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV e dell'AIDS rivolti alla popolazione generale, attraverso il counselling telefonico.

Tale intervento, offre agli utenti la possibilità di usufruire di un'informazione scientifica e aggiornata utile per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per diminuire il disagio e per l'attuazione di lifeskills finalizzate ad evitare comportamenti a rischio e permette di:

erogare informazioni personalizzate;

favorire attraverso un colloquio specialistico mirato l'individuazione del "reale" problema della persona/utente;

prospettare insieme alla persona/utente possibili soluzioni;

facilitare nella persona/utente la diminuzione dell'ansia per una migliore ricezione del messaggio informativo.

Gli strumenti utilizzati per tale attività consistono in:

sei linee telefoniche, attive dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle ore 18.00;

un archivio, aggiornato per i giorni carente, costituito da più di 1000 centri diagnostico-clinici e psico-socio-sanitari;

un software di data entry e di gestione archivi on line.

L'esperienza acquisita negli anni dagli esperti del TVA è stata più volte messa a disposizione dei cittadini e utilizzata per intervenire sia in situazioni di emergenza provocate da eventi morbosi che hanno destato allarme nella popolazione, come la Fascite Necrotizzante e il Virus Ebola, sia nell'ambito di fenomeni sociali quali le tossicodipendenze.

Dal 25 novembre 2003 il Servizio, è coinvolto nelle procedure di arruolamento per la sperimentazione del vaccino anti-HIV basato sulla proteina TAT.

Inoltre, nell'ambito dell'attività di counselling telefonico si sono avviate indagini mirate (survey telefoniche) che consentono di sondare fattori psico-sociali e comportamentali (vedere attività di ricerca).

Dati relativi all'attività di counselling telefonico rivolta alla popolazione generale:

Il TVA da giugno 1987 a dicembre 2005 ha ricevuto 555.629 telefonate. In particolare nell'anno 2005 sono pervenute al TVA un totale di 18.704, di queste l'85,7% da utenti di sesso maschile e il 14,3% da utenti di sesso femminile.

La distribuzione per classi di età, evidenzia che l'80,5% delle telefonate proviene da utenti di età compresa tra i 20 e i 39 anni.

Per quanto riguarda le aree geografiche di provenienza si rileva che dal Nord è giunto il 46,5% delle telefonate, dal Centro il 30,0%, dal Sud il 18,4%), dalle Isole il 5,1%.

I gruppi di utenti più rappresentati risultano essere gli Eterosessuali non tossicodipendenti (68,8%) e i Non fattori di rischio (NFDR), persone che non hanno corso alcun rischio - (19,2%).

L'equipe del TVA ha risposto, nel 2005, a 45.192 quesiti, riguardanti: modalità di trasmissione 37,3%, informazioni sul test 26,4%, aspetti psico-sociali 18,16%, disinformazione 9,0%, prevenzione 3,8%, sintomi 2,6%, vaccino-terapia-ricerca 1,7%, virus 0,6%, altro 0,5%.

In sintesi la persona che usufruisce del counselling offerto dall'equipe del TVA è di sesso maschile, risiede nel Centro Italia, è eterosessuale e pone quesiti che riguardano le modalità di trasmissione del virus e informazione sul test.

IV. Il controllo dei presidi medico-diagnostici per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.

I dispositivi medico-diagnostici in vitro e gli eventuali relativi accessori, utilizzati per la diagnosi di infezione da HIV, devono essere per legge controllati da Organismi notificati, autorizzati ad espletare le procedure di valutazione di conformità, di cui all'art. 9 del DL. vo 8 Settembre 2000, n. 332. L'ISS è un Organismo notificato per compiere queste procedure.

Al Centro Nazionale AIDS dell'ISS è affidato il controllo dei presidi diagnostici di laboratorio dell'infezione da HIV. Il Centro esamina la domanda della ditta produttrice e, espletati i controlli previsti nel suddetto decreto, se conformi con le disposizioni in esso presenti, rilascia al richiedente un certificato di esame CE del dispositivo, che contiene le conclusioni sui controlli, le condizioni di validità, i dati necessari per identificare il dispositivo medico-diagnostico ed eventualmente la descrizione e la destinazione del prodotto. In base allo stesso decreto, il Centro procede anche alle prove ed agli esami per la valutazione dei prodotti successivi (lotti) ed eventualmente richiede le misure correttive da apportare per poter autorizzare la commercializzazione del lotto.

ATTIVITÀ' DI RICERCA

L'attività di ricerca sull'AIDS comprende: 1) la ricerca intramurale ed extramurale finanziata dal Programma Nazionale AIDS e, 2) la ricerca finanziata dall'ISS al di fuori del Programma Nazionale AIDS o finanziata da Programmi di diverse Istituzioni nazionali ed internazionali per attività specifiche svolte dall'ISS.

I. Il Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS (2003-2005)

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dal Centro Nazionale AIDS. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità ed inserita nei circuiti internazionali.

In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori. Recentemente un'analisi pubblicata sulla rivista "AIDS" ha confermato che la produttività scientifica italiana sull'AIDS è al quarto posto sul totale delle pubblicazioni mondiali sul tema.

A differenza dei precedenti Programmi che comprendevano una suddivisione dei

finanziamenti tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne, nel V Programma Nazionale (2003-2005) non si è operata la distinzione tra fondi intramurali e fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS. Inoltre, le aree tematiche hanno previsto l'articolazione in "Call for Proposal" e in "Azione Concertata", secondo la seguente articolazione:

A. Call for proposal

- 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS
- 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
- 3a) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV
- 3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.

B. Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV)

- 1) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS

C. Call for proposal - AIDS sociale

- 1) Aspetti psicosociali

La valutazione delle proposte di ricerca per il Programma Nazionale AIDS, è stata effettuata da Comitati Scientifici ad hoc i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati, si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni, nazionali ed internazionali (Referee) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Ulteriore elemento di valutazione per i Comitati Scientifici è stato l'annuale Convegno di Rendicontazione Scientifica dell'attività svolta. Tale Convegno, organizzato nel Maggio 2005 dal Centro Nazionale AIDS, oltre ad essere stato un momento estremamente importante di confronto scientifico fra tutti i Responsabili delle varie Unità Operative finanziate, è risultato sicuramente in un valido ausilio per i Componenti dei Comitati Scientifici per la valutazione delle attività svolte, in vista di un possibile rinnovo dei finanziamenti.

Tra gli argomenti più rilevanti, eseguiti da gruppi di ricerca dell'ISS nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, si segnalano:

Epidemiologia dell'HIV/AIDS

Studi sulla storia naturale dell'infezione da HIV. E' tuttora in corso nel Centro Operativo AIDS (COA) uno studio di coorte su persone di cui si conosce la data della sierconversione (Italian Seroconversion Study) (finanziato nell'ambito del Progetto AIDS ed inserito in un progetto multicentrico europeo), con i seguenti obiettivi:

- stimare la distribuzione dei tempi di incubazione dell'AIDS e della sopravvivenza delle persone con infezione da HIV;

- identificare determinanti di progressione clinica;
- valutare eventuali indicatori clinici o marcatori di laboratorio in grado di predire

l'evoluzione della malattia da HIV;

- valutare l'effetto di popolazione delle nuove terapie antiretro virali. Tale studio è attualmente inserito in un progetto multicentrico europeo.

Utilizzo del test di avidità per la diagnosi di infezioni recenti in individui infettati da diversi sottotipi di HIV. Nel corso del 2005 sono stati eseguiti studi per valutare l'incidenza dell'infezione da HIV tramite la determinazione dell'indice di avidità (AI) in individui italiani ed africani. Essendo relativamente economico e standardizzato, il saggio AI viene utilizzato nei paesi in via di sviluppo per stime di prevalenza ed incidenza dell'infezione da HIV in popolazioni definite, in particolare in Sudafrica e Swaziland. In questi paesi sono proseguiti, nel 2005, gli studi di collaborazione mirati a determinare l'incidenza di infezione da HIV in popolazioni selezionate nell'ambito degli studi preliminari a successivi trial clinici per la valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia di vaccini contro l'HIV/AIDS.

Eziopatogenesi e studi immunologia e virologici dell'HIV/AIDS

Nel corso del 2005 sono proseguiti gli studi per analizzare le modificazioni del tropismo virale, il ruolo patogenetico di mutazioni/delezioni nei geni regolatori o strutturali, presenti in pazienti infettati con HIV e l'interazione tra proteine strutturali e regolatrici di HIV, nell'ambito dello studio sui meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV. Tali studi sono ritenuti di basilare importanza non solo per la patogenesi dell'infezione ma anche per eventuali approcci preventivi o terapeutici.

Infine, alla luce dell'aumentata incidenza di linfomi in pazienti con HIV, si stanno svolgendo studi in vitro ed in modelli preclinici sul ruolo di HIV nella insorgenza delle neoplasie associate e non a coinfezione con EBV.

Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV

ISS-PART. Nel corso del 2005 sono stati analizzati i dati relativi allo studio ISS-PART, un grande studio multicentrico nazionale al quale hanno collaborato più di 70 centri clinici italiani universitari e ospedalieri.

Lo studio ha avuto l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di una terapia antiretrovirale intermittente nei confronti di una terapia continua in pazienti con infezione cronica da HIV. L'ipotesi di partenza dello studio era quella che una terapia intermittente potesse essere associata ad un minor grado di tossicità rispetto all'uso continuo dei farmaci pur mantenendo una adeguata efficacia. I risultati dello studio hanno dimostrato che la risposta immunologica

con una terapia intermittente è inferiore rispetto alla risposta ottenuta con una terapia continua mentre la risposta virologica è risultata simile con entrambi i tipi di terapia. Lo studio ha inoltre dimostrato che una precedente terapia subottimale e l'uso di regimi con inibitori della proteasi non di ultima generazione sono associati ad un rischio di fallimento di una terapia intermittente. Questi dati potranno essere utili nella pratica clinica per identificare i pazienti che possono beneficiare di una terapia intermittente.

INITIO. Sono attualmente in corso di pubblicazione i risultati di un importante studio clinico multinazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, a cui hanno preso parte 13 centri clinici italiani. Lo studio, denominato INITIO, ha importanza strategica, in quanto ha affrontato, su oltre 900 pazienti seguiti per una media di tre anni, il problema della migliore strategia terapeutica iniziale in pazienti mai trattati in precedenza con farmaci anti-HIV. Lo studio ha chiaramente mostrato l'assenza di benefici di una strategia iniziale "aggressiva", basata su quattro farmaci di tutte le classi principali di farmaci anti-HIV, rispetto a strategie più conservative, che mirano ad iniziare con tre farmaci di due diverse classi, risparmiando una classe di farmaci per l'uso successivo in caso di fallimento terapeutico. Anche se i vari regimi studiati sono apparsi simili dal punto di vista della risposta immunologica, l'efficacia virologica e la durata del trattamento iniziale sono apparse migliori utilizzando in prima linea di trattamento farmaci della classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e risparmiando gli inibitori della proteasi di HIV per il trattamento di seconda linea.

A5116. Nel corso del 2005 sono stati analizzati e presentati i dati relativi allo studio A5116, un trial clinico, randomizzato, effettuato in collaborazione con la Division of AIDS dei National Institutes of Health degli USA, che ha valutato 2 diverse strategie di semplificazione della terapia antiretrovirale. Infatti, in relazione alla complessità del trattamento farmacologico dell'infezione da HIV, vi è una sempre maggiore necessità di mettere a punto regimi che offrano vantaggi dal punto di vista della semplicità dell'assunzione e dal punto di vista della tollerabilità. Lo studio ha dimostrato che regimi semplificati possono essere efficaci ma il vantaggio della semplificazione può essere associato ad un aumento della tossicità e hanno sottolineato la necessità di esplorare strategie alternative che bilancino la potenza e gli effetti collaterali.

Progetto Gravidanza. Nell'ambito dei progetti di interesse per la sanità pubblica è proseguita la sorveglianza sul trattamento antiretrovirale in gravidanza, rivolto a monitorare il trattamento in questa particolare condizione, nella quale coesistono la necessità dell'intervento farmacologico per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione e quella di impiegare farmaci che risultino sicuri per la madre ed il neonato.

I risultati ottenuti da questo progetto su scala nazionale, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, mostrano che la somministrazione del trattamento antiretrovirale in gravidanza, necessario per ridurre al minimo il rischio di trasmissione da madre a neonato, è superiore al 95% fra le gravide con HIV, ma esistono ancora casi di mancata somministrazione del trattamento, soprattutto per una tardiva o mancata applicazione del test HIV. Alcuni studi in corso di pubblicazione hanno identificato dei determinanti di diagnosi di infezione in corso di gravidanza che possono essere utilizzati per strategie di intervento e di applicazione del test, allo scopo di ottenere una diagnosi più tempestiva dell'infezione. La sorveglianza prosegue allo scopo di definire con sempre maggior dettaglio la sicurezza e l'efficacia del trattamento antiretrovirale in gravidanza, che al momento assicura tassi di trasmissione inferiori al 2-3%, ed assicurare una gestione ottimale della madre con infezione da HIV.

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

Nel corso del 2005 sono proseguiti gli studi volti ad ottimizzare le strategie di prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate. La trasmissione dalla madre al bambino è responsabile di più del 95% dei casi delle infezioni pediatriche da HIV. Nei paesi industrializzati la profilassi con farmaci antiretrovirali durante la gravidanza, l'utilizzo del taglio cesareo e l'abolizione dell'allattamento materno hanno ridotto i tassi di trasmissione al di sotto del 2%. Diversa è invece la situazione nei paesi con risorse limitate dove devono essere messe a punto strategie di profilassi semplificate e che tengano in considerazione la necessità dell'allattamento materno in relazione agli tassi di morbidità e mortalità associati all'allattamento artificiale in quei paesi. In questo ambito sono state svolte le seguenti attività:

1. Valutazione della attività di 5 anni del programma nazionale di prevenzione della trasmissione materno-infantile in Uganda presso l'ospedale St. Francis Nsambya di Kampala. Lo studio ha dimostrato la fattibilità dell'integrazione di questo servizio nelle normali attività dell'ospedale, un alto tasso di accettazione del test per l'HIV e un alto tasso di arruolamento nel programma di somministrazione di antiretrovirali.

Lo studio ha identificato quali fattori critici per il successo del programma la necessità di personale dedicato per il counselling, l'importanza del coinvolgimento dei partners delle donne e della disponibilità della terapia antiretrovirale per le donne che necessitano di trattamento dopo il parto.

2. Valutazione di strategie per ridurre la trasmissione associata all'allattamento materno. Nei paesi con risorse limitate l'allattamento materno presenta vantaggi dal punto di vista immunologico nutrizionale, economico, logistico e sociale che influenzano fortemente la scelta della madre. E' necessario pertanto mettere a punto delle strategie che permettano l'allattamento

materno senza essere associate al rischio di trasmissione. In questo senso è stato effettuato uno studio pilota per stabilire se la somministrazione di una terapia antiretrovirale alle donne durante l'allattamento può ridurre il rischio di trasmissione. I risultati sono stati promettenti e nel corso del prossimo anno verrà disegnato uno studio su larga scala per verificare l'efficacia di questa strategia.

Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS

Nel campo delle infezioni correlate all'AIDS, l'attività svolta nel 2005 è proseguita lungo le linee di ricerca sulle patologie opportunistiche rilevanti nell'AIDS (micobatteriosi, candidiasi, criptosporidiosi, malattie da papillomavirus) con approcci eminentemente laboratoristici e pre-clinici, ma anche con alcune significative espansioni in campo clinico (in particolare, per la candidiasi e per le malattie da papillomavirus). I progetti hanno riguardato le principali patologie opportunistiche prevalenti nel nostro Paese e le malattie da riattivazione immunitaria con particolare riferimento a quelle virali. Sono state anche eseguite interessanti ricerche su meccanismi di farmacoresistenza. Poiché dall'introduzione dell'HAART lo spettro e l'incidenza di tali patologie, inclusa la tubercolosi, sono drasticamente cambiati, il focus della ricerca si è spostato dagli studi epidemiologici e clinici a quelli che primariamente investigano i meccanismi della ricostituzione immunitaria specifica contro tali agenti ed all'impatto diretto di alcuni farmaci del cocktail HAART, in particolare gli inibitori della proteasi di HIV, sugli agenti opportunistici, attraverso integrazione di approcci sperimentali e clinici. Per quanto attiene agli inibitori della proteasi, i dati ottenuti con vari agenti di infezione opportunistica sono molteplici e validi ed inducono a formulare per il 2006 un'azione concertata per lo sviluppo di nuovi inibitori (peptidomimetici) attivi contemporaneamente su più agenti infettivi.

Un altro particolare aspetto da segnalare è la ricerca sui vaccini contro agenti opportunistici che ha avuto un forte progresso nell'ultimo periodo, con la collaborazione fra più Unità Operative nella ricerca di uno o più candidati alla protezione verso multiple forme di infezione fungina e/o protozoaria.

I risultati ottenuti rimangono di elevato spessore. Oltre a quanto già segnalato per gli inibitori delle proteasi, progressi importanti sono stati fatti negli studi sui micobatteri, i virus erpetici ed il citomegalovirus, i protozoi opportunistici e miceti patogeni. Di rilievo assoluto sono stati gli studi sulle risposte immunitarie anti-Candida e anti-Criptococco, sulla diagnosi e la terapia delle virosi opportunistiche in AIDS e sulla diagnosi/tipizzazione molecolare dei ceppi di micobatteri.

Infine, sono molto promettenti i risultati ormai consolidati su alcuni candidati vaccinali contro vari agenti opportunistici.

Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV): Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS

Una speciale menzione la merita l'ICAV, l'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS, per la sua capacità di coagulare la ricerca sul vaccino contro l'HIV/AIDS di 70 centri di ricerca italiani ad alto livello di esperienza scientifica, infatti, l'ICAV, che da solo costituisce il Progetto "Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS", è un programma traslazionale, dalla ricerca di base agli studi preclinici e clinici, indirizzati allo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS. L'ICAV è nato nel 1998 come controparte dell'Accordo Italy/USA tra ISS ed il National Institutes of Health (NIH) - rinnovato a Palazzo Chigi nel 2003 per "lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS". L'ICAV è anche parte dello European HIV/AIDS Prevention Network (EAPN), un consorzio che riunisce specialisti europei nel campo della ricerca sull'HIV/AIDS, mirato allo sviluppo di vaccini e microbicidi. Molti partecipanti dell'ICAV sono anche parte del Consorzio Europeo "AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP) che riunisce 20 centri da 7 paesi (Italia, Francia, Germania, Finlandia, Svezia, Regno Unito e Sudafrica) e si propone di sviluppare e saggiare in fase I quattro nuovi candidati vaccinali sviluppati dall'Italia, Svezia, Finlandia e Germania.

Aspetti psicosociali

Survey telefonica per lo studio delle caratteristiche psico-socio-comportamentali di un campione di utenti del Telefono Verde AIDS (TVA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) non testati per HIV (2004/2005). Il progetto è rivolto agli utenti del Telefono Verde AIDS che non abbiano mai effettuato il test HIV. Obiettivo principale dell'indagine è studiare le caratteristiche delle persone che non si sono mai sottoposte al test HIV e stimarne la quota rispetto alla popolazione generale. Tali informazioni vengono rilevate, dietro consenso, al termine dell'intervento di counselling telefonico.

Sviluppo di programmi di prevenzione volti ad individuare i bisogni di salute dei cittadini stranieri in merito all'infezione da HIV/AIDS attraverso il coinvolgimento del National Focal Point italiano" (2004/2005). Il progetto ha l'obiettivo di individuare i bisogni di salute dei cittadini stranieri in merito all'infezione da HIV/AIDS e facilitarne l'accesso e la fruibilità alle strutture psico-socio-sanitarie governative e non. La ricerca prevede un confronto tra le strategie di intervento più efficaci messe in atto in aree geografiche del Nord, del Centro e del Sud Italia,

nonché l'individuazione di buone prassi per l'attuazione di programmi di prevenzione ed intervento a tutela della salute del cittadino straniero.

Studio osservazionale sulle caratteristiche socio-demografiche e comportamentali delle persone straniere con infezione da HIV. Il progetto coinvolge cinque centri clinici del Nord, Centro e Sud Italia ed ha l'obiettivo di identificare le caratteristiche socio-demografiche, culturali e comportamentali dei cittadini stranieri con diagnosi di infezione da HIV.

II. Altre attività di ricerca in ISS finanziate dall'ISS o da altri enti (nazionali ed internazionali)

Queste attività si riferiscono a progetti finanziati dall'ISS nel 2005 al di fuori del Programma Nazionale AIDS o finanziati da altre Istituzioni, nazionali o internazionali, nei quali l'ISS è leader e promotore o collaboratore. Tali programmi si prefiggono di incentivare lo sviluppo industriale dei risultati e delle innovazioni derivanti dagli stessi programmi e, quindi, di promuovere la coesione europea sia nell'ambito della ricerca scientifica che industriale. Le attività di ricerca sono di seguito sommariamente descritte.

Trial clinico di Fase I del vaccino anti-Tat in Italia.

In studi preclinici nelle scimmie, condotti presso il Centro Nazionale AIDS del l'ISS da circa 10 anni, si è dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua ed induce una risposta immune specifica ed efficace, in quanto in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I (verifica dell'assenza di tossicità) in Italia, in individui sieronegativi (approccio preventivo) e sieropositivi (approccio terapeutico), del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat. Tale sperimentazione, iniziata nel Novembre del 2003, è terminata alla fine del 2005.

Il progetto è consistito in due trial clinici di fase I, controllati con placebo, randomizzati in doppio cieco, per valutare l'innocuità e l'immunogenicità di un vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1 in volontari non infettati dal virus HIV-1 (protocollo preventivo) ed in volontari HIV-1 positivi moderatamente immunocompromessi (protocollo terapeutico).

Lo scopo del trial vaccinale di fase I è di è stato quello di verificare l'innocuità e la immunogenicità della proteina Tat di HIV-1 per la continuazione della sperimentazione clinica vaccinale (fasi II e III).

Sono state coinvolte le associazioni dei sieropositivi, che operano nel campo dell'HIV/AIDS tramite la creazione di un Community Advisory Board al quale hanno partecipato rappresentanti di queste organizzazioni, con la finalità di tutelare ad ogni livello i volontari arruolati.

Infine, è stato attivato in ISS, tramite il telefono verde AIDS, un servizio di informazione sui trial, come primo punto di contatto tra il volontario e l'organizzazione dei trial.

I risultati della fase I hanno dimostrato la sicurezza della preparazione vaccinale a tutte le differenti dosi (7,5µg, 15 µg e 30 µg) e l'elevata capacità di questo vaccino di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale che cellulo-mediata). Sulla base del successo ottenuto nella fase I, si stanno organizzando le fasi successive della sperimentazione (fasi II e III) sia in Italia, sia in paesi ad alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV, quali il Sudafrica e lo Swaziland. A tale proposito, è fondamentale ricordare che l'ISS ha iniziato da tempo collaborazioni con il Sudafrica, l'Uganda e lo Swaziland, paesi con alto tasso di infezione da HIV e che nel corso del 2005 esse sono andate rafforzandosi, in particolare con il Sudafrica e lo Swaziland a seguito di progetti in comune sia di intervento che di ricerca.

Si preme sottolineare che il vaccino che l'ISS sta sviluppando è stato totalmente sviluppato e finanziato dall'Istituto, a partire dagli studi di base, continuando con le sperimentazioni precliniche (topi, scimmie) e, infine, conducendo la sperimentazione clinica di fase I.

Collaborazione Italia-USA.

Gli studi in ISS sul vaccino basato su Tat hanno inoltre permesso accordi collaborativi con i National Institutes of Health (NIH, USA) per lo sviluppo di base e preclinico di nuove strategie vaccinali contro l'HIV/AIDS, realizzati nell'ambito di una collaborazione bilaterale Italia/USA, firmata nel Maggio 1998, dall'allora Primo Ministro Italiano, Romano Prodi, e dall'ex Presidente degli Stati Uniti, Bill Clinton, e che è stata recentemente rinnovata.

Questi studi, proseguiti per tutto il 2005, rappresentano anche la base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi Istituti ed Istituzioni internazionali.

Accordo ISS-Chiron.

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron Corporation un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Chiron, è la creazione di una task force accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui, nel 2005, si è conclusa con successo la sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Chiron sta concludendo la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla

molecola trimerica $\Delta V2$ Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti cross-clade grazie ad una migliorata esposizione del dominio responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV (Env V3 loop).

L'accordo prevede studi preclinici, condotti in primati non-umani, volti a valutare l'efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Chiron. Il programma di ricerca e sperimentazione è organizzato in 6 fasi distinte e consecutive: 1) produzione di antigeni e di sistemi di delivery; 2) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env ed identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati; 3) studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino; 4) trial preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani; 5) produzione in condizioni GLP del candidato vaccinale selezionato per i trial clinici di fase I; 6) studi di tollerabilità ed immunogenicità del candidato vaccinale prodotto in condizioni GLP per il futuro sviluppo GMP e per l'approvazione dell'uso nell'uomo.

Parte di questi obiettivi è già stata raggiunta, nel 2005 e negli anni precedenti. In particolare, nel biennio 2003-2005 l'ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV -1 (biologicamente attiva) ed un mutante di Tat (Tatcys22), privo di attività transattivante. Chiron ha prodotto antigeni strutturali virali, tra cui la proteina Gag di HIV-1 ed il DNA di HIV-1 esprimente Gag, il DNA e la proteina $\Delta V2$ Env, peptidi di HIV -1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, ed adiuvanti mucosali (MF59, LT-K63). Grazie all'accordo, sono stati compiuti nel Centro Nazionale AIDS esperimenti di immunizzazione combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV o Tat e $\Delta V2$ -Env, nel topo e nella scimmia. Gli studi vaccinali condotti nel topo hanno evidenziato che l'associazione Tat/Env è superiore alla combinazione di Tat con Gag o di Tat con Env e Gag nell'indurre risposte immuni umorali e cellulari specifiche. Questi studi hanno indicato che la proteina Tat ha la capacità di polarizzare in senso Th1 la risposta immune cellulare, confermando dati recenti emersi dalle ricerche del Centro Nazionale AIDS.

E' attualmente in corso un protocollo di vaccinazione con Tat ed Env nella scimmia in cui viene valutata la combinazione di una fase di immunizzazione sistemica con Tat/Env ad una successiva fase di boosting mucosale.

Progetti Europei (VI Programma Quadro)

Due progetti europei, dei quali l'Istituto Superiore di Sanità è il coordinatore, sono stati finanziati nell'ambito del VI Programma Quadro e sono diventati operativi. Il primo progetto europeo (AVIP, "AIDS Vaccine Integrateci Project") comprende gruppi di ricerca di 7 paesi europei e del Sudafrica. Gli obiettivi del progetto consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici che saranno sperimentati in fase I nell'uomo in Europa e nel potenziamento di siti clinici sudafricani tramite studi epidemiologici, immunologici e virologici

ed attività di formazione e trasferimento delle tecnologie, preliminari a futuri trial di fase II/III in Sudafrica con vaccini contro l'HIV/AIDS sviluppati nel contesto dell'AVIP. Le attività svolte nel 2005 sono in linea con quanto specificato nel programma nell'atto della presentazione del progetto.

Nel VI Programma Quadro, è anche inserito un altro progetto europeo (VIAV, "Very Innovative AIDS Vaccine") con data d'inizio al 1 gennaio 2005. L'Istituto è il coordinatore di questo progetto, che coinvolge collaboratori appartenenti a 3 Paesi europei. Il programma del VIAV consiste nello sviluppo di approcci vaccinali molto innovativi contro l'HIV/AIDS, basati sulla combinazione di proteine strutturali e regolatrici di HIV.

In un terzo progetto europeo (MUVAPRED, Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases), l'ISS è uno degli Istituti collaboratori. L'obiettivo del progetto è quello di effettuare sperimentazioni di fase I nell'uomo di nuovi approcci vaccinali contro l'HIV e la tubercolosi per indurre immunità a livello mucosale, la via di trasmissione più comune, sia per l'HIV che per il batterio della tubercolosi.

Altri progetti europei sono stati finanziati nell'ambito dello studio degli aspetti psico-sociali legati all'infezione da HIV e vedono l'ISS come partner. In particolare, il progetto "AIDS & Mobility - National Focal Point" (1997/2006), coordinato dall'Olanda (Netherlands Institute for Health Promotion and Disease Prevention - NIGZ) ha come obiettivo generale quello di realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV/AIDS per le popolazioni "mobili", nei paesi dell'Unione Europea, attraverso la costituzione, all'interno di ogni Stato, di un National Focal Point (NFP), che ha 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;

- realizzare interventi di prevenzione sull'infezione da HIV/AIDS rivolti a cittadini stranieri.

In Italia il compito di svolgere le mansioni di NFP è stato affidato, nel 1997, al Telefono Verde AIDS, che ha costituito un gruppo di lavoro permanente con la collaborazione di Istituzioni Pubbliche, Organizzazioni non Governative e Associazioni di Volontariato.

Nel 2005, per la prima volta, ha avuto inizio una collaborazione integrata tra il NFP e Ministero della Salute, nell'ambito della Campagna Informativo-Educativa programmata per la lotta all'AIDS. La Campagna ha la finalità di mantenere un adeguato livello di attenzione e di informazione sull'infezione da HIV.

Il coinvolgimento del NFP italiano risponde alla necessità di individuare contenuti scientifici e modalità comunicative efficaci per la popolazione straniera e rappresenta una fase propedeutica per l'attivazione di interventi preventivi.

Nel campo della prevenzione dell'infezione da HIV il NFP italiano è anche coinvolto:

- in eventi di sensibilizzazione, accompagnati da concerti di musica etnica, per incentivare italiani e stranieri ad effettuare il test dell' HIV e a sottoporsi a visite mediche effettuate nel rispetto del credo religioso e delle convinzioni culturali di ogni singola persona;
- nella progettazione e creazione di un sito specifico contenente un forum dedicato a tematiche relative all'infezione da HIV e messo a disposizione delle persone straniere.

La lista dei Componenti del National Focal Point Italiano è riportata in fondo al presente documento.

Sempre nell'ambito del sociale, si inserisce il progetto "AIDS & Mobility, Working Group IV: migrants with an uncertain resident status (2005/2006)" Il progetto è coordinato dall'Olanda, si inserisce e vede la collaborazione integrata di Repubblica Ceca, Belgio, Danimarca, Germania, Finlandia, Francia, Manda, Italia, Norvegia, Portogallo, Spagna, Svezia. Obiettivo principale del Working Group IV è l'analisi dell'effettivo accesso alle cure per persone straniere prive di documenti, delle singole legislazioni nazionali, dei bisogni di salute degli immigrati illegali, nonché l'attivazione di reti tra ONG impegnate in ciascun Paese.

Progetto del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca

Nell'ambito di tale progetto, nel corso del 2005 sono stati effettuati studi per lo sviluppo di un vaccino mucosale preventivo e terapeutico universale in grado di controllare la replicazione del virus e di impedire la progressione clinica dell'infezione. Questo obiettivo si articola in diverse fasi sperimentali con specifiche attività di ricerca fatte in collaborazione con gruppi esterni all'ISS riguardanti: la produzione di antigeni vaccinali sotto forma sia di plasmidi che di proteine (Tat); lo sviluppo di polimeri biocompatibili (copolimeri a blocchi, nano-, micro-sfere); la valutazione sia in vitro che in vivo della tossicità e dell'immunogenicità di questi polimeri; lo sviluppo del modello murino di infezione con HIV; lo sviluppo di vettori batterici attenuati di Salmonella e di adiuvanti vaccinali; infine, la valutazione dell'efficacia protettiva dei migliori candidati vaccinali nel modello animale del macaco.

Studi in Africa per la futura conduzione di trial di fase II/III con il vaccino anti-Tat e con vaccini combinati di nuova generazione.

All'inizio della terza decade dell'epidemia dell'infezione da HIV, l'evidenza dell'impatto sanitario, economico, sociale e politico di questa malattia è sotto gli occhi di tutti. Dati del WHO/UNAIDS indicano che alla fine del 2005 era di circa 40 milioni il numero degli individui

con infezione da HIV nel mondo, con 5 milioni di nuove infezioni l'anno (<http://www.unaids.org>). Oltre l'80% di questi individui vive in paesi in via di sviluppo, in Asia, America Latina ed Africa, in particolare nella regione sub-sahariana.

Soprattutto in Africa, dove l'epidemia ha potuto diffondersi con facilità, senza essere contrastata, l'impatto dell'infezione ha causato l'indebolimento economico e sociale di molti paesi, oltre a richiedere un pesante pedaggio in termini di vite umane. Le più accurate proiezioni suggeriscono che saranno oltre 45 milioni le persone che si infetteranno entro il 2010, senza un'adeguata politica di prevenzione mondiale. Il cardine di questa politica dovrebbe essere lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV e l'AIDS, l'unica strategia in grado di controllare la diffusione dell'infezione.

Lo sviluppo di un vaccino che sia efficace in differenti popolazioni geografiche è una sfida impegnativa. Esso è infatti ostacolato dalla presenza di differenti sottotipi virali di HIV-1, che sono presenti contemporaneamente in alcune regioni dell'Africa sub-sahariana. Il vaccino basato sulla proteina Tat, che è stato sviluppato in Istituto e che ha superato già con successo la fase I di sperimentazione clinica in Italia, su soggetti sia sieropositivi sia sieronegativi, è ora pronto per la sperimentazione di fase II e III non solo in Italia, ma, soprattutto in paesi ad alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV, quali quelli dell'Africa sub-sahariana. In particolare, l'Istituto è presente da anni in progetti di collaborazione con gruppi di ricerca del Sudafrica allo scopo di effettuare studi preliminari a futuri trial vaccinali di fase II/III in Sudafrica con il vaccino basato sulla proteina Tat. Nel corso del 2005 questi studi sono proseguiti ed hanno posto le basi per l'inizio della sperimentazione entro il 2006.

Inoltre, poiché, come precedentemente detto, in collaborazione con importanti organismi internazionali ed industriali verranno sviluppate nuove generazioni vaccinali basate su una combinazione di antigeni di HIV insieme alla proteina Tat, è importante studiare questi parametri anche per altri antigeni virali. A tale scopo, il reparto AIDS dell'ISS ha da tempo avviato collaborazioni con paesi africani (in Sud Africa con il Chris Hani Baragwanath Hospital in Johannesburg, il Medical Research Council in Durban e la Stellenbosch University in Tygerberg, in Uganda, con il Joint Clinical Research Centre (JCRC) di Kampala e in Swaziland con l'Ospedale Governativo di Mbabane) ad alta incidenza e prevalenza di infezione da HIV, sotto l'egida del WHO/UNAIDS, del SAAVI (South African AIDS Vaccine Initiative) e del Ministero degli Affari Esteri italiano e che sono proseguiti nel corso del 2005.

LTSS ha avviato collaborazioni anche con altri paesi africani dove la diffusione dell'infezione da HIV è ugualmente drammatica. In particolare, oltre al Sudafrica, l'Uganda e lo Swaziland, contatti sono stati avviati con il Rwanda, il Burundi e il Mozambico, tramite specifici progetti finanziati dal Ministero degli Affari Esteri. Le attività relative a questi progetti sono proseguite

nel corso del 2005. Queste collaborazioni riguardano essenzialmente progetti di intervento nel campo dell'HIV/AIDS quali la costruzione di infrastrutture, la formazione del personale di laboratorio, l'insegnamento di metodi di diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV, le indagini di sieroprevalenza e sieroincidenza, che sono strumenti fondamentali per l'attuazione dei programmi di lotta contro l'epidemia da HIV/AIDS in quei paesi.

Monitoraggio dell'uso dell'enfuvirtide (Fuzeon) in pazienti con infezione da HIV, nell'ambito delle attività definite dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), finalizzate alla valutazione degli effetti di nuovi farmaci antiretrovirali recentemente introdotti nell'uso clinico, è in corso un programma di monitoraggio della somministrazione di enfuvirtide. Il farmaco oggetto della ricerca viene attualmente impiegato, in assenza di opzioni terapeutiche alternative, nell'ambito di regimi terapeutici di salvataggio in soggetti già sottoposti a trattamento con farmaci appartenenti alle altre tre classi di antiretrovirali.

L'attività di monitoraggio viene direttamente svolta dall'ISS attraverso la periodica ricezione via web di schede elettroniche trasmesse dai centri clinici partecipanti. Il contenuto delle schede comprende dati anamnestici, dati clinico-laboratoristici ed elementi per valutazioni farmaco-economiche. Aggiornamenti sull'andamento del progetto vengono periodicamente trasmessi all'AIFA, agli Uffici Farmaceutici Regionali ed a tutti i centri clinici partecipanti al progetto.

Studi Finanziati dalla ricerca corrente ISS

Studi di valutazione della qualità della vita e di farmaco economia. La misurazione della qualità della vita correlata alla salute (Health related quality of life: HRQOL), sia in ambito sperimentale che nella pratica clinica, è essenziale per una valutazione complessiva di un intervento farmacologico. Nell'ambito dell'infezione da HIV, il miglioramento della qualità della vita è considerato uno dei principali obiettivi da perseguire nel trattare un paziente con la terapia antiretrovirale potente (HAART). Gli strumenti di misurazione della HRQOL sono principalmente costituiti da questionari di autovalutazione. A tale riguardo, l'ISS ha coordinato lo sviluppo di un progetto finalizzato alla costruzione di un nuovo questionario, denominato ISSQoL, concepito ad hoc per valutare la qualità della vita in soggetti HIV-positivi nell'era HAART. L'ISSQoL è nato dalla necessità di elaborare uno strumento che risultasse sensibile a nuovi ed importanti cambiamenti che, a seguito dell'introduzione della terapia HAART, hanno marcatamente interessato la vita delle persone HIV-positive. Infatti, a fronte di un miglioramento delle condizioni generali del paziente e al conseguente cambiamento dell'infezione verso una condizione di cronicità, si osservano nuovi effetti collaterali, talvolta invalidanti, legati ad un trattamento necessariamente protratto e

posologicamente complesso. Il gruppo di lavoro sulla Qualità della Vita ha messo a punto il questionario avvalendosi dell'apporto multidisciplinare fornito da ricercatori, di vario profilo, da anni impegnati nel campo della patologia da HIV. Il principale aspetto innovativo del progetto è tuttavia rappresentato dalla presenza nel gruppo di persone HIV-positive, la cui personale esperienza si è rivelata essenziale nel determinare gli attributi di specificità che caratterizzano il nuovo strumento. La realizzazione del questionario, la cui attendibilità e affidabilità è stata verificata mediante somministrazione ad un'ampia popolazione HIV-positiva su tutto il territorio nazionale, è avvenuta in un periodo di quattro anni.

Studio T20QoL. Il questionario ISSQoL è stato per la prima volta impiegato nello studio T20QoL. Si tratta di uno studio multicentrico, osservazionale, per la valutazione della qualità della vita in pazienti con infezione da HIV sottoposti a terapia antiretrovirale contenente enfuvirtide.

L'enfuvirtide è il primo antiretrovirale appartenente a una nuova classe di sostanze anti-HIV, gli inibitori della fusione. Il farmaco è disponibile solo per via parenterale e deve essere somministrato per via sottocutanea due volte al giorno. L'inoculazione può talora associarsi a reazioni locali, spesso dolorose anche se di entità lieve o moderata. E' pertanto ipotizzabile che il disagio legato alle particolari modalità di somministrazione, specie se associate a reazioni locali, possano influire negativamente sulle condizioni psico-fisiche del paziente e comprometterne la qualità di vita. Lo studio T20QoL viene condotto su pazienti in terapia di salvataggio con enfuvirtide, in assenza di opzioni terapeutiche alternative. In questa ricerca la qualità della vita rappresenta l'end-point primario.

Oltre alle reazioni collaterali associate alla somministrazione del farmaco, un secondo limite al suo impiego è costituito dagli alti costi. E' pertanto prevista, in questo studio, una valutazione farmacoeconomica della terapia contenente enfuvirtide in termini di costi diretti e QALY (Quality Adjusted Life Years).

Progetto LipoQoL. La sindrome lipodistrofica, descritta in pazienti in terapia HAART, consiste in alterazioni metaboliche associate ad accumuli adiposi in sedi anomale e/o deplezione del grasso in particolari distretti. Essendo un fenomeno particolarmente stigmatizzante, è ipotizzabile un suo impatto negativo sulla qualità di vita del paziente. Obiettivo dello studio LipoQoL è la valutazione della qualità della vita prima e dopo interventi di chirurgia plastica correttivi di alcuni aspetti della sindrome lipodistrofica, ossia la ricostituzione delle zone lipoatrofiche del volto. La valutazione della qualità della vita costituisce, in questo studio, l'end-point primario e viene misurata attraverso il questionario ISSQoL. E' inoltre prevista una valutazione farmacoeconomica mediante l'analisi di costo-efficacia. L'analisi dei dati nei due gruppi a confronto (pazienti sottoposti o non all'intervento ricostruttivo) permetterà di

quantificare il costo aggiuntivo che il Servizio Sanitario Nazionale dovrà sostenere per migliorare le condizioni dei pazienti.

Accordo ISS-Merck per lo studio clinico di fase II su un nuovo inibitore dell'integrasi

Lo studio di nuovi farmaci è stato rivolto principalmente alla valutazione di nuovi inibitori dell'integrasi dell' HIV. L'integrasi è un enzima chiave nel ciclo vitale dell'HIV, che ne catalizza l'integrazione nel DNA dell'ospite; rappresenta un target potenziale importante per il trattamento dell'infezione. Gli inibitori dell'integrasi costituiscono una nuova classe di farmaci anti HIV, attualmente in fase iniziale di sviluppo clinico.

L'Istituto Superiore di Sanità si è occupato del coordinamento (per quanto riguarda l'Italia) di uno studio internazionale di fase II con uno di questi nuovi composti. Ad un'analisi condotta su oltre 100 pazienti dopo 16 settimane di trattamento, questo farmaco si è rivelato altamente efficace nel ridurre la quantità di virus nel sangue delle persone trattate. Questi risultati sono di grande rilevanza, soprattutto perché la popolazione studiata comprendeva pazienti non più responsivi a tutti gli altri farmaci in commercio.

Azione Concertata "Sarcoma di Kaposi7'.

L'Azione Concertata è costituita da un network di centri clinici e di gruppi di ricerca extramurali ed intramurali altamente specializzati nel campo dei tumori associati all'AIDS, della virologia oncologica o dei tumori dermatologici, che si propone di sperimentare nuove terapie antitumorali basate sull'uso degli inibitori delle proteasi di HIV. Studi di base e pre-clinici compiuti presso il Centro Nazionale AIDS dell'ISS hanno infatti dimostrato che questi farmaci antivirali hanno attività anti-angiogenica ed anti-tumorale. Scopo dell'Azione Concertata, è determinare l'attività antitumorale di questi farmaci in pazienti con sarcoma di Kaposi non infettati da HTV, con una sperimentazione clinica multicentrica di fase II condotta in collaborazione con l'Industria del Farmaco. La sperimentazione clinica ha ricevuto l'approvazione dei Comitati Etici di ISS e dei Centri Clinici coinvolti. Il reclutamento dei pazienti in 10 centri clinici nazionali è diventato operativo nel Giugno 2003. Nell'Aprile del 2004 e nell'Aprile del 2005 sono state completate due analisi ad interim della sperimentazione. I risultati delle analisi sono stati comunicati al Comitato Etico di ISS, che ha approvato, assieme ai Comitati Etici dei Centri Clinici, alcuni emendamenti al Protocollo resisi necessari sulla base dell'analisi dei dati ottenuti. I risultati indicano che indinavir induce una elevata frequenza di risposta clinica negli stadi iniziali di malattia, e un prolungato arresto della progressione neoplastica negli stadi avanzati, con effetti sull'angiogenesi e sull'invasione tumorale. Il follow-up è in fase di completamento. In base ai risultati della sperimentazione, sarà possibile valutare il trasferimento delle conoscenze acquisite nella terapia di altri tumori solidi o di origine ematopoietica.

Allegati

Tabella 1: FSN 2005- Finanziamento interventi legge 135/90

Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia - Dicembre 2005