

anti-Criptococco, sulla diagnosi e la terapia delle virosi opportunistiche in AIDS e sulla diagnosi/tipizzazione molecolare dei ceppi di micobatteri.

Infine, sono promettenti i primi risultati sui vaccini contro vari agenti opportunistici.

Azione concertata italiana per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS (ICAV).

L'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino Contro l'HIV/AIDS (ICAV) è nata nel 1998 ed è costituita da un network di gruppi di ricerca italiani intramurali ed extramurali altamente qualificati, con le diverse competenze necessarie per lo sviluppo di un vaccino anti-HIV. La strategia complessiva dell'ICAV si basa sull'interazione ed integrazione e sugli scambi di informazioni fra gruppi che si occupano di ricerca di base, sperimentazione preclinica e trials clinici. Particolare rilevanza sono gli studi in paesi in via di sviluppo. Tali studi, di carattere epidemiologico, immunologico e virologico, sono mirati a valutare la fattibilità di futuri trial vaccinali in questi paesi, nonché a trasferire le adeguate tecnologie per l'esecuzione di tali studi e ad incrementare e migliorare la capacità dei siti a svolgere le attività previste per gli eventuali trial. Grazie a tali attività, gli studi di collaborazione con il Sudafrica, lo Swaziland e l'Uganda, sono stati iniziati o si sono rafforzati nel corso del 2004.

Il costante flusso di informazioni generate dalla ricerca di base nell'ICAV viene utilizzato per il disegno e la sperimentazione di nuovi prototipi vaccinali contro l'HIV/AIDS. Questi vengono valutati dapprima nel modello murino; i candidati più promettenti vengono poi convalidati nel modello della scimmia nel quale è possibile valutare anche l'efficacia. I candidati vaccinali dimostratisi efficaci nelle scimmie sono quindi prodotti in condizioni GMP, in accordo con le direttive dell'EMEA (Agenzia Europea per la Valutazione di Prodotti Medicinali) e una volta ottenuta l'approvazione per l'uso nell'uomo, sono sperimentati nell'ambito di trial clinici per valutarne prima la sicurezza, poi l'immunogenicità ed infine l'efficacia, in Italia e nei paesi in via di sviluppo. Questi studi, di base e preclinici, sono continuati nel corso del 2004. L'ICAV collabora anche con partners europei ed americani, esperti in particolari aree del progetto. In questa prospettiva, l'ICAV è stata inserita nel programma vaccinale Italia-USA stabilito fra i National Institutes of Health (NIH) (USA) e l'ISS (Italia) (vedere in seguito). I risultati fin qui ottenuti dimostrano che l'ICAV è un network altamente interattivo che sta aumentando la sua produttività in termini di pubblicazioni scientifiche, proprietà intellettuali, brevettuali e di know-how essenziali per il futuro sviluppo industriale dei candidati vaccinali che si dimostrano efficaci.

2. 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 2004 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. Queste 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 Reparto AIDS dell'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) sieropositivi (approccio terapeutico), del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat. Tale sperimentazione, iniziata nel Novembre del 2003, è proseguita per tutto l'anno 2004. Si sottolinea che questa è la prima volta che l'ISS (e l'Italia) intraprende una sperimentazione di Fase I di un vaccino, a partire dagli studi di base.

Il progetto consiste in due trial clinici di fase I, controllati con placebo, randomizzati in doppio cieco, che hanno lo scopo di 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 involontari HIV-1 positivi moderatamente immunocompromessi (protocollo terapeutico).

Lo scopo del trial vaccinale di fase I è di qualificare la proteina Tat di HIV-1 come innocua e immunogenica per la futura valutazione in trial vaccinali di fase II e III.

Sono state coinvolte le associazioni dei pazienti, che operano nel campo dell'HIV/AIDS tramite la creazione di un Community Advisory Board al quale partecipano 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 sono stati previsti per la prima metà del 2005 e porranno le basi per l'eventuale prosecuzione (fasi II e III) della sperimentazione, sia in Italia, sia in paesi ad alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV, quali quelli dell'Africa sub-sahariana. A tale proposito, è fondamentale ricordare che l'ISS ha instaurato da tempo collaborazioni con il Sudafrica, l'Uganda e lo Swaziland, paesi con alto tasso di infezione da HIV e che nel corso del 2004 esse sono andate rafforzandosi, in particolare con il Sudafrica e lo Swaziland a seguito di progetti in comune sia di intervento che di ricerca.

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 dal precedente 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 2004, 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 la Chiron Corporation un accordo, finanziato al 50% dal Ministero della Salute e dalla Chiron, finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione, in particolare di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS, comprendente Tat in associazione ad altri antigeni vaccinali. L'obiettivo principale di questo accordo è la creazione di una task force accademico-industriale di grande competitività internazionale che serva a generare un nuovo modo di fare ricerca capace di sfruttare in sinergia tutte le differenti esperienze del mondo scientifico e industriale. Gli studi relativi a tale accordo sono proseguiti nel 2004.

Progetti Europei (VI Programma Quadro).

E' importante menzionare due progetti europei che sono stati finanziati e diventati operativi dall'inizio del 2004. Nel primo progetto europeo (AVIP, "AIDS Vaccine Integrated Project") l'Istituto è coordinatore degli studi. Il progetto comprende gruppi di ricerca di 7 paesi europei ed il Sudafrica. Gli studi consistono in nuovi approcci vaccinali

preventivi e terapeutici già pronti che saranno sperimentati in fase I nell'uomo in Europa e in studi di fattibilità, trasferimento di tecnologie al personale di paesi africani e formazione, per la futura sperimentazione di fase II/III sia in Africa che in Europa.

Nel secondo 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.

Nell'ambito del VI Programma Quadro, è stato anche finanziato nel 2004 un terzo progetto europeo (VIIV, "Very Innovative AIDS Vaccine") con data d'inizio fissata al 1 gennaio 2005. L'Istituto è il coordinatore di tale progetto, che coinvolge collaboratori appartenenti a 3 Paesi europei. Il programma del VIIV consiste nello sviluppo di approcci vaccinali molto innovativi contro l'HIV/AIDS.

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

Nell'ambito di tale progetto, nel corso del 2004 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 HSV; lo sviluppo di vettori batterici attenuati di Salmonella e di adiuvanti vaccinali ed 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 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 2004 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 tutt'altro che vinta. Tale sviluppo è infatti ostacolato dalla presenza di differenti sottotipi virali (clades) di HIV-1 distantemente correlati tra loro, che sono presenti contemporaneamente in alcune regioni dell'Africa sub-sahariana. In previsione dei trial clinici di fase II in Africa con il vaccino basato sul Tat, sviluppato in ISS, per il loro disegno ed una corretta successiva analisi scientifica dei dati ottenuti è importante effettuare preliminarmente studi preliminari sulla risposta immune alla proteina Tat e sulla variabilità di questa proteina nei differenti sottotipi vaccinali. 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 Medica Research Council in Durban e la Stellenbosch University in Tygerberg, in Uganda, con il Joint Clinical Research Centre (JCRC) di Kampala) e in Swaziland) 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 che hanno portato alla dimostrazione che l'antigene vaccinale Tat derivato dal sottotipo B è efficacemente riconosciuto dagli anticorpi specifici di pazienti africani infettati con sottotipi di HIV-1 diversi da B. Gli studi in collaborazione con questi paesi sono proseguiti nel corso del 2004. Questi dati forniscono un'indicazione che la vaccinazione con il Tat derivato dal sottotipo B potrebbe essere efficace in individui infettati da sottotipi di HIV-1 diversi e forniscono le basi per la conduzione futura di trial di Fase II e III in Sudafrica ed Uganda con il vaccino basato sulla proteina Tat e di successivi trial con vaccini di seconda generazione basati sulla proteina Tat combinata con altri antigeni vaccinali.

L'ISS 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. Tali progetti, avviati precedentemente al 2004, sono proseguiti nel corso del 2004. 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, che sono strumenti fondamentali per l'attuazione dei loro programmi di lotta contro il diffondersi dell'epidemia di questi paesi.

La realizzazione e la riuscita dei trial di Fase I con il vaccino Tat in Italia e l'esito positivo di altri progetti sopra menzionati sono fondamentali per poter accedere in futuro ai finanziamenti per le fasi successive (Fasi II e III, in Italia ed in Africa) da parte di organizzazioni internazionali, quali l'Unione Europea, tramite lo European-Developing Countries Clinical Trials Programme (EDCTP), le Nazioni Unite ("Special Funds on AIDS"), la Bill and Melinda Gates Foundation, l'NIH (USA) e le associazioni private.

Clinica e terapia dell'infezione da HIV. Nel campo della ricerca clinica e della terapia della malattia da HIV nel 2004 sono state portate avanti le seguenti tematiche :

1. Strategie terapeutiche innovative
2. Sorveglianza della somministrazione di farmaci antiretrovirali con particolare riguardo alla gravidanza
3. Valutazione di nuove strategie per la prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi in via di sviluppo
4. Sviluppo di nuovi farmaci
5. Valutazione della qualità della vita nei pazienti con infezione da HIV/AIDS

Strategie terapeutiche innovative. Allo stato attuale delle conoscenze il trattamento antiretrovirale deve essere effettuato dai pazienti con infezione da HIV per tutta la vita; sono pertanto allo studio strategie terapeutiche innovative volte a rendere la terapia antiretrovirale più semplice e tollerabile. La somministrazione intermittente dei farmaci antiretrovirali rappresenta una delle modalità potenzialmente più interessanti da questo punto di vista per la possibile diminuita tossicità associata all'uso continuo dei farmaci ed è stata oggetto di numerosi trial clinici. Tra questi, lo studio ISS-PART, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e conclusosi nell'anno 2004 è uno dei più importanti, sia per l'ampiezza della casistica (circa 280 pazienti HIV+), che per la presenza al suo interno di un gruppo di controllo. Nello studio, al quale hanno partecipato 68 centri ospedalieri e universitari italiani, le due diverse modalità di somministrazione della terapia antiretrovirale, la terapia

intermittente e quella continua, sono state somministrate ai 2 gruppi di pazienti per 2 anni. I risultati dello studio hanno contribuito a definire le caratteristiche dei pazienti nei quali la terapia intermittente ha un'efficacia paragonabile alla terapia continua e non è associata ad eventi avversi.

Sorveglianza della somministrazione di farmaci antiretrovirali con particolare riguardo alla gravidanza. La terapia antiretrovirale, se da una parte rappresenta l'arma fondamentale per ottenere il controllo della malattia, dall'altra è associata ad una serie di eventi avversi particolarmente rilevanti in determinate condizioni. Inoltre, la continua introduzione di nuovi farmaci richiede uno studio attento e approfondito dei loro effetti collaterali su larga scala per definire il relativo profilo di sicurezza. In questo ambito sono stati portati avanti 2 importanti progetti.

Il primo è il Progetto Nazionale per la Sorveglianza sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità; esso si avvale di tre differenti reti per la raccolta dei dati: una rete nazionale di ostetrici facente capo al Gruppo di Studio Nazionale SIGO sull'Infezione da HIV; una rete di infettivologi, ostetrici e pediatri operante nel Lazio (Gruppo Laziale per lo Studio della Donna HIV Positiva in Gravidanza e del suo Bambino), ed un gruppo di centri infettivologici direttamente coordinati dall'ISS. Partecipano al Progetto oltre 30 centri clinici su tutto il territorio nazionale, con una casistica complessiva di oltre ottocento segnalazioni. Lo studio ha raccolto importanti informazioni sugli aspetti demografici e clinici della madre, sull'andamento clinico ed immunologico dell'infezione da HIV durante la gravidanza, sull'uso di farmaci antiretrovirali durante la gravidanza ed il parto, sui ricoveri e le relative patologie responsabili, nonché dati sugli esiti e sulla durata della gravidanza. Le informazioni ottenute hanno rilevanza particolare in quanto descrivono un fenomeno precedentemente esplorato in maniera soltanto parziale a livello nazionale.

Il secondo, in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), riguarda un programma di monitoraggio di un nuovo farmaco anti-HIV, l'enfuvirtide, recentemente introdotto nell'uso clinico. Il farmaco è destinato a pazienti con particolari condizioni cliniche e terapeutiche ed il monitoraggio prevede la raccolta presso il Dipartimento del Farmaco dell'ISS di dati clinici e di laboratorio di pazienti in trattamento con questo farmaco al fine di definirne l'impatto sulla malattia e la tollerabilità.

Valutazione di nuove strategie per la prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi in via di sviluppo. Nel 2004 sono stati effettuati studi sulla prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV nei paesi in via di sviluppo. 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, la pratica del taglio cesareo e l'abolizione dell'allattamento materno hanno ridotto i tassi di trasmissione al di sotto del 2%. Diversa è invece la situazione nei paesi con risorse limitate dove devono essere messe a punto strategie di profilassi semplificate e che tengano in considerazione la necessità dell'allattamento materno in relazione ai tassi di morbidità e mortalità associati all'allattamento artificiale in quei paesi. In questo ambito sono state svolte le seguenti attività: a) Studi per la valutazione di strategie di prevenzione della trasmissione associata all'allattamento nell'Africa subsahariana mediante somministrazione di antiretrovirali ai bambini allattati al seno o alle madri in corso di allattamento, b) Valutazione della selezione di mutanti resistenti nei bambini e nelle donne che ricevono profilassi con antiretrovirali. e) Studi sulla circolazione dei diversi sottotipi virali di HIV nell'Africa subsahariana e loro correlazione con la trasmissione materno-infantile e con la selezione dei mutanti resistenti ai farmaci.

Sviluppo di nuovi farmaci. I farmaci antiretrovirali attualmente in commercio appartengono a 3 classi farmacologiche che intervengono in 3 fasi diverse del ciclo dell'HIV: la retroscrittura, la processazione da parte delle proteasi e la fusione tra virus e cellula ospite. Poiché una limitazione importante al loro impiego è l'emergenza di varianti virali resistenti all'azione di questi farmaci e, in ultima analisi, la perdita dell'attività antivirale, è importante poter disporre di nuovi agenti con meccanismi d'azione diversi, attivi anche contro i ceppi mutati di HIV. L'integrasi è un enzima chiave nel ciclo vitale dell'HIV, che catalizza l'integrazione del genoma virale nel DNA dell'ospite; essa rappresenta un importante target potenziale per il trattamento dell'infezione. Gli inibitori dell'integrasi costituiscono una nuova classe di farmaci anti-HIV, attualmente in fase iniziale di sviluppo clinico. Le attività intraprese nel 2004 in questo campo comprendono: a) la valutazione dell'attività antivirale in vitro di nuove molecole con attività anti-integrasi. E' stato messo a punto un nuovo test di screening che assicura rapidità di esecuzione, elevata sensibilità, riproducibilità e abbattimento dei costi rispetto ai metodi tradizionali; b) il coordinamento italiano di uno studio clinico multinazionale di fase IIb, nell'ambito del quale si valutano la sicurezza e l'attività di un nuovo inibitore dell'integrasi in una popolazione di soggetti HIV+ che hanno sviluppato resistenza ai farmaci antiretrovirali in commercio e si trovano in una condizione di fallimento virologico.

Valutazione della qualità della vita nei pazienti con infezione da HIV/AIDS. La misurazione della qualità della vita è ormai considerata essenziale per una valutazione complessiva di qualsiasi intervento farmacologico, specialmente se di lunga durata, sia nell'ambito della sperimentazione terapeutica, che nel corso della comune pratica clinica.

Anche le linee guida internazionali per il trattamento antiretrovirale considerano il miglioramento della qualità della vita come uno degli obiettivi fondamentali della terapia HAART. Il cambiamento degli aspetti evolutivi di questa infezione ha comportato, nelle persone HIV-positivo, nuove aspettative e differenti modelli di vita da esplorare attraverso strumenti di indagine (questionari) di nuova concezione e suscettibili di periodica revisione. Nel corso del 2004 è stato validato un nuovo questionario per la valutazione della qualità della vita, messo a punto da un team di esperti e coordinato da ricercatori dell'ISS, disegnato in modo tale da recepire i cambiamenti nella conoscenza della storia naturale dell'infezione da HIV negli ultimi anni.

E' stato inoltre disegnato uno studio di efficacia di un nuovo farmaco antiretrovirale, l'enfuvirtide, che prevede come misura di efficacia primaria proprio la valutazione della qualità della vita.

Azione Concertata "Sarcoma di Kaposi".

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 anti-tumorali basate sull'uso degli inibitori delle proteasi di HIV. Studi di base e pre-clinici compiuti nel reparto "Infezioni da Retrovirus" del Laboratorio di Virologia dell'ISS (ora Centro AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità) 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 HIV, 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 ed è entrata nella fase esecutiva con l'arruolamento dei pazienti rispondenti ai criteri di eleggibilità. Il reclutamento dei pazienti in 10 centri clinici nazionali è diventato operativo nel Giugno 2003. Nell'Aprile del 2004 è stata effettuata una prima analisi ad interim della sperimentazione. I risultati dell'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. In base ai risultati della sperimentazione sarà possibile valutare il trasferimento delle conoscenze acquisite nella terapia di altri tumori solidi o di origine ematopoietica.

PAGINA BIANCA

Allegati

Tabella 1: FSN 2004- Finanziamento interventi legge 135/90

Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia - Dicembre 2004

PAGINA BIANCA

MINISTERO DELLA SALUTE

D.G. Programmazione sanitaria

FSN 2004- Finanziamento interventi legge 135/90

importi in euro

	CORSI DI FORMAZIONE			TRATT.TO DOMICILIARE			TOTALE = euro 49.063.000,00
	euro 18.076.000,00			euro 30.987.000,00			
	PL mal. inf.ve previsti inizio anno (70%)	Malati (30%)	Finanziamento	PL teorici (2.100) (50%)	Malati (50%)	Finanziamento	
PIEMONTE	293	1.147	1.226.523,00	150	1.147	2.159.171,00	3.385.694,00
LOMBARDIA	546	5.476	3.311.178,00	707	5.476	10.238.158,00	13.549.336,00
VENETO	229	927	967.995,00	123	927	1.758.637,00	2.726.632,00
LIGURIA	190	958	861.160,00	125	958	1.801.211,00	2.662.371,00
EMILIA .ROM.	310	1.591	1.413.635,00	204	1.591	2.963.751,00	4.377.386,00
TOSCANA	307	1.173	1.276.279,00	129	1.173	2.020.643,00	3.296.922,00
UMBRIA	52	194	214.739,00	12	194	262.467,00	477.206,00
MARCHE	121	342	466.067,00	35	342	569.076,00	1.035.143,00
LAZIO	584	2.724	2.579.170,00	275	2.724	4.503.660,00	7.082.830,00
ABRUZZO	123	181	422.577,00	15	181	274.107,00	696.684,00
MOLISE	31	20	98.634,00	1	20	25.237,00	123.871,00
CAMPANIA	507	941	1.801.720,00	68	941	1.348.347,00	3.150.067,00
PUGLIA	302	781	1.140.944,00	57	781	1.123.404,00	2.264.348,00
BASILICATA	94	61	299.191,00	4	61	84.271,00	383.462,00
CALABRIA	140	183	473.911,00	18	183	298.912,00	772.823,00
SICILIA	318	528	1.110.962,00	43	528	794.749,00	1.905.711,00
SARDEGNA	94	426	411.315,00	50	426	761.199,00	1.172.514,00
TOTALE	4.241	17.653	18.076.000,00	2.017	17.653	30.987.000,00	49.063.000,00

Per Sicilia e Sardegna sono state effettuate le ritenute di legge sui parametri: PL mal. inf.ve - Malati AIDS - PL teorici dom.re.

I dati originari ammontano, rispettivamente, a:

Sicilia:	553	919	75
Sardegna:	133	600	71

euro
49.063.000,00
18.076.000,00
30.987.000,00

AGGIORNAMENTO DEI CASI DI AIDS NOTIFICATI IN ITALIA E DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV



Reparto di Epidemiologia (COA)
Viale Regina Elena 299 - 00161 Roma
☎ 06 - 4990 2337
Fax 06 - 49387210
e-mail coa@iss.it

Dicembre 2004

A cura di: B. Suligoj, S. Boros, L. Camoni, D. Lepore

INDICE DELLE ILLUSTRAZIONI

FIGURE

Figura 1. Casi di AIDS in Italia per semestre di diagnosi, corretti per ritardo di notifica e tasso annuale di incidenza al 31 dicembre 2004	1
Figura 2. Tasso di incidenza di AIDS per regione di residenza (per 100.000 ab.) per i casi notificati tra Gennaio e Dicembre 2004	3
Figura 3. Età mediana alla diagnosi per sesso e anno di diagnosi	6
Figura 4. Uso di terapie antiretrovirali e regime terapeutico	9
Figura 5. Uso di terapie antiretrovirali pre-AIDS per categoria di trasmissione	9
Figura 6. Flusso dei dati del sistema di sorveglianza HIV	13
Figura 7. Tasso annuale di incidenza ¹⁶ (per 100.000 abitanti) delle nuove diagnosi di infezione da HIV segnalate nel 2003	14
Figura 8. Nuove diagnosi da HIV 1985-2003	14
Figura 9. Distribuzione percentuale delle nuove diagnosi di infezione da HIV per categoria di esposizione e per anno (Piemonte, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Trento, Bolzano, Modena, Lazio)	15
Figura 10. Età mediana delle nuove diagnosi di infezione da HIV, per genere e anno, 1985-2003 (Piemonte, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Trento, Bolzano, Modena, Lazio)	15

TABELLE

Tabella 1: Distribuzione annuale dei casi di AIDS, dei casi corretti per ritardo di notifica, dei decessi e del tasso di letalità	2
Tabella 2: Distribuzione annuale dei casi prevalenti di AIDS per regione di residenza	2
Tabella 3: Distribuzione dei casi di AIDS per regione di residenza e per anno di diagnosi	3
Tabella 4: Distribuzione dei casi di AIDS per provincia di segnalazione e di residenza e tasso di incidenza per provincia di residenza ⁸	4
Tabella 5: Distribuzione percentuale dei casi cumulativi di AIDS per nazionalità anagrafica	5
Tabella 6: Distribuzione percentuale dei casi di AIDS per fasce di età e per sesso negli anni 1990, 1995, 2002 e nel totale dei casi	5
Tabella 7: Distribuzione dei casi di AIDS in adulti per categoria di esposizione e per anno di diagnosi	6
Tabella 8: Distribuzione dei casi cumulativi di adulti con AIDS in eterosessuali, per tipo di rischio e sesso	6
Tabella 9: Frequenza relativa delle patologie ¹⁹ indicative di AIDS in adulti per anno di diagnosi	7
Tabella 10: Distribuzione dei casi pediatrici di AIDS in Italia per regione di residenza e per anno di diagnosi	8
Tabella 11: Distribuzione dei casi pediatrici di AIDS per categoria di esposizione, per anno di diagnosi e per sesso	8
Tabella 12: Frequenza relativa delle patologie ¹⁸ indicative di AIDS in pediatrici per periodo di diagnosi	8
Tabella 13: Tempo intercorso tra il 1° test HIV+ e la diagnosi di AIDS	10
Tabella 14: Valore assoluto dei CD4+ e carica virale per terapia antiretrovirale e anno di diagnosi	11
Tabella 15: Malattie indicative di AIDS per terapia antiretrovirale	11
Tabella 16: Malattie indicative di AIDS nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale pre-AIDS per quadro virologico e immunologico	12



COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS
Ministero della Salute

Aggiornamento dei casi di AIDS

31 dicembre 2004

SORVEGLIANZA AIDS

1. DISTRIBUZIONE TEMPORALE E GEOGRAFICA DEI CASI

Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia¹, al 31 dicembre 2004, sono stati notificati al COA 54.497 casi cumulativi di AIDS². Di questi, 42.312 (77,7%) erano di sesso maschile, 741 (1,4%) in età pediatrica (<13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio, e 3179 (6,0%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi, calcolata per gli adulti, era di 34 anni per i maschi (range: 13 anni - 86 anni), e di 32 anni (range: 13 anni - 80 anni) per le femmine.

1.1 L'andamento temporale

Nel 2004 sono stati notificati³ al COA 1654 nuovi casi di AIDS, di cui 1220 (73,8%) diagnosticati nell'ultimo anno e 434 riferiti a diagnosi effettuate negli anni precedenti.

La figura 1 mostra l'andamento del numero dei casi di AIDS segnalati al Registro Nazionale AIDS (RNAIDS), corretti per ritardo di notifica⁴. Nella stessa figura è riportato l'andamento dei tassi d'incidenza per anno di diagnosi, che evidenzia un

costante incremento dell'incidenza dei casi di AIDS notificati nel nostro Paese sino al 1995, seguito da una progressiva diminuzione dal 1996, fino al 2001; nel 2004 i casi diagnosticati (corretti per ritardo di notifica) sono praticamente sovrapponibili a quelli del 2003.

La tabella 1 riporta il numero dei casi e dei deceduti per anno di diagnosi e il relativo tasso di letalità. In totale, 34.358 pazienti (63,0%) risultano deceduti al 31 dicembre 2004. Nonostante il numero di decessi per AIDS sia ancora sottostimato⁵, a causa della non obbligatorietà della notifica di decesso, il dato di mortalità riportato è più accurato, rispetto ai precedenti notiziari, grazie ad un'indagine nazionale⁶ sullo stato in vita dei casi di AIDS effettuata nel corso del 2001. La tabella 1 riporta, oltre al numero annuale di nuovi casi corretto per ritardo di notifica la stima dei casi cumulativi di AIDS al 31 dicembre 2004 (55.018 casi).

Il numero dei casi prevalenti⁷ per anno e per regione di residenza viene mostrato in tabella 2

1.2 La distribuzione geografica

La distribuzione dei casi per regione di

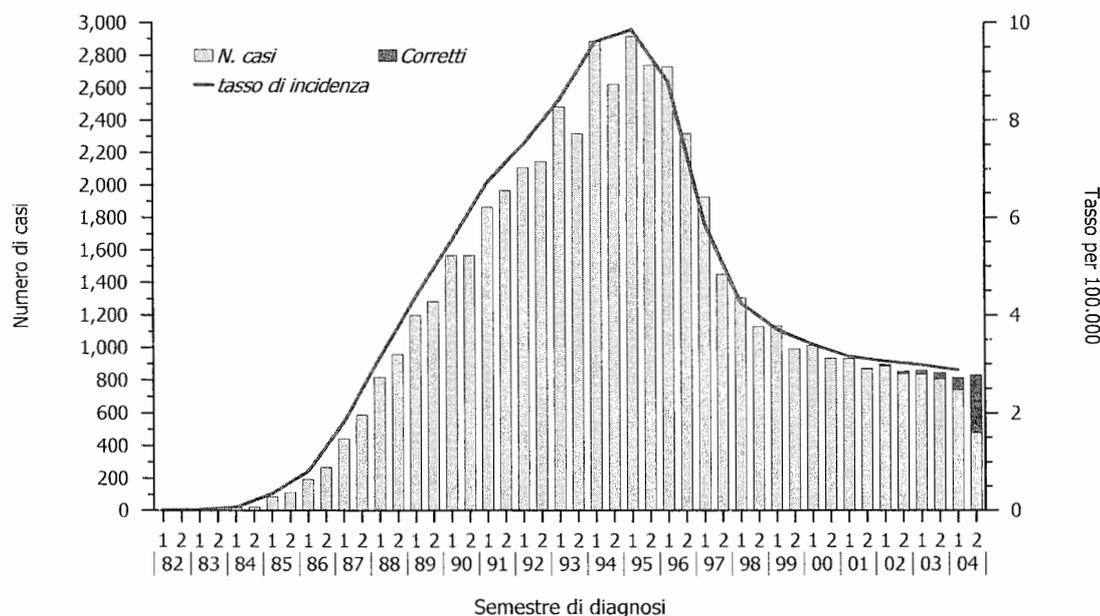


Figura 1. Casi di AIDS in Italia per semestre di diagnosi, corretti per ritardo di notifica e tasso annuale di incidenza al 31 dicembre 2004

XIV LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI — DOCUMENTI

Aggiornamento dei casi di AIDS

31 dicembre 2004

Tabella 1: Distribuzione annuale dei casi di AIDS, dei casi corretti per ritardo di notifica, dei decessi e del tasso di letalità

Anni	Casi diagnosticati	Casi corretti per ritardo di notifica	Morti per anno di decesso	Decessi per anno di diagnosi**	Tasso di letalità [#]
1982	1	1	0	0	0,0
1983	8	8	2	7	87,5
1984	37	37	16	37	100,0
1985	198	198	89	186	93,9
1986	458	458	268	436	95,2
1987	1030	1030	563	972	94,4
1988	1775	1775	857	1663	93,7
1989	2483	2483	1406	2323	93,6
1990	3134	3134	1946	2906	92,7
1991	3828	3828	2619	3541	92,5
1992	4257	4257	3280	3860	90,7
1993	4802	4802	3667	4041	84,2
1994	5506	5506	4334	4390	79,7
1995	5653	5653	4580	3779	66,8
1996	5048	5048	4198	2415	47,8
1997	3376	3376	2144	1156	34,2
1998	2437	2437	1067	703	28,8
1999	2126	2126	770	542	25,5
2000	1945	1948	681	411	21,1
2001	1800	1809	632	336	18,7
2002	1729	1752	478	273	15,8
2003	1646	1706	440	250	15,2
2004	1220	1647	321	131	10,7
Totale	54497	55018	34358	34358	63,0

**Il numero di decessi indica quanti dei pazienti, diagnosticati in uno specifico anno, risultano deceduti al 31-12-2004;

[#]il tasso di letalità è calcolato come il rapporto tra i decessi per anno di diagnosi ed i casi diagnosticati nello stesso anno**Tabella 2: Distribuzione annuale dei casi prevalenti di AIDS per regione di residenza**

Regione	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Lombardia	4110	4141	3837	3875	4132	4433	4824	5181	5560	5811
Lazio	1924	2034	1993	2059	2095	2179	2370	2564	2778	2869
Emilia Romagna	1353	1335	1137	1155	1147	1207	1310	1402	1515	1619
Toscana	810	808	763	758	864	918	1004	1093	1184	1253
Piemonte	873	919	837	832	837	878	967	1047	1096	1168
Liguria	694	728	703	716	741	792	861	909	968	1025
Veneto	829	835	750	712	725	750	821	892	950	999
Campania	538	590	609	677	722	787	854	913	966	990
Sicilia	668	679	694	736	736	776	851	885	937	953
Puglia	540	594	577	585	599	649	683	727	796	842
Sardegna	484	481	461	465	473	502	542	576	607	617
Marche	220	233	212	228	237	257	284	315	338	373
Friuli Venezia Giulia	120	135	131	122	140	157	163	176	190	204
Abruzzo	119	122	120	124	137	142	154	177	190	201
Umbria	101	124	115	122	132	150	160	175	195	201
Calabria	124	145	135	136	134	135	155	171	189	197
Trento	116	120	118	116	119	114	118	127	131	134
Bolzano	60	68	71	74	78	74	83	85	95	101
Basilicata	39	47	34	43	47	48	53	55	61	65
Val D'Aosta	19	28	23	22	21	21	23	24	30	30
Molise	10	8	7	9	9	14	16	18	20	23
Estera	125	126	146	175	188	200	224	250	277	291
Ignota	247	291	296	321	347	386	418	445	468	494
Totale	14123	14591	13769	14062	14660	15569	16938	18207	19541	20460